

皮膚科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

梅村 茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

新しいカルバペネム系抗生物質である imipenem (MK-0787) と renal dehydropeptidase 阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 配合剤の皮膚科領域における有効性、安全性を検討するために、基礎的および臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 49 株に対する MK-0787 の最小発育阻止濃度 (MIC) は、ピーク値が $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、対照とした CEX, LMOX, MFIPC, CMZ, CER よりも優れていた。

2) 4 例の皮膚感染症患者に、MK-0787/MK-0791, 500 mg (力価)/500 mg を 1 日 2～3 回投与し、著効 2 例、有効 2 例の臨床効果を得た。また副作用は全例に認められなかった。

Imipenem (MK-0787) は *Streptomyces cattleya* によって産生されるチエナマイシンに化学的修飾を加えて合成されたカルバペネム系の半合成抗生物質である¹⁾。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌の広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示し、 β -lactamase に安定でかつ阻害活性を有す²⁾。しかし MK-0787 は renal dipeptidase によって分解される³⁾。Cilastatin sodium (MK-0791) は renal dipeptidase の基質である dehydropeptides の構造に着目し、2-benzamido-crotonate を原型とし、化学的修飾を加えた renal dipeptidase 阻害剤である⁴⁾。

今回 MK-0787 の抗菌力を、皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 49 株を用いて測定し、また 4 例の皮膚感染症患者に、MK-0787/MK-0791 を投与したのでその結果を報告する。

I. 方 法

1. 基礎的検討

岡山大学皮膚科において皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* を用いて、接種菌量 10^6 cells/ml にて MK-0787 の MIC を測定した。対照として CEX, LMOX, MFIPC, CMZ, CER の MIC を同様に測定した。

2. 臨床的検討

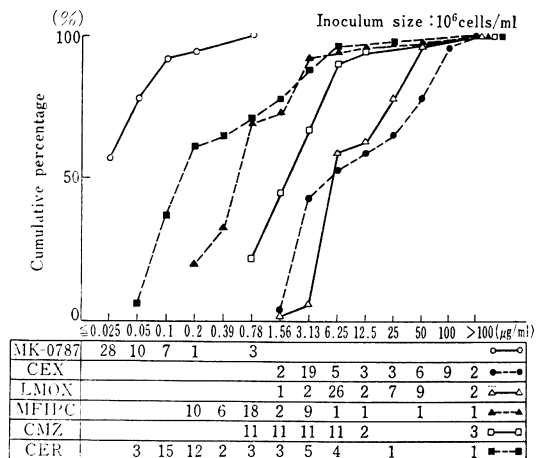
成人・入院の皮膚感染症患者 4 例に、MK-0787/MK-0791, 500 mg (力価)/500 mg を 1 日 2～3 回投与した。投与方法は本剤を 100 ml の生理食塩液に溶解し、30 分間で点滴静注を行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

Fig. 1 に MK-0787, CEX, LMOX, MFIPC, CMZ, CER の MIC を示した。MK-0787 の MIC のピー

Fig. 1 MICs to *S. aureus* (49 strains)



ク値は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、他の薬剤と比較して格段に良い抗菌力を示している。用いた *S. aureus* 49 株の全てが $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。CER との差は 2 管程度、MFIPC とは 3～4 管程度、CMZ とは 5～6 管程度、CEX, LMOX とは 7～8 管程度であった。

2. 臨床的検討

Table 1 に MK-0787/MK-0791 の投与症例一覧を示した。

症例 1 は 50 歳男性で、10 数年来足白癬があり、昭和 59 年 6 月 17 日に左下腿に発赤、腫脹、疼痛を来して当科入院。本剤を 1 日 2 回使用して治療開始した。1 日目に 38°C を越す発熱を生じていたが、2 日目には 37.2°C 、3 日目には平熱に復した。皮膚所見も急速に軽快し、2 日目には下腿の発赤、腫脹、疼痛が消退した。臨

Table 1 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				Route	Daily dose(g)	Duration (days)			
1. H.K.	50 M	Secondary infection (Tinea pedis)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i>	D.I.V.	0.5/0.5×2	5	Excellent	Cleared	—
2. E.A.	38 M	Folliculitis (Epilepsy)	<i>S. aureus</i>	D.I.V.	0.5/0.5×3	5	Good	Cleared	—
3. T.M.	45 F	Carbuncle (Pemphigus vulgaris)	<i>S. aureus</i>	D.I.V.	0.5/0.5×2	8	Good	Cleared	—
4. Y.N.	57 M	Secondary infection (Mycosis fungoides)	<i>S. aureus</i>	D.I.V.	0.5/0.5×2	5	Excellent	Cleared	—

Table 2 Laboratory data before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	Time	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	γ-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
3	Before	430	11,900	22	53	33	16.9	139	4.2	109
	After	397	7,100	18	25	22	15.7	140	4.4	106
4	Before	445	4,500	22	11	10	12.5	141	4.0	110
	After	464	4,200	19	13	10	12.8	141	4.2	106

床効果は著効と判定し、副作用は認められなかった。

症例2は38歳男性で、数年来全身に毛嚢炎を出没していた。昭和59年6月16日よりPC系内服剤にて加療するも、全身に毛嚢炎を多発。微熱もあった。6月19日よりMK-0787/MK-0791、1日3回使用した。本剤開始後4日目には平熱に復し、腫脹、疼痛、排膿などの皮膚所見も軽快した。臨床効果は有効。副作用なし。

症例3は45歳女性で、頭部に癰を生じ、発赤、腫脹、疼痛、排膿を見た。昭和59年11月4日よりCX D 0.5g(力価)/day内服にて加療するも軽快せず、11月9日より本剤を使用した。本剤1日2回使用にて、5日目には疼痛、排膿消失し、8日目には腫脹も消失した。臨床効果は有効。副作用なし。

症例4は57歳男性。右大腿の菌状肉内症の部に、昭和60年1月10日頃より発赤、腫脹、疼痛を来した。1月17日より本剤を1日2回使用した。開始後3日目には発赤、疼痛が消失。腫脹も菌状肉内症によるもののみとなった。臨床効果は著効。副作用なし。

なお、2例で実施した臨床検査では異常変動を認めなかった(Table 2)。

III. 考 按

今回行ったMK-0787の基礎的検討においては、*S. aureus* 49株に対するMICが、対照としたCEX, L MOX, MFIPC, CMZ, CERよりもMK-0787は、はるかに優れていた。MK-0787のMICのピーク値は0.025 µg/ml以下にあり、100%の株が0.78 µg/ml以下であった。すなわち、対照薬剤の耐性菌においてもMK-0787は全て低いMIC値を示した。これは本剤がβ-lactamaseに安定でかつ阻害活性を有するためであろう。

4例の臨床的検討においては、2例が著効、2例が有効という結果であった。4例とも難治が予想された重症の皮膚感染症であったが、MK-0787/MK-0791を使用して満足すべき結果が得られた。また副作用は4例ともに認められなかった。

以上よりMK-0787/MK-0791は皮膚感染症に対して有効かつ安全な薬剤といえる。

文 献

- 1) KAHAN, J. S. et al.: Thienamycin, a new β-lactam antibiotic I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. J. Antibiot. 32: 1~12, 1979
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, J. S. KAHAN, F. M.

- KAHAN & J. BIRNBAUM : MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin) : Evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 993~1000, 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.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER : Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. (Proceedings of the 12 th ICC) Vol. I : 743~745, 1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE DERMATOLOGICAL FIELD

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University, Medical School

We have done both basic and clinical studies with imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, in order to evaluate its efficacy and safety in the dermatological field.

The following results were obtained :

1) The peak minimum inhibitory concentration of MK-0787 for 49 strains of *S. aureus* isolated from skin infections was 0.025 μ g/ml.

It was superior to CEX, LMOX, MFIPC, CMZ and CER.

2) Four patients suffering from skin infections were treated with MK-0787/MK-0791 (500 mg/500 mg twice or three times a day). Clinical efficacy was excellent in 2 and good in 2. No adverse reactions occurred.