

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の耳鼻咽喉科領域感染症 に対する臨床的検討

藤 巻 豊・河村正三・杉田麟也

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

カルバペネム系抗生物質 imipenem (MK-0787) および選択的 renal dipeptidase 阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) の合剤MK-0787/MK-0791 を耳鼻咽喉科領域感染症に使用した。

急性扁桃炎 4 例, 慢性扁桃炎急性増悪 1 例, 扁桃周囲膿瘍 3 例, 急性咽喉頭炎 1 例, 副鼻腔炎 2 例の合計 11 例について臨床的検討を行なった。

投与量は 1 回 250 mg 1 日 2 回使用例が 2 例, 1 回 500 mg 1 日 2 回使用例が 9 例であった。

臨床効果および臨床細菌学的効果では, 著効 6 例, 有効 5 例であり, 臨床有効率および臨床細菌学的効果はいずれも 100% であった。

副作用および臨床検査値異常を示した症例は認めなかった。

Imipenem (MK-0787) はカルバペネム系抗生物質であり, グラム陽性, グラム陰性の広範囲の菌種に対し, 強い抗菌力を示す。また, cilastatin sodium (MK-0791) は選択的 renal dipeptidase 阻害剤であり, 抗菌活性はない。MK-0787/MK-0791 はMK-0787 および MK-0791 の 1:1 の配合剤であり, 以下の特徴を有している。(1) MK-0787 の高い尿中回収率が得られる¹⁾。(2) MK-0787 の安全性が高まる(腎毒性が軽減する)。なお, MK-0787 および MK-0791 の構造式を Fig. 1, Fig. 2 に示した。

本剤の耳鼻咽喉科領域感染症にて分離される頻度の高い菌種に対する MIC₈₀ は, *Staphylococcus aureus* 0.1 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* ≤0.013 μg/ml, *Streptococcus pyogenes* 0.013 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13 μg/ml, *Proteus mirabilis* 3.13 μg/ml, Indole-positive *Proteus* 3.13 μg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.78 μg/ml, *Bacteroides fragilis* 0.78 μg/ml であり, 良好な抗菌力である²⁾。

今回, 著者らは本剤を耳鼻咽喉科領域感染症に使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象患者

順天堂大学およびその関連施設を訪れた 15 歳以上の成人の耳鼻咽喉科感染症患者を対象とした。なお, 下記に該当する患者は対象より除外した。

- (1) 極めて重篤な患者。
- (2) 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者。
- (3) 重篤な基礎疾患, 合併症を有する患者。
- (4) てんかんの既応のある患者。

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

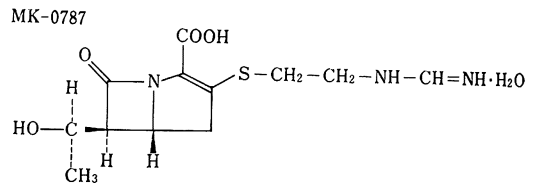
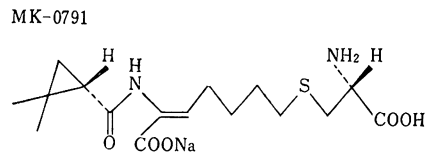


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



- (5) フロセミドなどの利尿剤を使用している患者。
- (6) ペニシリン系もしくはセフェム系抗生物質にアレルギーの既応のある患者。
- (7) MK-0787/MK-0791 皮内反応で陽性の患者。
- (8) 妊婦, 妊娠している可能性のある婦人もしくは授乳中の婦人。
- (9) 原因菌が MK-0787 に耐性であることが明らかでない患者 (*Pseudomonas maltophilia*)。
- (10) MK-0787/MK-0791 投与前に他の抗菌剤が投与され, すでに症状が改善しつつある患者。
- (11) その他, 主治医が不適当と判断した患者。

2. 用法・用量

原則として 1 回 250 mg, または 500 mg を 1 日 2 ないし 4 回, 30 分間で点滴静注することとした。

3. 投与期間

原則として 3 日間以上, 14 日以内とした。

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

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Severity)	Dose		Clinical isolates	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
					Daily (g)	Days				
1	T.A.	30	M	Acute tonsillitis (S)	1 0.5	3 1	<i>S. equinus</i> <i>E. cloacae</i>	Disappear	Good	—
2	H.A.	29	M	Acute tonsillitis (S)	1 0.5	3 1	<i>S. durans</i> <i>S. milleri</i> II <i>S. equinus</i>	Disappear	Excellent	—
3	S.I.	41	M	Acute tonsillitis (S)	1	4	<i>S. aureus</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Veillonella</i>	Disappear	Excellent	—
4	Y.S.	41	M	Acute tonsillitis (S)	0.5 0.25	5 1	Not tested	Unknown	Excellent	—
5	A.I.	21	M	Acute exacerbation of chronic tonsillitis (S)	1	5	Normal flora	Unknown	Good	—
6	J.K.	16	M	Peritonsillar abscess (M)	1	4	Negative	Unknown	Excellent	—
7	I.I.	40	M	Peritonsillar abscess (M)	1 0.5	3 1	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. mitis</i> <i>S. sanguis</i> II <i>H. aphrophilus</i>	Disappear	Excellent	—
8	N.S.	22	M	Peritonsillar abscess (S)	0.5 0.25	5 1	<i>K. pneumoniae</i>	Disappear	Excellent	—
9	S.H.	42	F	Chronic maxillary sinusitis (M)	1	7	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. asaccharolyticus</i> <i>B. fragilis</i> Anaerobic G.P.R.	Disappear	Good	—
10	M.O.	33	M	Acute frontal sinusitis (left) (S)	0.5 1	1 6	<i>B. melaninogenicus</i> <i>Veillonella</i>	Disappear	Good	—
11	J.M.	35	M	Acute pharyngolaryngitis (S)	1	7	Normal flora	Unknown	Good	—

S : Severe, M : Moderate

Table 2 Clinical response

Clinical response	Clinical response				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Infection					
Tonsillitis	3	2			5 / 5 (100)
Peritonsillar abscess	3				3 / 3 (100)
Pharyngolaryngitis		1			1 / 1 (100)
Sinusitis		2			2 / 2 (100)
Total	6	5			11 / 11 (100)

4. 併用薬剤・処置

他の抗菌剤との併用は避け、原則として本試験の薬剤の評価に影響を与えらると思われる薬剤（解熱剤、ステロイド剤、非ステロイド系消炎剤）との併用は避けた。

II. 結 果

急性扁桃炎 4 例、慢性扁桃炎急性増悪 1 例、扁桃周囲膿瘍 3 例、急性咽喉頭炎 1 例、副鼻腔炎 2 例の合計 11 例について、臨床的検討を行ない、その概要を Table 1 に示した。投与対象の年齢は 16 歳より 42 歳の成人で、男 10 例、女 1 例であった。投与量および、投与方法は、500 mg 1 日 2 回使用例が 9 例、250 mg 1 日 2 回使用例が 2 例で、投与期間は 4 日より 7 日であった。総投与量は 2.75 g より 7 g であった。

臨床効果については Table 2 に疾患別に示した。著効 6 例、有効 5 例であり、有効率は 100% であった。

細菌学的には、7 例に投与前に菌が分離され、いずれの症例においても除菌され、除菌率は 100% であった。

また、副作用および臨床検査値異常を示した症例は認めなかった。

III. 考 察

MK-0787 はカルバペネム系抗生物質であり、耳鼻咽喉科領域感染症より分離される頻度が高い *S. pneumoniae*、*S. pyogenes* には、MIC₈₀ は 0.013 μg/ml あるいは

それ以下であり、*S. aureus* では 0.1 μg/ml、*P. aeruginosa*、*P. mirabilis*、Indole(+) *Proteus*、*H. influenzae* などのグラム陰性桿菌にも 3.13 μg/ml、あるいはそれ以下である²⁾。本剤の特徴は耳鼻咽喉科領域感染症より検出される頻度の高い菌に対する MIC がひじょうに良好なことである。

今回の使用例でも、重症の扁桃炎、扁桃周囲膿瘍には 1 回 250 mg ないし 500 mg、1 日 2 回点滴静注で臨床的には著効を示した例が多く、これは本剤の良好なる抗菌力を裏付けているかと考えられる。

今回は、難治性の感染症に使用する機会が無かったが、その良好な臨床成績より、耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性は大きく期待されることである。

文 献

- 1) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, B. BDÖRNEGÅRD, L. Å. 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 Dehydropeptidase Inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 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

CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM TO THE INFECTIONS IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA and RINYA SUGITA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

Clinical studies on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), mixed drug of carbapenem antibiotics MK-0787 and renal dipeptidase inhibitor MK-0791 was investigated and the following results were obtained.

MK-0787/MK-0791 was administered to 11 patients with recent onset of infection. 4 cases of acute tonsillitis, 1 of acute exacerbation of chronic tonsillitis, 3 of peritonsillar abscess, 1 of acute pharyngolaryngitis and 2 of sinusitis.

250 mg of the drug was administered twice daily to 2 cases and 500 mg of the drug twice daily to 9 cases.

Clinical response was excellent in 6 cases and good in 5 cases. No side effect and no abnormal laboratory data were observed.