

耳鼻咽喉科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)
の基礎的ならびに臨床的検討

鈴木 賢二・馬場 駿吉・木下 治二・森 慶人・島田 純一郎

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤 晴夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離菌株に対する MK-0787 の MIC を測定したところ、*S. aureus* 22 株は $\leq 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$, *P. mirabilis* 17 株は $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$, *P. aeruginosa* 16 株の peak は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) 血漿中濃度および組織(口蓋扁桃、上頸洞粘膜、中耳粘膜)内濃度：MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分 D.I. で、投与開始後 17 分～90 分の血漿中濃度は、MK-0787 $14.8 \mu\text{g}/\text{ml} \sim 111.6 \mu\text{g}/\text{ml}$, MK-0791 $12.4 \mu\text{g}/\text{ml} \sim 180.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、口蓋扁桃組織内濃度は MK-0787 $1.3 \mu\text{g}/\text{g} \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{g}$, MK-0791 $6.2 \mu\text{g}/\text{g} \sim 10.6 \mu\text{g}/\text{g}$ 、上頸洞粘膜内濃度は MK-0787 $6.2 \mu\text{g}/\text{g} \sim 15.1 \mu\text{g}/\text{g}$, MK-0791 $14.4 \mu\text{g}/\text{g} \sim 15.7 \mu\text{g}/\text{g}$ 、中耳粘膜内濃度は MK-0787 $3.6 \mu\text{g}/\text{g}$, MK-0791 $19.2 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

3) 臨床成績：耳鼻咽喉科領域感染症 23 例に対して実施した臨床試験の成績は、著効 7 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 87% であった。

4) 副作用：1 例に GOT および GPT の上昇、1 例に GPT および BUN の上昇が認められた。

Imipenem (MK-0787) (Fig. 1) はメルク社の研究陣により、*Streptomyces cattleya* より得られた第 3 の β -ラクタム系抗生物質とも称すべき thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。本物質はグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示し、細菌の β -ラクタマーゼに対し、きわめて安定であり、 β -ラクタマーゼ阻害活性を有する。しかし、生体内、主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化され、動物実験にて腎障害をおこすことも確認された。一方メルク社ではこの dehydropeptidase-I の特異的阻害剤として、cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) が開発されたが、MK-0787 とこの MK-0791 を 1:1 に配合したとき、MK-0787 の尿中回収量が最高に達し、かつ動物実験でみられた腎毒性 (tubular necrosis) も消失することが確認された¹⁾。

今回、本薬剤の提供を受ける機会に恵まれ耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料ならびに方法

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

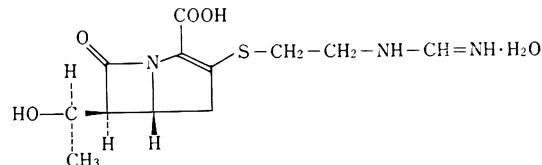
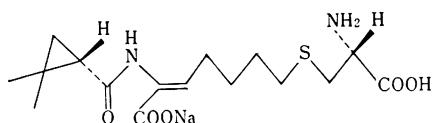


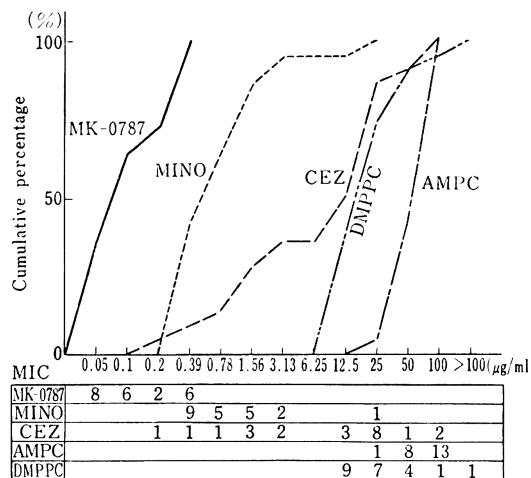
Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科感染症由来の菌株のうち DMPPC 耐性 *S. aureus* 22 株、*P. mirabilis* 17 株、*P. aeruginosa* 16 株について、日本化学療法学会標準

Table 1 Antibacterial spectra of MK-0787, ABPC, CMX, CFS and GM

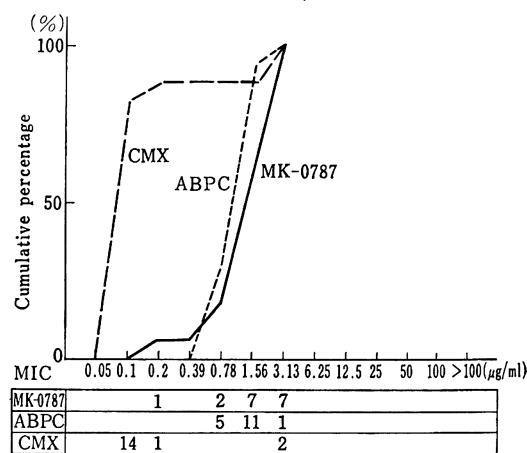
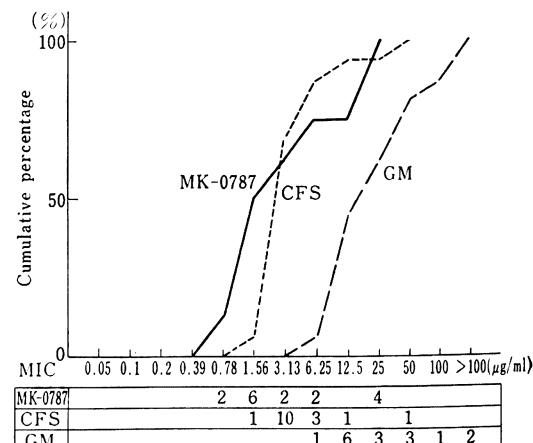
| Organisms | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------|------|------|------|
| | MK-0787 | ABPC | CMX | CFS | GM |
| <i>M. luteus</i> ATCC 9341 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.1 | 25 | 0.78 |
| <i>B. subtilis</i> ATCC 6633 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.78 | 0.78 | 0.2 |
| <i>S. aureus</i> FDA 209PJC-2 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 1.56 | 3.13 | 0.1 |
| <i>S. aureus</i> Terajima | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 1.56 | 3.13 | 0.39 |
| <i>E. coli</i> NIHJ-JC-2 | 0.1 | 6.25 | 0.1 | 50 | 0.78 |
| <i>K. pneumoniae</i> PCI-602 | 0.2 | 25 | 0.1 | 50 | 0.2 |
| <i>P. mirabilis</i> IFO 3849 | 3.13 | 1.56 | 0.1 | 100 | 6.25 |
| <i>P. vulgaris</i> ox-19 | 1.56 | 25 | 0.1 | 100 | 1.56 |
| <i>P. morganii</i> IFO 3848 | 0.78 | 3.13 | 0.1 | 100 | 0.2 |
| <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490 | 1.56 | >100 | 0.39 | 0.78 | 6.25 |

Inoculum size: 10^6 cells/mlFig. 3 Sensitivity distribution of DMPPC resistant *S. aureus* (22strains) to MK-0787, MINO, CEZ, AMPC and DMPPC

法²⁾に準じ、その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、併せて ampicillin (ABPC), cefmenoxime (CMX), cefsulodin (CFS), gentamicin (GM), cefoperazone (CPZ), minocycline (MINO), cefazolin (CEZ), amoxicillin (AMPC), methicillin (DMPPC) と比較検討した。

2. 成績

標準菌株に対する MIC は Table 1 に示したごとくである。本剤との比較対照薬として、ABPC, CMX, CFS, GM を用い、接種菌量は 10^6 cells/ml とした。グラム陽性菌群で、本剤は他の抗生素と比較し最も良好な MIC を示した。グラム陰性菌群中、*E. coli* NIHJJC-2, *K. pneumoniae* PCI-602 では、CMX とほぼ同等の MIC

Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (17 strains) to MK-0787, ABPC and CMXFig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (16 strains) to MK-0787, CFS and GM

を示したが、*Proteus* 属では、CMX に比較し、やや抗菌力がおとるようであった。*P. aeruginosa* NCTC 10490 では、CMX, CFS に次ぐ MIC を示した。

つぎに臨床分離菌株につき、本剤と他の抗生素との抗菌力の比較検討をした。DMPPC 耐性 *S. aureus* 22 株につき本剤と MINO, CEZ, AMPC とを比較検討した。この中には CEZ 耐性株が 14 株含まれていたが、本剤は 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示し、耐性株はなく、MINO より 3 管程良好な抗菌力を示した (Fig. 3)。*P. mirabilis* 17 株に対する本剤と ABPC, CMX との比較検討では、本剤の MIC は CMX にははるかにおとるが、0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で ABPC とほぼ同等であった (Fig. 4)。また *P. aeruginosa* 16 株での本剤と、CFS, GM との比較においては、本剤の MIC は、0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で GM より良好であって CFS とほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 5)。

II. 血漿ならびに組織内移行濃度

口蓋扁桃摘出術、鼓室形成術、上顎洞節骨洞根本術施行患者に、MK-0787/MK-0791 を 500 mg(力価)/500 mg および NaHCO₃ 20 mg 含有するバイアルに生理食塩液 100 ml を加えて、30 分で点滴静注し、それぞれ適時口蓋扁桃、乳突洞粘膜、上顎洞粘膜を採取し、同時に

採血して、直ちに組織片および血漿に安定化剤として、[1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethyleneglycol (1:1 v/v)] を検体の 4 倍~20 倍量加え、-80°C に凍結し、組織内濃度および血漿中濃度を測定した。測定方法には MK-0787 は bioassay 法、MK-0791 は HPLC 法を用いた。すなわち、MK-0787 の bioassay 法は *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌、ブレインハートインキューション寒天培地を測定用培地としたペーパーディスク法にて施行した¹⁾。

その成績は Table 2 に示した。まず MK-0787 と MK-0791 の血漿中移行濃度であるが点滴開始後 17 分~90 分に採血した 8 症例、11 検体につき測定した。Case 2 では点滴開始後 30 分で MK-0787 が 111.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MK-0791 が 180.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と非常に高値を示しているが、平均すると血漿中濃度の peak は点滴開始後 40 分で MK-0787 が 64.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MK-0791 が 66.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

扁桃組織内移行濃度は 3 例 5 検体で測定した。MK-0787 は点滴開始後 20 分前後では、1.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ ~1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であったが、30 分では平均 2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、点滴開始後 50 分では 3.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行を示した。なお MK-0791 は点滴開始後 17~50 分に平均 9.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示した。乳突洞粘膜

Table 2 Plasma and tissue concentration of MK-0787/MK-0791 after administration of 500mg/500mg

| Case No. | Name | Sex | Age | B.W. (kg) | Sampling time after administration (min.) | Concentration of MK-0787/MK-0791 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g) | | | |
|----------|------|-----|-----|-----------|---|--|----------|--------------|-----------------|
| | | | | | | Plasma | Tonsil | Mastoid | Maxillary sinus |
| 1 | T.Y. | M | 35 | 65 | rt 17 | 32.9/33.5 | 1.6/10.6 | | |
| | | | | | lt 25 | 39.7/42.9 | 1.3/8.7 | | |
| 2 | H.N. | F | 22 | 45 | 30 | 111.6/180.9 | 2.8/9.7 | | |
| 3 | T.M. | M | 37 | 67 | rt 30 | 56.8/54.2 | 2.2/10.0 | | |
| | | | | | lt 50 | 31.7/27.2 | 3.0/6.2 | | |
| 4 | T.M. | M | 30 | 50 | 40 | 60.3/64.9 | | 3.6/19.2 | |
| 5 | S.G. | F | 43 | 52 | lt 30 | 40.6/61.2 | | N.D.*/N.D.** | |
| | | | | | lt 90 | 14.8/12.4 | | N.D.*/N.D.** | |
| 6 | T.H. | M | 43 | 70 | 30 | 31.7/36.6 | | | 6.2/14.4 |
| 7 | T.U. | F | 58 | 59.5 | 40 | 76.6/73.4 | | | 15.1/15.7 |
| 8 | M.S. | M | 43 | 64 | 40 | 57.6/61.5 | | | |

* : <0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ ** : <2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$

Table 3-1 Clinical studies of MK-0787/MK-0791

| Case Age | Name Sex | Diagnosis | Organism | Method of administration | | | Symptoms and progress | Response | Side effect | Remarks |
|-------------|-------------|---|--|--------------------------|---------------|-------------------|---|-----------|----------------|---------|
| | | | | Daily dose* | Term (day) | Total dose (g) | | | | |
| No. 1 16 | K.I.I. M | L-chronic purulent otitis media (Cholesteatoma) | <i>P. mirabilis</i> GPR ↓ <i>P. mirabilis</i> <i>Pseudomonas</i> | 500× 2 DI | 7 | 6.5 | otorrhea(#+) $\xrightarrow{6D}$ (+) | Poor | (-) | |
| No. 2 36 | U.I. M | L-peritonsillitis | β - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 250× 2 DI | 5 | 2.25 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{4D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{5D}$ (-) | Good | (-) | |
| No. 3 36 | H.S. M | L-peritonsillitis | α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500× 2 DI | 3 | 2.5 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) redness(+) $\xrightarrow{3D}$ (-) pus(#+) $\xrightarrow{2D}$ (-) | Excellent | (-) | |
| No. 4 40 | Y.F. M | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. sanguis</i> I <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> | 500× 2 DI | 7 | 7.0 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{7D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{7D}$ (-) pus(#+) $\xrightarrow{2D}$ (-) | Good | (-) | |
| No. 5 49 | T.F. F | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. auensis</i> <i>Neisseria</i> | 500× 2 DI | 5 | 5.0 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) pus(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) | Excellent | (-) | |
| No. 6 32 | Y.K. M | Acute lacunar tonsillitis | α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500× 2 DI | 3 | 3.0 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{4D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{4D}$ (-) pus(#+) $\xrightarrow{2D}$ (-) | Excellent | (-) | |
| No. 7 16 | K.A. F | Acute lacunar tonsillitis | <i>E. cloacae</i> α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500× 2 DI | 4 | 4.0 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{4D}$ (-) pus(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) | Good | (-) | |
| No. 8 31 | S.H. M | Acute lacunar tonsillitis | α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500× 2 DI | 3 | 3.0 | sorethroat(#+) $\xrightarrow{3D}$ (-) redness(#+) $\xrightarrow{2D}$ (+) pus(#+) $\xrightarrow{2D}$ (-) | Excellent | (-) | |

*: Dose of MK-0787

Table 3-2 Clinical studies of MK-0787/MK-0791

| Case Age | Name Sex | Diagnosis | Organism | Method of administration | | | Side effect | Remarks |
|-------------|-------------|------------------------------|--|--------------------------|---------------|-------------------|--|------------------|
| | | | | Daily dose* (mg) | Term (day) | Total dose (g) | | |
| No.9 35 | S.I. F | Acute lacunar tonsillitis | <i>Klebsiella</i> α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×1 DI | 3 | 1.5 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Excellent (-) |
| No.10 29 | K.K. M | Acute lacunar tonsillitis | α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 9 | 9.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Fair (-) |
| No.11 31 | M.H. M | Acute lacunar tonsillitis | α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 3 | 3.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Good (-) |
| No.12 33 | K.M. M | Acute lacunar tonsillitis | α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 5 | 5.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) | Good (-) |
| No.13 34 | N.T. M | Acute lingual tonsillitis | α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 7 | 7.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Good (-) |
| No.14 46 | A.H. M | R-peritonisilar abscess | <i>S. aureus</i> α- <i>Streptococcus</i> | 250×2 DI | 5 | 2.5 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Excellent (-) |
| No.15 39 | Y.A. F | R-peritonisilar abscess | <i>S. pyogenes</i> | 500×2 DI | 4 | 4.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (-) pus(++) ^{ID} (-) | Good (-) |
| No.16 31 | S.T. M | L-peritonisilar abscess | <i>S. mitis</i> | 500×2 DI | 6 | 6.0 | sorethroat(++) ^{ID} (-) redness(++) ^{ID} (+) pus(++) ^{ID} (-) | Good (-) |

* : Dose of MK-0787

Table 3-3 Clinical studies of MK-0787/MK-0791

| Case Age | Name Sex | Diagnosis | Organism | Method of administration | | | Symptoms and progress | Response | Side effect | Remarks |
|-------------|-------------|--|---|--------------------------|---------------|-------------------|--|-----------|----------------|----------|
| | | | | Daily dose* (mg) | Term (day) | Total dose (g) | | | | |
| No.17 26 | M.Y. F | L-peritonitis abscess | α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 5 | 5.0 | sorethroat(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{5D}(-)$ pus(++) $\xrightarrow{3D}(-)$ | Good | (-) | Incision |
| No.18 33 | Y.H. M | L-peritonitis abscess | <i>S. sanguinis</i> II | 500×2 DI | 5 | 5.0 | sorethroat(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{5D}(-)$ pus(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ | Good | (-) | Incision |
| No.19 20 | T.S. M | R-peritonitis abscess | <i>S. mitis</i> | 500×3 DI | 6 | 8.5 | sorethroat(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{6D}(-)$ pus(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ | Good | (-) | Incision |
| No.20 39 | Y.M. M | R-peritonitis abscess | <i>S. faecalis</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 5 | 5.0 | sorethroat(++) $\xrightarrow{5D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{5D}(-)$ pus(++) $\xrightarrow{5D}(-)$ | Good | (-) | Incision |
| No.21 41 | T.K. M | L-retropharyngeal abscess | α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | 500×2 DI | 4 | 4.0 | sorethroat(++) $\xrightarrow{3D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{4D}(-)$ | Excellent | GPT↑ BUN↑ | |
| No.22 46 | F.Y. F | R-acute suppuration of congenital fistula of the auris | <i>E. coli</i> | 250×2 DI | 5 | 2.5 | pain(++) $\xrightarrow{6D}(-)$ redness(++) $\xrightarrow{6D}(-)$ pus(++) $\xrightarrow{6D}(-)$ | Good | (-) | |
| No.23 66 | M.A. M | R-facial furuncle | <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> | 500×2 DI | 9 | 9.0 | redness(++) $\xrightarrow{8D}(-)$ pus(+) $\xrightarrow{7D}(-)$ | Fair | GOT↑ GPT↑ | |

* : Dose of MK-0787

Table 4 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

| Diagnosis | Total No. of cases | Effect | | | | Efficacy rate (%) |
|----------------------------|-----------------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Chr. purulent otitis media | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| Peritonsillitis | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 (100) |
| Acute lacunar tonsillitis | 9 | 4 | 4 | 1 | | 8/9 (89) |
| Acute lingual tonsillitis | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| Peritonsillar abscess | 7 | | 7 | | | 7/7 (100) |
| Retropharyngeal abscess | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| Others | 2 | | 1 | 1 | | 1/2 (50) |
| Total | 23 | 7 | 13 | 2 | 1 | 20/23 (87) |

組織内移行濃度は、2例3検体で測定した。Case 4 では点滴開始後 40 分に MK-0787 が、3.6 µg/g、MK-0791 が 19.2 µg/g と比較的高い移行を示したが、case 5 では検体が少量だったので安定化剤を 20 倍量加え処理したためか、検出限界以下であった。

上顎洞粘膜組織内移行濃度は 2 例測定した。その結果は点滴終了時で、MK-0787 が 6.2 µg/g、MK-0791 が 14.4 µg/g、40 分で MK-0787 が 15.1 µg/g、MK-0791 が 15.7 µg/g といずれも高い移行を示した。

III. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症 23 例に使用した。その内訳は、慢性化膿性中耳炎急性増悪 1 例、扁桃周囲炎 2 例、急性陰窓性扁桃炎 9 例、急性舌扁桃炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 7 例、咽後膿瘍 1 例、先天性耳瘻孔化膿症 1 例、顔面瘍 1 例であり、男性 17 例、女性 6 例、年齢は 16~66 歳であった。

投与方法は、MK-0787/MK-0791 250 mg/250 mg × 2 D.I. が 3 例、500 mg/500 mg × 1 D.I. が 1 例、500 mg/500 mg × 2 D.I. が 18 例、500 mg/500 mg × 3 D.I. が 1 例であり、投与期間は 3~9 日間で、総投与量は MK-0787 量として、最少 1.5 g から最多 9.0 g であった。

効果判定については、おおむね下記の基準に従った。

著効：薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後 7 日を超えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの、あるいは 6 日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず、所見の改善もみられないもの。

各症例の概要は Table 3 に示し、疾患別の臨床効果を

Table 4 に示した。慢性化膿性中耳炎急性増悪の 1 例は *P. mirabilis* が検出されたが、それが除菌されず無効と判定した。扁桃周囲炎の 2 例は著効 1 例、有効 1 例であった。急性陰窓性扁桃炎 9 例では、著効 4 例、有効 4 例、やや有効 1 例であり、急性舌扁桃炎の 1 例は症状改善にやや日数を要したが、他の抗生素が無効であったこと、症状の複雑性を考え著効とした。扁桃周囲膿瘍 7 例では、いずれも初診時に切開排膿を加えているが、全例有効であった。咽後膿瘍の 1 例は著効、先天性耳瘻孔化膿症の 1 例は有効、顔面瘍の 1 例はやや有効であった。以上全 23 例に対する本剤の臨床効果は、著効 7 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、著効有効を合わせた有効率は 87% ときわめて良好であった。

なお副作用として、症例 21 に、GPT, BUN の軽度上昇、症例 23 に、GOT, GPT の軽度上昇がみられたが、いずれも投与終了後自然に正常値に回復した。またここに症例としては提示していないが、アレルギー既往歴のない 34 歳男性で皮内反応陽性例が 1 例あった。

IV. 考 按

Imipenem (MK-0787) は先に述べたように第 3 の β -ラクタム系抗生物質とも称すべき、新規のカルバペネム系抗生物質で、その抗菌活性は、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対してきわめて強く、特に従来のセフェム系抗生素が無効であった *S. faecalis* に対しても有効で、*P. aeruginosa* に対しても、また *B. fragilis* を含む各種の嫌気性菌に対しても強い抗菌活性を有している。その MK-0787 に選択的 renal dipeptidase 阻害剤である MK-0791 (抗菌活性はもたない) を 1:1 に配合することにより、MK-0787 の高い尿中回収率と、腎毒性の軽減を得てこのほど臨床応用が可能となったわけである。

本剤は臨床分離の DMPPC 耐性 *S. aureus* 22 株 (C EZ 耐性株 14 株、MINO 耐性株 1 株を含む) に対して全株 $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止しており、耐性株もな

く強い抗菌力を示した。またグラム陰性桿菌のうち, *P. mirabilis* では, CMX にはおとるものの, ABPC とほぼ同等であり, 全株 $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で発育阻止するという, 良好的な抗菌力を示した。*P. aeruginosa* では, ほとんどが GM 耐性株であったが, 75% が $\leq 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ で発育阻止しており, GM 耐性 *P. aeruginosa* に対しても有効で, CFS とほぼ同等の良好な抗菌力を示した。MK-0787 の扁桃組織内移行濃度は, 3 例で測定し, 点滴終了後 20 分に peak 値 $3.0 \mu\text{g}/\text{g}$ とかなり高い値を測定し得た。また乳突洞粘膜組織内濃度についてみると, 1 例では検体希釈の問題もあったのか, 測定不能であったが, 他の 1 例では $3.6 \mu\text{g}/\text{g}$ とかなり良好な移行を示した。さらに, 上頸洞粘膜組織内濃度は, 2 例で測定し, 平均 $10.7 \mu\text{g}/\text{g}$ と非常に高い移行を認めた。これらの成績は, 本剤が耳鼻咽喉科領域各組織へ充分な有効濃度をもって移行することを示すものといえよう。

耳鼻咽喉科領域感染症 23 例に対する臨床成績は, 著効 7 例, 有効 13 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効率

は 87% と非常に優れたものであった。この成績は, 先に述べたように, 本剤の耳鼻咽喉科領域各組織への移行のよさとともに, 耳鼻咽喉科領域感染症で問題となるグラム陽性菌群³⁾ に対しての強い抗菌活性からも納得できる。臨床検査値異常として 1 例に GPT, BUN の上昇を, 他の 1 例に GOT, GPT の上昇を認めたが, いずれも軽度のものであった。しかし本剤の主たる排泄経路である腎および肝の機能障害には注意をはらうことが必要であろう。

文 献

- 1) 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
- 2) MIC 測定法改訂委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 馬場駿吉 : 抗生物質の選択と用法用量。耳鼻科 50 : 815~825, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

KENJI SUZUKI, SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA

YOSHITO MORI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

In laboratory and clinical studies of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), the following results were obtained :

1) Antibacterial activity : The antibacterial activity of MK-0787 against 55 strains isolated from pathological materials in our clinic was measured by the plate dilution method. The MIC's were $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ for *Staphylococcus aureus*, $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ for *Proteus mirabilis* and the peak MIC was $1.56 \mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Plasma and tissue (tonsil, mastoid mucous membrane and sinus mucous membrane) concentrations of MK-0787/MK-0791 : Plasma concentrations (17~90 minutes after administration) were $14.8 \mu\text{g/ml} \sim 111.6 \mu\text{g/ml}$ (MK-0787) and $12.4 \mu\text{g/ml} \sim 180.9 \mu\text{g/ml}$ (MK-0791). Concentrations in the tonsils (17~50 minutes after administration) were $1.3 \mu\text{g/g} \sim 3.0 \mu\text{g/g}$ (MK-0787) and $6.2 \mu\text{g/g} \sim 10.6 \mu\text{g/g}$ (MK-0791). Concentrations in mastoid mucous membrane 40 minutes after administration were $3.6 \mu\text{g/g}$ (MK-0787) and $19.2 \mu\text{g/g}$ (MK-0791). Concentrations in sinus mucous membrane (30 and 40 minutes after administration) were 6.2 and $15.1 \mu\text{g/g}$ (MK-0787), and 14.4 and $15.7 \mu\text{g/g}$ (MK-0791), respectively.

3) Clinical results : MK-0787/MK-0791 was used clinically in 23 patients with otorhinolaryngological infections, and its efficacy rate was 87%.

4) Adverse reactions : Adverse reactions were observed in two patients. One was elevation of S-GOT and S-GPT, another was elevation of S-GPT and BUN.