

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

山本 康生・池田 政身・荒田 次郎

高知医科大学皮膚科学教室

(主任：荒田次郎教授)

カルバペネム系新抗生物質である imipenem (MK-0787) と選択的 renal dipeptidase 阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) の配合剤 (1:1) を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌 50 株に対する MK-0787 と CER の MIC を 10^6 cells/ml 接種にて測定した。MK-0787 では全株 3.13 μ g/ml 以下に分布し、42 株は 0.05 μ g/ml 以下であった。CER では 12.5 μ g/ml 以下に分布し、ピークは 0.2 μ g/ml にみられ、1.56 μ g/ml 以上に 8 株みられた。

2) ラットに MK-0787/MK-0791 を 5 mg/5 mg/kg を one shot 静注した場合の 15 分、30 分後の MK-0787 の血清内、皮膚内濃度は各 4.08, 1.49 μ g/ml, 0.96, 0.23 μ g/g (湿重量) (n=4) であった。

3) 臀部慢性膿皮症 1 例と難治性下腿潰瘍の二次感染 1 例に使用した。1 回 0.5 g, 朝夕 2 回の点滴静注で行ない、やや有効と有効であった。副作用、臨床検査値の異常はなかった。

Imipenem (MK-0787) は新規開発されたカルバペネム系抗生物質であり、細菌の β -ラクタマーゼに対しては安定であるが、体内において主として腎の dehydropeptidase-I により水解不活化される。この酵素の特異的阻害剤として開発された cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 の配合剤とすることによって、尿中回収率が最高に達し臨床使用に耐えうる薬剤となった。今回、MK-0787 の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力とラットにおける皮膚内濃度および MK-0787/MK-0791 の皮膚軟部組織感染症に対する臨床的效果、副作用を検討したので以下に報告する。

I. 材料と方法

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する MK-0787 と CER の MIC の分布：高知医科大学皮膚科外来、入院患者の皮膚感染病巣より採取した黄色ブドウ球菌 50 株について、日本化学療法学会標準法¹⁾により、 10^6 cells/ml 接種にて MK-0787 と CER の MIC を測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (Difco), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL) を用いた。ミクロプランターにて菌接種を行なった。

2) ラットにおける MK-0787 の血清内、皮膚内濃度の測定：200 g 前後のウィスター系雄ラットの陰茎背静脈に 5mg/5mg/kg の MK-0787/MK-0791 を one shot 静注した。経時的に血清内、皮膚内濃度を測定した。静注後 15 分、30 分、1, 2, 4 時間後に各時間 4 匹を 1

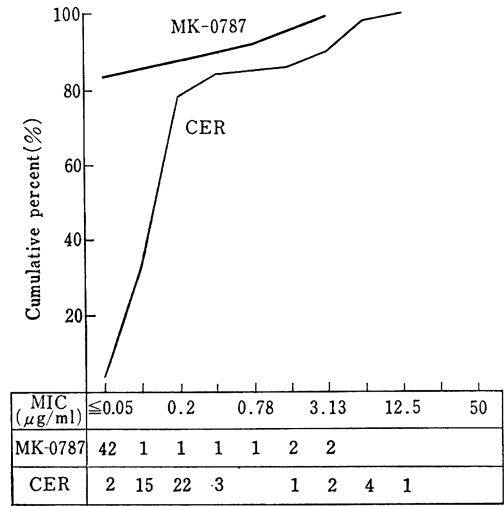
群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血屠殺し、背部を剃毛した後背皮を採取した。血清は分離採取し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後細切し、0.5 M MES (2-(N-Morpholino) ethane sulfonic acid) buffer (pH 6.0 50% ethyleneglycol 含む) を 2 倍量 (v/w) 加えて、Polytron 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし、1 時間静置した後、4°C, 15000 rpm, 15 分間遠沈し、その上清を被験液とした。皮膚内濃度は、材料とした皮膚の単位重量あたりに換算した。*B. subtilis* ATCC 12432 株を検定菌とし、paper disc 法にて測定した。標準液は、0.05 M MOPS (3-(N-Morpholino) propane sulfonic acid) buffer (pH 7.0) にて希釈した。

3) 臨床検討：高知医科大学皮膚科入院の臀部慢性膿皮症 1 例と難治性下腿潰瘍の二次感染 1 例に使用した。1 回 0.5 g, 朝夕 2 回の点滴静注で行なった。効果判定は、慢性感染症である臀部慢性膿皮症では、摘出術を施行したため 4 日目までの改善度により、急性感染症である二次感染では、5 日目までの改善度により、主治医の主観的判定によってなされた。

II. 結 果

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する MK-0787 と CER の MIC の分布：Fig.1 に 10^6 cells/ml 接種時の MIC を示す。MK-0787 は全株 3.13 μ g/ml 以下に分布し、42 株は 0.05 μ g/ml 以下であ

Fig.1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (50 strains) (10^6 cells/ml)



た。CER では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 8 株みられた。

2) ラットにおける MK-0787 の血清内、皮膚内濃度の測定：結果は Table 1 に掲げる。4 匹の平均値でみると血清内濃度は 15 分値 4.08, 30 分値 1.49, 1 時間値 0.09 $\mu\text{g/ml}$ で、2, 4 時間値は測定不能であった。皮膚内濃度は 15 分値 0.96, 30 分値 0.23 $\mu\text{g/g}$ で 1, 2, 4 時間値は測定不能であった。ピークは血清、皮膚ともに 15 分後にみられた。

3) 臨床検討：2 例に使用した (Table 2)。有効 1 例、やや有効 1 例であった。副作用、検査値の異常変動はみられなかった。

III. 考 按

MK-0787 の黄色ブドウ球菌に対する MIC (10^6 cells/ml 接種) は非常に低く、病巣分離 50 株の今回の検討では高度耐性株はみられず、全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、42 株は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これに対し、CER で

Table 1 Serum and skin levels of MK-0787 after intravenous injection of MK-0787/MK-0791 (5mg/5mg/kg) to rats (n = 4)
Test organism : *B. subtilis* ATCC 12432

Item	No.	Time (hr)				
		1/4	1/2	1	2	4
Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1	3.80	1.25	0.08	trace	trace
	2	4.85	1.40	0.08	trace	trace
	3	4.30	2.05	0.07	trace	trace
	4	3.35	1.25	0.14	trace	trace
	Mean	4.08	1.49	0.09		
Skin concentration ($\mu\text{g/g}$)	1	1.10	0.17	trace	trace	trace
	2	1.10	0.17	0.60	trace	trace
	3	0.86	0.46	0.01	trace	trace
	4	0.76	0.11	0.01	trace	trace
	Mean	0.96	0.23			

Table 2 Clinical results of MK-0787/MK-0791

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Effect	Side effect
				Dose(mg)	Day		
1	43	M	Pyoderma chronica glutealis	500×2	9	Fair	(-)
2	21	F	Secondary infection (Ulcus cruris)	500×2	4	Good	(-)

はピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ にみられるが、 1.56 から $12.5 \mu\text{g/ml}$ までに 8 株みられた。黄色ブドウ球菌 537 株での MK-0787 の MIC (10^6 cells/ml 接種) の全国集計²⁾ではピークは $0.025 \mu\text{g/ml}$ にあり $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下に 429 株 (79.9%) がみられるが、50, 100 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株も 13 株みられた。

ラットにおける血清内、皮膚内濃度は $5 \text{ mg}/5 \text{ mg/kg}$ の静注量で行ない、血清内で 2 時間以後、皮膚内で 1 時間以後が測定不能であった。ピークは 15 分後にみられ、血清内 $4.08 \mu\text{g/ml}$ 、皮膚内 $0.96 \mu\text{g/g}$ であり、血清内濃度/皮膚内濃度比は 4.25 であった。以前行なった cefotiam, cefazolin のラットでの検討³⁾では血清内濃度/皮膚内濃度比は約 3 であり、これらに比較すると MK-0787 の皮膚内移行はやや低いといえる。全国集計²⁾によると、健常人での MK-0787/MK-0791 ($500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$) 単回静注時の血清内濃度は 30 分後 36.09 ± 10.05 ($n=15$) $\mu\text{g/ml}$ でピークであり、4 時間後にも $1.05 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ となっている。ラットでの検討を単純にあてはめてみると、皮膚内濃度は 30 分後 $8.49 \mu\text{g/g}$ 、4 時

間後 $0.25 \mu\text{g/g}$ となり、全国集計²⁾での黄色ブドウ球菌の MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の 458 株 85.3% がカバーできる計算となる。

臨床使用は 2 例と少なく、今後の症例の積み重ねを待たねばならないが、前述のごとくヒトでの MK-0787/MK-0791 $500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$ 静注時の血清内濃度、ラットでの皮膚内濃度から考えると皮膚科領域においては 1 回 500 mg 、朝夕 2 回の点滴静注で治療目的は達せられるものと思われる。

文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム II。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 3) 荒田次郎, 山本康生, 洲脇正雄, 野原 望：ラットにおける Cefotiam (SCE-963) の血清内濃度、皮膚内濃度の検討。Chemotherapy 27 (S-3) : 118~120, 1979

IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA and JIRÔ ARATA

The Department of Dermatology, Kochi Medical School

(Director : Prof. JIRÔ ARATA)

1) MICs (10^6 cells/ml) of imipenem (MK-0787) and CER were determined against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of MK-0787 were less than $3.13 \mu\text{g/ml}$ in all strains and less than $0.05 \mu\text{g/ml}$ in 42 strains, whereas MICs of CER were less than $12.5 \mu\text{g/ml}$ in all strains and $0.2 \mu\text{g/ml}$ in 22 strains and more than $1.56 \mu\text{g/ml}$ in 8 strains.

2) Serum and skin levels of MK-0787 after intravenous injection of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) ($5 \text{ mg}/5 \text{ mg/kg}$) were determined in rats. Serum levels were 4.08 , 1.49 , 0.09 , trace and trace $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels were 0.96 , 0.23 , trace, trace and trace $\mu\text{g/g}$ (wet skin) at 0.25 , 0.5 , 1 , 2 and 4 hours after intravenous injection, respectively ($n=4$).

3) MK-0787/MK-0791 was used clinically in 2 cases of skin infections and the following results were obtained : good in 1 case and fair in 1 case. No side effects nor abnormal changes of laboratory data were observed.