

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

山本 博・北野亀三郎・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

Thienamycin の誘導体である imipenem (MK-0787) は強い抗菌力を示すが、腎上皮の dehydropeptidase-I によって水解をうけ不活性化されるため実用が難かかったが、dehydropeptidase-I の酵素活性を阻害する cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、併用することで MK-0787 本来の抗菌力を期待出来ることとなった。われわれは本剤の血中および胆汁中濃度の推移を検討し、合わせて外科的感染症に対する臨床効果、細菌学的効果および副作用の検討を行なった。

MK-0787 の血中濃度は投与後 1 時間値で 1.63 μ g/ml から 8.49 μ g/ml にわたりばらつきが大きかった。胆汁中濃度は 1 時間後にピークがあり、0.23 μ g/ml から 10.64 μ g/ml とばらつきが大きいが、比較的高濃度の 2 例と低濃度の 3 例がみられた。

MK-0791 は胆汁中濃度でほぼ MK-0787 と近似の値を示したが、MK-0791 の方が早く測定限界値以下となった。

臨床的には外科的感染症 9 例に使用し、有効 6、やや有効 3 で有効率 66.7% であった。

細菌学的には、15 株中消失 8、減少 6、不変 1 であった。

臨床症状を呈する副作用はみられなかったが、9 例中 3 例に好酸球増多がみられた。

Imipenem (MK-0787) はカルバペネム系抗生物質 thienamycin の誘導体である。Thienamycin は *P. aeruginosa* を含む広範囲の菌種に強い抗菌力を示すことが知られていた。また β -lactamase 阻害活性を有する抗生物質でもあったが溶液状態での安定性に問題があり¹⁾ 優れた面を認められながらついに実用化には至らなかった。米国メルク社研究所ではその誘導体の研究が続けられて MK-0787 が開発された。この薬剤は thienamycin よりも安定性においても抗菌力においても優れたものであった。しかし本剤は腎尿細管上皮に存在する dehydropeptidase-I によって水解不活性化されるため、尿中回収率が悪いことが知られ、また動物実験では CER よりも弱いものの腎障害を起こすことも認められ、実用化への大きな問題とされた^{2,3)}。

Cilastatin sodium (MK-0791) は dehydropeptidase-

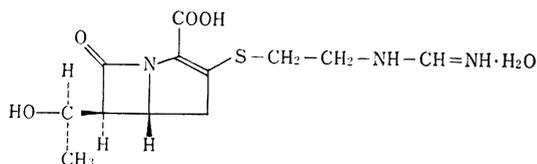
I の阻害剤として開発された。本剤はそれ自身には抗菌力をみとめられないが、MK-0787 と併用投与することで dehydropeptidase-I の酵素活性が失われ、MK-0787 は活性のまま尿中へ排泄されるために高い尿中回収率が得られることが認められた。それと同時に動物実験ではその併用によって MK-0787 の腎毒性が軽減されることも確かめられた⁴⁾。

これらの MK-0787, MK-0791 および併用時の安全性も確かめられ欧米での臨床試験では併用投与の有効性および安全性ともに良好であると報告されている。

MK-0787 および MK-0791 の化学構造式を Fig. 1, 2 に示す。

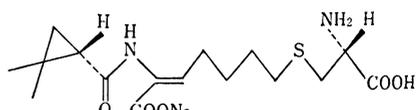
我々は両剤の 1:1 合剤である MK-0787/MK-0791 の供与をうけ胆汁中排泄試験を行なうとともに外科的感染症 9 例に使用して臨床効果、細菌学的効果などを検討

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

Molecular formula: C₁₂H₁₇N₃O₇S·H₂O

Molecular weight: 317.36

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

Molecular formula: C₁₆H₂₅N₂O₅SNa

Molecular weight: 330.43

した。

I. 本薬剤の胆汁中濃度

1. 対象および方法

昭和 59 年 2 月から昭和 60 年 8 月までに福岡大学第一外科に入院中の胆石症 4 例, 悪性腫瘍による閉塞性黄疸 1 例の計 5 例について本剤を経静脈的に投与し, 経時的に胆汁中および血中濃度を測定した。すなわち胆道ドレーン造設後 3 週間以上経過した上記症例に MK-0787/MK-0791, 500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注し投与前, 投与終了後 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 5 時間, 6 時間にドレーンから排泄される胆汁を採取した。同時に投与前, 1 時間, 2 時間, 4 時間後に採血した。胆汁は直ちに凍結保存し, 血液は血清分離後血清を凍結保存した。検体は鳥居薬品株式会社研究所において, *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とし, 1% Sod. citrate を含む nutrient agar (Difco) を用いる paper disc 法による Bioassay 法によって MK-0787 濃度を測定した。また 2 例については MK-0791 についても HPLC-ポストカラム蛍光法によって測定を行なった。

2. 成績

得られた胆汁中および血中濃度を Table 1 および Fig. 3, 4 に示した。胆汁中および血中ともに最高値は 1 時間後に得られた。胆汁中濃度は個人差が大きいが比較的高濃度に排泄された 2 例 (Case 4, 5) と比較的低濃度であった 3 例 (Case 1, 2, 3) とにわかれた。

比較的高濃度が測定された No. 4 においては 1 時間後 10.64 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 3.61 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 1.81 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.12 $\mu\text{g/ml}$ と低下した。No. 5 では 1 時間後 8.61 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 3.53 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 2.96 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.30 $\mu\text{g/ml}$ と低下した。

一方, 比較的低濃度であった No. 1 では 1 時間後 2.11

Fig. 3 Bile levels of MK-0787

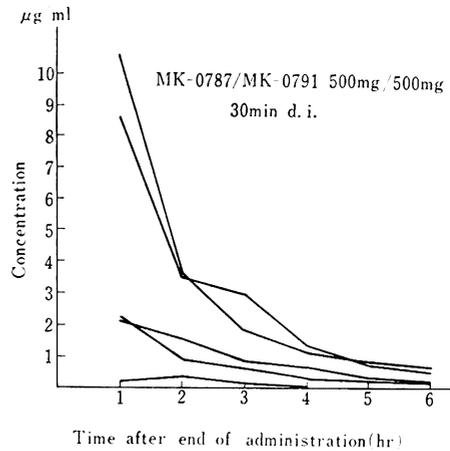
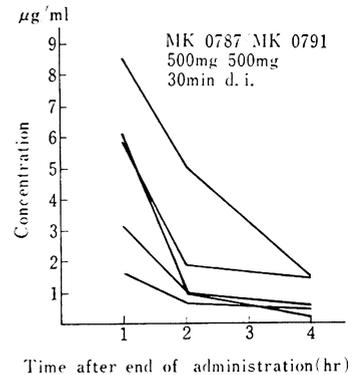


Fig. 4 Serum levels of MK-0787



$\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 1.53 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 0.83 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 0.67 $\mu\text{g/ml}$ を示した。No. 2 では 1 時間後 2.18

Table 1 Bile and serum levels of MK-0787

($\mu\text{g/ml}$)

Case		Before	1 hr	2 hrs	3 hrs	4 hrs	5 hrs	6 hrs	
1	H.S. 61 M	Bile	0	2.11	1.53	0.83	0.67	0.23	0.24
	Serum	0	1.63	0.82		0.48			
2	M.I. 74 M	Bile	0	2.18	0.88	0.58	0.27	0.21	0.18
	Serum	0	6.09	0.94		0.61			
3	M.T. 73 F	Bile	0	0.23	0.44	0.17	<0.10	N.D.	N.D.
	Serum	0	3.11	0.97		0.24			
4	M.F. 75 F	Bile	0	10.64	3.61	1.81	1.12	0.77	0.61
	Serum	0	8.49	5.13		1.56			
5	H.S. 62 M	Bile	0	8.61	3.53	2.96	1.30	0.71	0.42
	Serum	0	5.90	1.94		1.51			

Table 2 Bile levels of MK-0787 and MK-0791 ($\mu\text{g/ml}$)

Case		1 hr	2 hrs	3 hrs	4 hrs	5 hrs	6 hrs
4 M.F.	MK-0787	10.64	3.61	1.81	1.12	0.77	0.61
	MK-0791	8.90	1.28	0.29	N.D.	N.D.	N.D.
5 H.S.	MK-0787	8.61	3.53	2.96	1.30	0.71	0.42
	MK-0791	9.22	3.58	0.37	N.D.	N.D.	N.D.

$\mu\text{g/ml}$, 2時間後 0.88 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 0.58 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 0.27 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。No. 3 においては 1時間後 0.23 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 0.44 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 0.17 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後では 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり, もっとも低濃度を示した。

MK-0791 については No. 4, 5 の 2 症例で検討した (Table 2, Fig. 5)。No. 4 では 1時間後 8.90 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 1.28 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 0.29 $\mu\text{g/ml}$ で, No. 5 では 1時間後 9.22 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 3.58 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 0.37 $\mu\text{g/ml}$ であった。両症例とも 4時間後には測定限界以下となった。

血中の MK-0787 濃度は 1時間値で 1.63 $\mu\text{g/ml}$ から 8.49 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, ばらつきが甚しいがいずれも 1時間後に最高濃度を記録した。

II. 臨床的検討

1. 対象および投薬方法

昭和 59 年 1 月から 6 月の間に福岡大学第一外科に入院した 38 歳から 76 歳の成人, 男性 7, 女性 2 の計 9 例の外科的感染症に本剤を使用した。1日量は MK-0787 として 1,000 mg 8 例, 1,500 mg 1 例で投与日数は 5 日から 9 日, 総投与量は 5 g から 9 g であった。投与はすべて附属のボトル (生理食塩液 100 ml) を用い点滴静注によった。

2. 総合的臨床効果判定基準

臨床的効果の判定基準は次のとおりとした。

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

有効: 上記 3 項目のうち 2 項目に改善あるいは正常化, 陰性化がみられた場合。

やや有効: 上記 3 項目のうち 1 項目に改善, 正常化, 陰性化がみられた場合。

無効: 上記 3 項目のいずれにも改善がみられず, または増悪した場合。

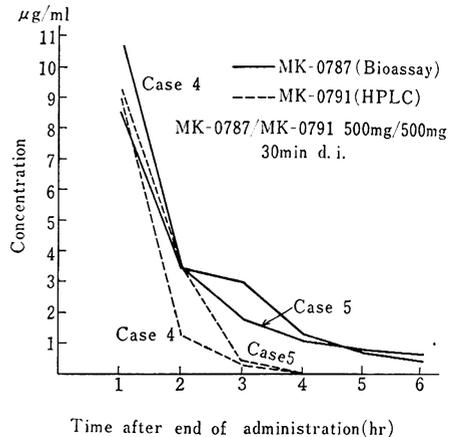
3. 成績

臨床症例の一覧を Table 3 に示した。

症例 1 K. T., 45 歳, M, 術後創感染。

肝内結石症のため 2 年前からときどき発熱, 黄疸を来

Fig. 5 Bile levels of MK-0787 and MK-0791



たしていたが, 昭和 58 年 11 月 PTCD を施行し, 減黄をはかり, のち昭和 59 年 2 月肝内胆管截石, 総胆管空腸吻合術を施行した。術後創感染のため 3 月 13 日から MK-0787/MK-0791 を MK-0787 として 1 回 500 mg を 1 日 2 回 7 日間使用した。本剤使用前に創分泌物から分離した細菌は *K. oxytoca* (++) , *P. vulgaris* (++) , *P. morganii* (++) であったが, 使用後は *P. vulgaris* (+) , *P. morganii* (少々) と除菌または菌数の減少をみとめた。また臨床的には分泌物の減少, 圧痛の軽快などがみられた。有効。

症例 2 H. Y., 76 歳, M, 術後創感染。

胃癌で昭和 59 年 2 月 16 日胃切除術施行, 術創から膿性分泌物あり, 2 月 23 日から 5 日間本剤を MK-0787 として 1 回 500 mg を 1 日 2 回点滴投与した。起炎菌の分離は出来なかったが分泌物の消失, 創の乾燥化がみられ圧痛は消失した。有効と判定した。

症例 3 M. S., 55 歳, M, 術後創感染。

肝細胞癌で昭和 59 年 4 月 10 日肝右葉 S₈ 区域切除施行したが, のち正中創より膿性分泌物をみとめた。本剤を MK-0787 として 1 回 500 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した。使用前後も起炎菌は分離し得なかった。しかし明らかに分泌物の減少がみられ, やや有効と判定し

Table 3 Clinical cases treated with MK-0787/MK-0791

Case	Infectious disease	Dose/day (mg)	Duration (days)	Isolated organism Before → After	Clinical course	Effect	Side effect
1 K.T. 45 M	Wound infection	1,000	7	<i>K. oxyloca</i> (#) <i>P. vulgaris</i> (#) <i>P. morganii</i> (#) → <i>P. vulgaris</i> (+) → <i>P. morganii</i> (a little)	Exudate Pain → Decreased	Good	(-)
2 H.Y. 76 M	Wound infection	1,000	5	No growth	Exudate Pain → Eradicated	Good	Eosino ↑
3 M.S. 55 M	Wound infection	1,000	5	No growth	Exudate → Slightly decreased	Fair	(-)
4 R.T. 38 F	Abdominal wall abscess	1,000	5	<i>P. aeruginosa</i> (#) → <i>P. aeruginosa</i> (a little)	Exudate Swelling → Decreased → Eradicated	Good	(-)
5 Y.M. 42 M	Postoperative intraabdominal infection	1,000	9	<i>B. fragilis</i> → (-)	Exudate Pain → Decreased → Eradicated	Good	Eosino ↑
6 T.H. 70 M	Postoperative intraabdominal infection	1,000	5	<i>P. aeruginosa</i> (###) → <i>P. aeruginosa</i> (#)	Exudate W.B.C. → Decreased	Fair	Eosino ↑
7 T.M. 69 M	Postoperative cholangitis Wound infection	1,000	5	<i>E. faecalis</i> (##) <i>Acinetobacter</i> (##) <i>α-Streptococcus</i> (#) <i>E. faecalis</i> (+) → <i>Acinetobacter</i> (#) → (-)	Exudate W.B.C. → Decreased	Good	(-)
8 Y.M. 41 F	Postoperative cholangitis Wound infection	1,000	5	<i>E. faecalis</i> (###) <i>E. aerovius</i> (###) <i>P. aeruginosa</i> (###) <i>P. putida</i> (###) → <i>E. faecalis</i> (###) <i>P. aeruginosa</i> (a little) → (-)	Bile CRP(+) → Get clear → (-)	Fair	(-)
9 F.S. 72 M	Perforative peritonitis	1,500	5	<i>E. coli</i> → (-)	Temp. W.B.C. → Decreased	Good	(-)

た。

症例 4 R. T., 38 歳, F, 陳旧性腹壁膿瘍。

昭和 38 年に虫垂切除を受けたが, 昭和 48 年になって手術創痕部に腫脹を来し, いったん軽快したが, その後もしばしば同部に腫脹が再発した。59 年 2 月 7 日腫瘍化した陳旧性膿瘍を含め不良肉芽を切除した。術後分泌液が続き *P. aeruginosa* を検出した。本剤 5 日間の投与で菌数の減少, 圧痛の消失, 発赤の軽快などを認めた。有効。

症例 5 Y. M., 42 歳, M. 術後腹腔内感染。

昭和 45 年来肝機能異常を指摘されていた。昭和 58 年食道静脈瘤の存在を指摘, 同年 12 月吐血したが内科的な止血に成功した。59 年 4 月 10 日食道離断術を施行後, 腹腔ドレーンから膿性分泌液が続き, *B. fragilis* を検出した。本剤を 9 日間使用し菌は消失した。さらに分泌物減少, 圧痛消失, CRP の低下などをみとめた。有効と判定した。

症例 6 T. H., 70 歳, M. 術後腹腔内感染。

食道噴門部癌で昭和 59 年 3 月 1 日胃全摘出, 脾摘出術を受けた。その後腹腔ドレーンから膿性分泌液が続いた。分離された *P. aeruginosa* は本剤 5 日間の使用で(卅)→(卅)とやや減少した。分泌物の減少, 白血球数

の減少などをみたが菌数の減少が十分でなくやや有効と判定した。

症例 7 T. M., 69 歳, M. 術後胆管炎, 創感染。

昭和 58 年 12 月黄疽が出現し, 閉塞性黄疽として昭和 59 年 1 月 4 日 PTCD を施行され, 3 月に胆嚢摘出, 総胆管ドレナージを施行したが, 創からは膿性分泌液があり α -*Streptococcus*, *E. faecalis* が検出され, 胆汁からは *E. faecalis*, *Acinetobacter* が検出された。本剤を 5 日間使用し, 創は乾燥した。胆汁中の細菌は *E. faecalis* は消失, *Acinetobacter* は菌数やや減少した。白血球数の減少もあり有効と判定した。

症例 8 Y. M., 41 歳, F, 術後胆管炎, 創感染。

十二指腸乳頭腫瘍のため昭和 59 年 6 月 7 日膵頭十二指腸切除施行した。術後胆管炎および創感染のため 6 月 21 日から本剤を 5 日間使用した。使用前胆汁から *E. faecalis*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* を検出したが使用後 *E. aerogenes* は消失, *P. aeruginosa* は減少, *E. faecalis* は不変であった。創から分離された *P. putida* は除菌された。胆汁は清浄化がみられ CRP(1+) → (-) と改善をみた。やや有効。

症例 9 F. S., 72 歳, M, 穿孔性腹膜炎。

昭和 59 年 1 月 30 日午前 1 時右下腹部痛を来し増

Table 4 Laboratory findings of clinical cases

Case	WBC	S-GOT ~40 (K-U)	S-GPT ~35 (K-U)	Al-P 2.7-10.0 (K A-U)	γ -GTP 0-60 (mU/ml)	LDH 150-450 (Wrobl-U)	BUN 8-20 (mg/dl)	Creatinine 0.4-1.4 (mg/dl)	
1 K.T.	B	5,900	60	56	48.2	1,144	229	7	0.7
	A	5,000	70	49	43.4	1,404	303	8	0.7
2 H.Y.	B	6,500	9	7	6.0	32	248	10	1.0
	A	5,000	17	14	6.0	28	297	14	0.9
3 M.S.	B	2,500	160	93	12.1	76	353	20	1.2
	A	3,700	52	42	9.7	63	344	20	1.2
4 R.T.	B	5,600	16	8	5.3	31	172	16	0.9
	A	5,200	25	18	7.0	40	172	18	1.0
5 Y.M.	B	6,200	149	84	12.6	104	501	13	0.9
	A	7,100	50	19	10.1	85	669	13	1.0
6 T.H.	B	11,700	25	37	7.3	34	296	15	0.8
	A	6,300	24	27	6.7	41	330	18	0.8
7 T.M.	B	16,900	20	19	19.5	251	210	10	0.7
	A	11,100	37	25	40.5	520	312	7	0.7
8 Y.M.	B	6,000	38	50	10.6	120	340	12	0.7
	A	5,200	52	59	8.2	82	325	11	0.7
9 F.S.	B	10,300	99	91	7.2	246	435	16	1.4
	A	7,200	43	36	8.8	205	425	34	1.4

B: Before A: After

強した。開腹して虫垂の穿孔，膿性腹水をみとめた。虫垂切除，腹腔ドレナージ施行し本剤を使用した。手術時採取した腹水から検出した *E. coli* は陰性化，下熱，白血球数の減少もあり有効とした。

III. 副作用，臨床検査値異常

本剤によって起こったと考えられる自他覚的臨床症状を呈するとき副作用は1例もみとめなかった。

本剤使用前後の臨床検査値を Table 4 に示した。

Case 1 で GOT が 60→26→70，GPT は 56→26→49，また Alkaline phosphatase は 48.2→36.7→43.4， γ -GTP は 1144→1106→1404 と変動した。総ビリルビンは 1.5→0.9→1.7 と変動した。これらは肝内結石による肝障害のための変動と考えている。

Case 7 では Alkaline phosphatase 19.5→40.5， γ -GTP 251→520 と高値を示しているが胆嚢癌の症例で術後胆管炎の結果で原疾患による変動と考えられ，いずれも本剤との因果関係はないと考えている。

Case 2，Case 5，Case 6 の3例で好酸球増多を認めた。すなわち Case 2 では本剤使用前好酸球 4% が使用中に 9% (実数 440) となり，1週後 2% と低下した。

Case 5 では本剤使用前 7% とやや高値であったが，使用中 10% (760) に増加し，本剤終了後 5.9% に低下した。

Case 6 においては投与前 5% であったが終了1日目 14.9% (940) に増加しのち速やかに減少した。

この3例では本剤使用中増加し終了後下降しており，アレルギー性の一過性増加であり，本剤との関係があるかも知れないと考えている。

IV. 考察

MK-0787 は β -lactam 環を持つ β -lactam 剤であるが，penam 系，cephen 系とは基本的に化学構造を異にしており calbapenen 系と呼ばれる。以前から強い抗菌力を持つことが知られていた thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。

この薬剤は基礎的検討段階で MK-0791 との合剤として投与されたときラットにおいては MK-0787 は胆汁中への移行はみられなかったが MK-0791 は約 50% が胆汁中に移行したと報告されている⁵⁾。

われわれはヒトにおける本剤点滴静注後の血中濃度および胆汁中濃度を検討した。

血中濃度については5例すべてで1時間後にピークがみられるがその濃度にはばらつきがあり最も低い Case 1 の 1.63 μ g/ml から最も高い Case 4 の 8.49 μ g/ml にわたっている。各症例の臨床検査値を Table 5 に示した。

胆汁中濃度は比較的高濃度に検出された Case 4, 5 と

Table 5 Laboratory findings of cases for biliary excretion

Case	GOT (K-U)	GPT (K-U)	Al-P (KA-U)	γ -GTP (mU/ml)	LDH (Wrobl-U)	Bilirubin(mg/dl)		BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
						Direct	Total		
1	34	27	11.9	37	286	0.2	0.3	12	0.9
2	54	13	30.3	288	285	2.6	4.0	12	0.7
3	12	7	4.0	23	241	0.1	0.3	19	0.6
4	28	17	15.5	222	247	1.9	2.2	10	0.8
5	42	59	11.3	85	214	0.8	1.1	27	1.2

Table 6 Bacteriological effect of MK 0787/MK 0791

	Strains	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>a-Streptococcus</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	3	2		1
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1		1	
<i>P. morgani</i>	1		1	
<i>Acinetobacter</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	3		3	
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>B. fragilis</i>	1	1		
Total	15	8	6	1

比較的低濃度であった Case 1, 2, 3 にわかれたが臨床検査値との相関は特にみられず、個人差が甚しいと考えられる。

また2例について (Case 4, 5) MK-0787 と MK-0791 の胆汁中の濃度相関を検討した。濃度はおおむね近似でいずれも1時間後に最高値を測定したが減少は MK-0791 の方が速やかで4時間後には2例とも測定限界値以下となった (Table 2, Fig. 5)。すなわちヒトにおけるわれわれの成績では胆汁中に MK-0787 の移行はみられなかったとされるラットにおけるものとは異なり、この2剤はほぼ近似の胆汁中濃度を示した。この点については更に検討を進めるべき必要があると考えられる。

しかしながらヒトにおいても強い抗菌力を期待出来る MK-0787 は最も高濃度を示した Case 4 でも1時間値 10.64 µg/ml であり、この胆汁中濃度は cephen 系薬剤の中で胆汁中排泄では決して良いとはいえない CEZ の胆汁中濃度を下廻っている。本剤の胆汁排泄は良くないというべきであろう。

臨床的検討のため本剤を外科的感染症に使用した。術後創感染 3, 陳旧性腹壁膿瘍 1, 腹腔内感染 2, 術後胆管炎および創感染 2, 穿孔性腹膜炎 1 の計 9 例であった。創感染については有効 2, やや有効 1, 腹壁膿瘍には有効, 腹腔内感染には有効 1, やや有効 1, 術後胆管炎兼創感染に対しては有効 1, やや有効 1, 穿孔性腹膜炎には有効の1総合的臨床効果を得た。すなわち9例中有効 6, やや有効 3, 有効率 66.7% であった。使用症例は少ないが、我々の成績では各分野の感染症に有効例をみとめており、外科的感染症に対する治療効果に期待出来る薬剤と考えられる。

細菌学的効果を Table 6 に示した。7例から検出された15株中除菌されたもの8株、減少したもの6株、不変1であった。*E. faecalis* および *P. aeruginosa* はそれぞれ3株を分離したが、*E. faecalis* については除菌2, 不変1であり、*P. aeruginosa* では3株すべて菌数の減少をみた。その他 *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. putida*, *B. fragilis*, 各1株は除菌され *P. wuellerstorfi*,

P. morganii, *Acinetobacter* 各1株は菌数の減少をみた。一般に抗生物質の効果をそれ程期待出来難いと考えられている菌種が多く分離されていたにもかかわらず、これだけの細菌学的な効果がみられたことは、この面からも外科的感染症への臨床面における使用効果が期待出来ると思われる。

また本剤使用による臨床症状を呈する副作用はみられなかったが、9例中3例に一過性の好酸球増多がみられた。

文 献

- 1) KAHAN, J. S.; F. M. KAHAN, R. GEOGELMAN, S. A. CURRIE, M. JACKSON, E. O. STAPLEY, T. W. MILLER, A. K. MILLER, D. HENDLIN, S. MOCHALES, S. HERNANDEZ, H. B. WOODRUFF & J. BIRNBAUM: Thienamycin, a new β -lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiotics* 32: 1~12, 1979
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of Thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 293~299, 1983
- 4) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, B. BJORNEGARD, L. A. BURMAN, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP, M. A. P. MEISINGER & J. G. SUNDELOF: Urinary recovery of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl Thienamycin Dehydropeptidase Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 5) 日本メルク薬有株式会社, 鳥居薬品株式会社編: MK-0787/MK-0791 概要, VI-21, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM

HIROSHI YAMAMOTO, KAMESABURO KITANO and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) is a formulation consisting of MK-0787, a derivative of thienamycin, and MK-0791, a newly developed dehydropeptidase-I inhibitor, in ratio 1:1. Biliary excretion of MK-0787/MK-0791 and its clinical evaluation in surgical infection were studied.

1) Biliary excretion

MK-0787/MK-0791 was administered intravenously in drip to five cases in a dose of 500 mg/500 mg. In all case biliary levels attained to the peak at 1 hour after end of administration. The maximum level were 0.23, 2.11, 2.18, 8.61 and 10.64 $\mu\text{g/ml}$.

2) Clinical evaluation

MK-0787/MK-0791 was administered to nine patients with wound infection (3 patients), abdominal wall abscess (1), postoperative intra-abdominal infection (2), postoperative cholangitis (2) and perforation peritonitis (1). The result was good in 6 and fair in 3.

3) Eosinophilia was observed in 3 patients.