

浅在性化膿性疾患における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床効果

高橋 久・堀川悦朗

帝京大学医学部皮膚科

渡辺晋一・下妻道郎

東京大学医学部皮膚科

皮膚科領域の感染症は主として *S. aureus* によるものであるが、最近、同菌のセフェム耐性の増加が目立ってきた。今回 β -ラクタマーゼ活性阻害作用を持つカルバペネム系抗生物質配合剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 15 例の入院患者に使用したので、その結果を報告する。

1) 症例の内訳は毛嚢炎 2, 蜂窩織炎 1, 癰・癤 5, 二次感染 4, 熱傷時の感染予防投与 3 の計 15 症例であった。

2) 著効は 33.3%, 有効は 58.3%, やや有効は 8.3% で、無効症例はなかった。

3) 副作用は 1 例に軽度の発疹を認めたのみであり、臨床検査値異常は 2 例に軽度肝機能異常値を示したのみであった。

4) セファロスポリン系を含めて多剤耐性菌による *S. aureus* の二次感染に対しても良く奏効した。

5) *S. aureus* 9 株に対する感受性は 0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。なかでも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の菌は扁平苔癬患者の癰から分離されたもので、他の薬剤に高度耐性であったが、本剤は良く奏効した。

皮膚科領域の浅在性皮膚感染症の多くは外来通院によって治療が行なわれるために注射剤投与による治療の機会は少ない。今回 *S. aureus* に対して極めて強い抗菌力を有するカルバペネム系抗生物質配合剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を入院患者 15 例に使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および試験方法

昭和 59 年 3 月から 7 月まで表記両施設に入院した 15 例の患者に MK-0787/MK-0791 を点滴静注投与し、経過を観察した。

なお、下記に該当する患者は原則として対象から除外することとした。

- ① 重篤な腎・肝機能障害のある患者
- ② 妊婦および授乳中の婦人
- ③ 重篤な薬剤アレルギー既往のある患者
- ④ 15 歳以下の患者
- ⑤ 既に他の抗菌剤が投与され、症状が改善しつつある患者
- ⑥ その他、主治医が本剤の投与を不相当と認めた患者

症例の内訳は毛嚢炎 2, 蜂窩織炎 1, 癰 3, 癤 2, 各種皮膚疾患の二次感染 4, 熱傷時の感染予防投与 3 例で

ある。

投与方法は 1 回 MK-0787/MK-0791, 500 mg/500 mg を主として、250 mg/250 mg~1000 mg/1000 mg を 1 日 1~3 回点滴静注、投与期間は 3~16 日間である。併用薬は本剤の効果判定に影響をおよぼすものは避け、また開放病巣が多い関係上外用剤の使用は余儀なくされたが、原則として硼酸水湿布、硼酸亜鉛華軟膏の貼布にとどめた。投与前全ての症例に対し皮内反応試験液 (MK-0787/MK-0791 300 μg /300 $\mu\text{g/ml}$ 含有) による皮内反応を行なって本剤過敏性の有無を確認した。

本剤投与前後には起炎菌の分離と同定を行い、細菌学的効果をも検討した。

II. 効果判定

浅在性化膿性皮膚疾患は疾患名および症状が多岐にわたり、一律の基準をもって効果を判定し得ないので、近時これを 6 群に分けてそれぞれの群について臨床症状の推移を概括して判定することが多い。しかし今回は症例数も少ないので、従来多くの他薬剤について得られた臨床経験に照らして、著効：3 日以内に疼痛軽減、諸症状の改善の顕著なもの、有効：7 日以内に上記の改善を伴うもの、やや有効：有効にはおよばないが、改善を見つつあるもの、無効：まったく症状に変化を見ないもの、

Table 1 Clinical effects with MK-0787/MK-0791

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Folliculitis	2		2			
Phlegmon	1		1			
Furuncle	3	1	2			
Carbuncle	2	2				
Secondary infection	4	1	2	1		
Burn	3					3
Total	15	4	7	1		3

Table 2 Clinical results of MK-0787/MK 0791

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage** (mg×times×days)	Isolated organisms		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	48	M	Folliculitis	500×2×8	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
2	27	M	Folliculitis, Ulcer (Drug eruption)	1,000×2×7	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	Skin rash
3	57	F	Phlegmon (Malignant melanoma, Lymphedema)	500×1×1 500×2×4 500×3×6	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
4	50	M	Furuncle	250×2×3	(-)	(-)	Excellent	(-)
5	54	M	Furuncle (Lichen planus)	250×2×5	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
6	40	M	Furuncle (Diabetes mellitus)	250×2×6	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
7	19	M	Carbuncle (Atopic dermatitis)	500×2×7 500×1×1	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)
8	19	M	Carbuncle (Atopic dermatitis)	500×2×9	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)
9	44	F	Secondary infection (Werner's syndrome)	500×2×15 500×1×1	<i>P. vulgaris</i> Gram positive cocci	(-)	Good	(-)
10	37	M	Secondary infection (Darier's disease)	250×2×5	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
11	55	M	Secondary infection (A.S.O.)	250×2×5	<i>C. freundii</i> <i>P. putida</i>	<i>P. cepacia</i>	Fair	(-)
12	25	M	Secondary infection (Burn) 1'-2' 20%	500×2×3	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)
13*	78	F	Burn 2' 5%	250×2×3	(-)	(-)	Unknown	(-)
14*	58	F	Burn 2' 7%	250×2×3	(-)	(-)	Unknown	(-)
15*	42	F	Burn 2' 10%	250×2×5	(-)	(-)	Unknown	(-)

* : Used for the preventional purpose to the secondary infection

** : Dose of MK-0787

A.S.O. : Arteriosclerosis obliterans

Table 3 Sensitivity of Causative Organism against MK-0787 and Other Antibiotics

No.	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		MK-0787		CPZ		CMX		CAZ		LMOX		PiPC	
		10^8	10^6	10^8	10^9	10^8	10^9	10^8	10^9	10^8	10^9	10^8	10^9
1	<i>S. aureus</i>	0.10	0.025	>100	25	100	6.25	100	25	50	25	>100	>100
2	<i>S. aureus</i>	0.78	0.10	>100	100	100	3.13	>100	50	>100	50	>100	>100
5	<i>S. aureus</i>	3.13	0.78	>100	100	>100	50	>100	100	100	50	>100	>100
6	<i>S. aureus</i>	0.025	0.025	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5	6.25	12.5	6.25	0.78	0.78
7	<i>S. aureus</i>	0.78	0.05	50	12.5	25	6.25	50	25	100	25	>100	100
8	<i>S. aureus</i>	0.39	0.10	25	6.25	12.5	6.25	50	25	50	25	>100	100
9	<i>P. vulgaris</i> G.P.C.	6.25	3.13	6.25	1.56	1.56	0.39	0.39	0.10	0.39	0.39	12.5	1.56
10	<i>S. aureus</i>	0.78	0.20	25	6.25	12.5	6.25	50	12.5	100	25	>100	50
11	<i>C. freundii</i> <i>P. putida</i>	1.56	0.20	0.78	0.39	0.20	0.10	0.78	0.39	0.20	0.10	6.25	3.13
		12.5	12.5	100	25	25	12.5	3.13	1.56	25	25	12.5	6.25
12	<i>S. aureus</i>	0.39	0.05	50	6.25	25	6.25	100	25	50	25	>100	100

の4段階に評価した。

分離菌の MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行った。

III. 治療成績

15 症例の総括的治療成績は Table 1 に掲げたごとくである。熱傷時の感染予防に本剤を投与した3例は効果不明とし、12 症例について効果判定を行なった。その各症例について Table 2 に示してあるが、冒頭に述べたように基礎疾患で入院中にたまたま発病した化膿性皮膚疾患が多いために、必ずしも本剤の真価を表現しているとはいえないが、浅在性化膿性疾患の代表ともいえる癰および癰の5例では著効例が多かった(60%)。蜂窩織炎も本来ならば著効であることが多いが、悪性黒色腫とリンパ水腫を伴った症例であり、有効に終わっている。毛嚢炎に著効例なく有効例のみであるが、これは他剤においても上記2疾患ほどには効果を表わさないのが常である。他の皮膚疾患の二次感染では4例中著効1、有効2、やや有効1に終わっているのは基礎疾患の故であろう。なお予防投与を行なった熱傷の3例はその目的を達成している。全評価対象12例中著効4例(33.3%)、有効7例(58.3%)、やや有効1例(8.3%)で無効例はなかった。

IV. 細菌学的効果

皮膚感染症の主たる起炎菌は *S. aureus* であるが、今回も予防投与を除く12例中9例に *S. aureus* の発育を見た。本剤の MIC は接種菌量 10^6 cells/ml で $0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ にわたっており、Table 3 に見られるごとく CPZ, CMX, CAZ, LMOX, PiPC で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の

耐性菌に対しても $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下の抗菌力を示している点で有意義である。ただ同 Table の No.5 はすべてのセファロsporin系抗生物質に極めて高度の耐性を示すと同時に本剤に対しても他例よりやや感受性が劣る点は興味深い。本剤は抗菌スペクトラムが広く、*P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *S. aureus* など皮膚疾患からよく分離される菌のすべてに *in vitro* で有効であるが、症例9の *P. vulgaris*, 症例11の *C. freundii*, *P. putida* には *S. aureus* に対するよりその *in vitro* の抗菌力はややおちるようである。

細菌学的効果は Table 4 に見られるごとく11例中10例は菌消失したが、1例に菌交代が認められた。

V. 副作用および臨床検査値異常

副作用の中でもアレルギー性発疹は動物実験で確認することはむずかしく、皮膚科医の最も気にするところであるが、Table 2 のサルファ剤によるアレルギー既往のある症例2に軽度の発疹が認められたのみであった。

本剤によるかも知れないと考えられた臨床検査値異常は1例に GOT(21→61)・GPT(38→69)、1例に GPT(25→57) 上昇が認められた (Table 5)。

VI. 考察

Streptomyces cattleya から抽出されたカルバペネム系抗生物質チェナマイシンはその開発経緯¹⁾ に見られるように溶液中における不安定性のため *N*-formimidoyl²⁾ 化され imipenem (MK-0787) が開発された。しかしながら MK-0787 は腎 dehydropeptidase-1 により分解³⁾ されるため、分解阻止剤として cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、MK-0787/MK-0791 の1:1の配合

Table 4 Bacteriological effects of MK-0787/MK-0791

Causative organisms	No. of cases	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. aureus</i>	9	9			
<i>P. vulgaris</i> + G.P.C.	1	1			
<i>P. putida</i> + <i>C. freundii</i>	1				1
Total	11	10			1

Table 5 Laboratory findings before and after MK-0787/MK-0791 treatment

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosi. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (I.U.)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	434	12.9	11,600	16	32	71	127	0.3	10	0.8
	A	461	13.7	7,500	15	28	38	114	0.3	10	0.8
2	B	390	11.4	15,000	0	34	69	84	1.2	23	0.7
	A	345	10.2	8,200	2	23	29	70	0.4	9	0.7
3	B	382	11.7	10,100	1	21	38	90	0.4	9	0.9
	A	353	10.7	4,800	6	61*	69*	71	0.3	13	0.8
4	B	451	14.0	9,600	1	9	9	171	0.3	10	0.9
	A	467	14.5	8,700	3	7	8	150	0.3	9	0.8
5	B	376	12.1	6,200	13	14	11	**6.7	0.3	13.5	0.8
	A	371	12.0	6,300	5	15	6				
6	B	479	15.4	15,600	2	28	53	**8.4	0.6		
	A	472	14.1	9,200	3	30	42	**6.0		12.1	
7	B	514	15.1	7,900	3	13	13	123	0.6	14	0.9
	A	530	15.3	6,100	7	12	11	134	0.1	12	0.9
8	B	546	15.7	7,500		16	11	135	0.4	16	0.9
	A	541	15.5	4,800	8	15	10	149	0.3	13	0.9
9	B	385	12.0	7,800	0	11	10	136	0.3	11	0.5
	A	385	11.7	5,300	1	16	15	137	0.4	10	0.6
10	B	418	13.7	4,900	0	10	4	**4.5	0.5		
	A	439	14.1	4,300	3	21	14				
11	B	489	13.8	7,100	2	13	15	**6.8	0.3	21.2	1.1
	A	520	15.3	8,600	4	16	16	**7.3		19.6	1.1
12	B	528	15.4	10,100	2	23	25	141	0.8	12	1.0
	A	574	16.5	7,500	1	38	57*	200	0.8	16	1.0
13	B	339	11.0	2,000	3	48	29	178	1.4	13	0.6
	A	355	11.7	3,200	3	41	27	207	1.4	21	0.6
14	B	428	12.5	4,100	0	20	14	160	1.5	9	0.5
	A	430	12.5	3,400	4	21	13	204	1.0	11	0.6
15	B	497	13.7	6,800	7	16	12	101	0.7	7	0.6
	A	476	13.1	4,900	2	17	15	95	0.6	9	0.6

B : Before A : After

* : Abnormal value ** : K.A.

剤として臨床使用されるに至っている。本剤の特長は *S. aureus* をはじめとする皮膚感染症起炎菌に対するすぐれた抗菌力、広い抗菌スペクトル、 β -ラクタマーゼに対する阻害活性を有することなどである。

著者らの今回の治療成績は分離菌に対する本剤の強い抗菌力に照しては著効例が少なかったが、有効例と判定した症例 5 および 10 は著効例といってもよいほど奏効した。両症例とも長期間基礎疾患で入院しており、その間同様の二次感染の発生時に各種抗生剤が投与された。そのためもあり起炎菌の各種薬剤に対する耐性が高度化されたものと考えられたが、本剤は着実に奏効した。

皮膚感染巣から分離される菌が次第にメチシリン、セフェム耐性⁵⁾となる傾向が強い今日、本剤は *S. aureus* に対する優れた抗菌力により皮膚感染症に対し貴重な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) KAHAN, F. M., H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: Development of

- imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 1~35, 1983
- 2) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 3) 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
- 4) NORRBY, S. R. et al.: 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) 清水喜八郎: 耐性ブドウ球菌の現状について。PTM 治療マニュアル 2: 6, 日本メディス, 1984

TREATMENT OF SUPERFICIAL SKIN INFECTIONS WITH INTRAVENOUS IMPENEM/CILASTATIN SODIUM

HISASHI TAKAHASHI and ETSURO HORIKAWA

Department of Dermatology, Teikyo University, School of Medicine

SHINICHI WATANABE and MICHIO SHIMOZUMA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Fifteen patients admitted were treated with intravenous imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791). The results obtained were as follows:

- 1) Diseases consisted of 2 patients with folliculitis, 1 with phlegmon, 5 with furuncle-carbuncle, 4 with secondary infections and 3 with prophylactic use for secondary infections due to burns.
- 2) The results were excellent in 4 (33.3%), good in 7 (58.3%) and fair in 1 (8.3%).
- 3) Sensitivities to MK-0787 of the *S. aureus* strains isolated ranged from 0.025 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size 10^8 cells/ml). The strains sensitive to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ were highly resistant to CPZ, CMX, CAZ, LMOX and PIPC.
- 4) Skin rash was observed in one patient. A slight elevation of transaminase was observed in two patients.

The recent tendencies of the *S. aureus* isolates toward the increasement in cephem and methicillin-resistances give rise to the requirement for a β -lactamase-resistant preparation in the field of dermatology. And MK-0787/MK-0791 revealed the characteristic against the tendencies by the results of our studies.