

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

若松和代

いわき市立常磐病院中央検査室細菌

昭和59年度、眼病巣より分離した菌のうち分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae* に対する MK-0787 の抗菌力をみると、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に *S. aureus* は 95%, *S. epidermidis* 90%, *E. cloacae* 75% に感受性があり、強い抗菌力が認められた。

そこで imipenem(MK-0787) の眼内移行を知るため家兎に imipenem/cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791) を 50 mg/kg one shot に静注し、投与後の血清内、房水内および涙液内移行濃度を測定するとピークはいずれも投与後 30 分にあり、それぞれ 20.0 $\mu\text{g/ml}$, 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、ピーク時の房水内および涙液内濃度は血清内濃度の 10% 前後移行することが知られた。

臨床例には1日1回、MK-0787/MK-0791 250 mg を点滴静注し、眼瞼蜂窩織炎2例、急性涙嚢炎1例、匍行性角膜潰瘍1例に対し、前者3例に有効、後者1例には著効を示し、その効果はシャープであった。副作用は何等認められなかった。

今回登場した imipenem(MK-0787) はメルク社の研究所により、*Streptomyces cattleya* から得られた β -ラクタム系抗生物質 thienamycin¹⁾ の *N*-formimidoyl 誘導体で、その特長は細菌の β -ラクタマーゼに対して安定とされているが、体内に入ると主として腎において dehydropeptidase-I により水解され、不活性化されるといわれているものである²⁾。また一方の腎におけるこの酵素の特異的阻害剤として同じメルク社において cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。この MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合により MK-0787 の尿中回収量が最高に達するといわれ、かつまた動物実験においても MK-0787 の腎毒性も軽減されることが知られている³⁾。MK-0787/MK-0791 は室温で 18 か月は安定とされている薬剤である。今回、この新しい抗生物質の眼科領域における応用に関して検討する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 眼病巣より分離した菌に対する感受性

昭和59年度、眼病巣より分離した菌種のうち分離頻度の多い3種の菌、すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae* それぞれ 20 株に対する MK-0787 の感受性を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法を用いた⁴⁾。

2. 家兎の血清および房水・涙液内濃度

3 kg 前後の白色成熟家兎を用い、MK-0787/MK-0791 を生理食塩液に溶解し、one shot にて 50 mg/kg/

ml を耳静脈より静注投与し、その後一定時間ごとに血液および房水を採取した。なお房水は1時点につき、1家兎1眼のみから採取し、血液は1家兎につき2時点2回、心臓穿刺にて採血し、血清を分離し、MK-0787 の血清内移行濃度を測定した。

測定方法は *B. subtilis* ATCC 12432 を指示菌とする薄層カップ法を用いた。また涙液は採取時間1分前に前房採取予定眼の結膜嚢に直径 6 mm の円形の濾紙(東洋濾紙 No. 6)を挿入し、涙液を吸収せしめた。この濾紙をディスクとして、*B. subtilis* ATCC 12432 を指示菌とする平板寒天を作成し、いわゆる薄層カップ法にて涙液内濃度を測定した。またこれら血清、房水、涙液に対する標準曲線の作成には、いずれも 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

3. 臨床成績

MK-0787/MK-0791 250 mg を生理食塩液 100 ml に溶解し、60 分にて1日1回点滴静注した。使用症例は4例で、その内訳は眼瞼蜂窩織炎2例、急性涙嚢炎1例、匍行性角膜潰瘍1例である。いずれの症例も本剤投与前に皮内反応陰性であることを確認しているものである。

II. 成績

1. 眼病巣より分離した菌に対する感受性

昭和59年度、当科外来にて眼感染症の病巣より分離した菌のうち分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. cloacae* の3菌種、それぞれ 20 株に対する MK-0787 の MIC 分布の成績は Fig. 1 のとおりである。MK-

Fig. 1 MICs of MK-0787 against clinical isolates (10^6 cells/ml)

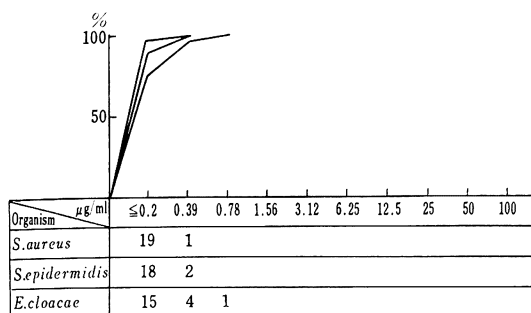
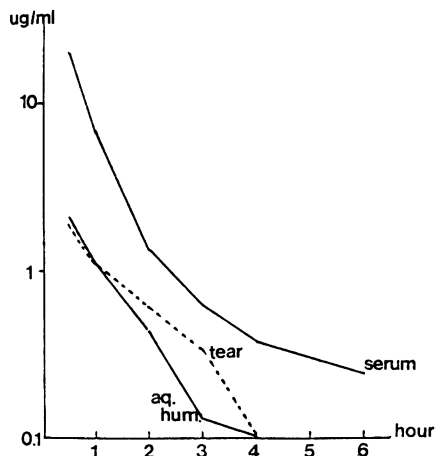


Fig. 2 Serum, aqueous humor and tear level of MK-0787 after i. v. administration of 50 mg/kg of MK-0787/MK-0791 in rabbits



0787 の MIC 分布は, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対し, $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に 100% 分布し, *E. cloacae* に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 100% 分布しており, これら 3 種の菌に対する MIC 分布のピークは, いずれも $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり, MK-0787 は, これらの菌に対して強い抗菌力のあることが知られた。

2. 家兎の血清内および房水・涙液内濃度

家兎に MK-0787/MK-0791 を MK-0787 として 50 mg/kg/ml を one shot にて静注した後の MK-0787 の血清内濃度および房水・涙液内濃度の移行成績は Fig. 2, Table 1 のとおりである。すなわち血清内濃度は投与後 30 分にて $20 \mu\text{g/ml}$ を示し, 3 時間では $0.62 \mu\text{g/ml}$, 6 時間では $0.24 \mu\text{g/ml}$ と急激に減少した。一方, 房水内濃度の移行をみると, やはり投与後 30 分に最高値 $2.1 \mu\text{g/ml}$ を示し, 4 時間では $< 0.01 \mu\text{g/ml}$ であった。また涙液内濃度の移行もやはり最高値は投与後 30 分にあ

り, $1.9 \mu\text{g/ml}$ 4 時間では $0.08 \mu\text{g/ml}$ を示し, 房水内移行より持続がやや良好であった。

3. 臨床成績

MK-0787/MK-0791 の臨床成績は Table 2 のとおりである。対象症例は眼瞼蜂窩織炎 2 例, 急性涙囊炎 1 例, 匍行性角膜潰瘍 1 例の 4 例である。これらの疾患に対し 1 日 1 回 250 mg を点滴静注したが, その効果は著効 1 例, 有効 3 例であり, きわめてシャープな効果が認められた。

III. 考 案

1. 分離菌に対する感受性

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, それぞれ 20 株に対する MK-0787 の感受性分布を検討した。

一般に *S. aureus* は眼感染症の起炎菌として, その病原性の強さ, 分離頻度の多いことからいまだに重要視されていることは他科におけると同様である。本菌の病巣からの分離頻度をみると, 急性結膜炎からは 23.2%, 眼瞼縁炎から 39%, 麦粒腫から 47% と分離される⁵⁾。また *S. epidermidis* は一般に病原性はないといわれるが, opportunistic infection の起炎菌になり得るものであり, 複数菌感染の際にも多く認められ⁶⁾, また病巣からの分離頻度をみると, 急性結膜炎から 29.0%, 眼瞼縁炎からは 26.0%, 麦粒腫から 37% が認められ, その分離頻度の多いことから眼科領域でも重要視されている菌である。これら *Staphylococcus* に対して MK-0787 の MIC 分布をみるといずれも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で 100% 感受性があり, *S. aureus* に対して $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 95%, *S. epidermidis* に対して $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 90% 感受性を有し, 強い抗菌力が認められた。一方, グラム陰性桿菌である *E. cloacae* は当科外来では 14.3% 前後の分離頻度がみられ, 比較的分離頻度の多い菌である⁷⁾ が, この菌に対する MK-0787 の MIC 分布は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 100% の感受性があり, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 75% と *Staphylococcus* 群より劣るが比較的強い抗菌力を示した。このことから眼感染症の病巣より分離頻度の多い菌に対し強い抗菌力を有する本剤の出現は眼感染症に対し大いに期待し得るものである。

2. 家兎の血清内および房水・涙液内濃度

家兎に MK-0787/MK-0791 50 mg/kg を one shot に静注した後の MK-0787 の血清内濃度は 30 分にて $20 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い濃度を示したが, 3 時間では $0.62 \mu\text{g/ml}$, 6 時間では $0.24 \mu\text{g/ml}$ と減少し, 持続はさほど良好とはいえなかった。

また房水内濃度の移行をみると, 最高値はやはり投与後 30 分にあり, $2.1 \mu\text{g/ml}$ で房血比は 10.5% を示し, 比較的良好なる移行を示したが, 投与後 3 時間では

Table 1 Serum, aqueous humor and tear level of MK-0787 after i. v. administration of 50mg/kg of MK-0787/MK-0791 in rabbits
n=3

| hour | $\mu\text{g/ml}$ | Serum | Aq. humor | Tear | $\frac{\text{Aq. humor}}{\text{Serum}}(\%)$ | $\frac{\text{Tear}}{\text{Serum}}(\%)$ |
|------|------------------|-------|-----------|------|---|--|
| 0.5 | | 20.0 | 2.1 | 1.9 | 10.5 | 9.5 |
| 1 | | 6.8 | 1.1 | 1.1 | 16.1 | 16.1 |
| 2 | | 1.32 | 0.43 | 0.60 | 32.5 | 45.4 |
| 3 | | 0.62 | 0.13 | 0.34 | 20.9 | 54.8 |
| 4 | | 0.38 | <0.01 | 0.08 | — | — |
| 6 | | 0.24 | — | — | — | — |

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

| Case No. | Name | Sex | Age | B.W. (kg) | Clinical diagnosis | Daily dose(g) | Duration (days) | Total dose(g) | Isolated bacteria | Clinical effect | Side effect |
|----------|------|-----|-----|-----------|----------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|-----------------|-------------|
| 1 | Y.M. | M | 49 | 60 | Lid phlegmone | 0.25 | 3 | 0.75 | GNR | Good | None |
| 2 | F.H. | M | 49 | 56 | Lid phlegmone | 0.25 | 3 | 0.75 | <i>S.epidermidis</i> | Good | None |
| 3 | T.O. | F | 67 | 54 | Acuta dacryocystitis | 0.25 | 3 | 0.75 | (—) | Good | None |
| 4 | T.S. | M | 41 | 62 | Ulcus cornea serpens | 0.25 | 3 | 0.75 | <i>S.epidermidis</i> | Excellent | None |

GNR : Gram negative rod

0.13 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で<0.01 $\mu\text{g/ml}$ となり、やはり持続は良好なものではなかった。

さらに涙液内移行をみると、最高値は30分にやはりあり、1.9 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ房水内移行と同様に房血比は9.5%を示し、3時間で0.34 $\mu\text{g/ml}$, 4時間にて0.08 $\mu\text{g/ml}$ と房水内移行よりやや良好なる移行を示した。

血清内濃度が比較的高いことから臨床的に血管の豊富な組織、すなわち眼瞼、涙嚢、眼窩部などにおこった感染症に有用と思われた。一方、房水内移行、涙液内移行は、ピーク時で血清内移行の10%前後であり、ピーク時に房水内濃度と涙液内濃度とがほぼ同様な抗生剤は少なく、この移行動態が臨床的にどのような評価がなされるかは今後の問題と思われる。

IV. 臨床成績

本剤の臨床成績の効果判定基準は投与後3日以内にて治癒また治癒に近いほど炎症の軽快をみたものを有効、そのうち投与後24時間以内にて病状の軽快がきわめて著明であったものを著効、3日間投与しても病状の不変、また悪化したものを無効とした。

対象症例は4例と少ないためMK-0787/MK-0791の眼科領域における臨床的評価は明言できないが、眼瞼蜂窩織炎2例、急性涙嚢炎1例、匍行性角膜潰瘍1例に対し、前者3例に有効、後者1例に著効であった。その切れ味はシャープで、効果に関してきわめて信頼性の高い

薬剤であることが知られた。

動物実験からピーク時において血清内濃度の10%前後が房水と涙液内に移行することが推定されるが、この投与量(250mg)にて1例であるが匍行性角膜潰瘍に対して著効であったことは、この移行量で充分であると思われる、角膜感染症にも有用な薬剤であることが知られた。

これら4症例の眼病巣からの分離菌は*S.epidermidis*, GNRであったが、これらの菌に対する臨床的効果は十分に認められた。

副作用については3日間と短期間投与のため、特にvital signは検討しなかったが自覚的に忌むべき作用は認められなかった。

V. 結論

1. *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.cloacae* それぞれ20株に対するMK-0787の感受性をみると、前二者に対しては0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に100%感受性を有し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に前者は95%、後者は90%に感受性が認められた。また、*E.cloacae*に対しては0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に100%感受性があり、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ では75%に感受性を有していることが知られた。また耐性菌は認められなかった。

2. 家兎にMK-0787として50mg/kgをone shotにて静注投与し、その後の血清内および房水内、涙液内

移行をみると、いずれも移行濃度の最高値は 30 分後にあり、それぞれ 20 $\mu\text{g/ml}$, 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血清内移行は 6 時間まで、房水内および涙液内移行は 4 時間まで移行が認められた。

3. MK-0787/MK-0791 250 mg を 1 日 1 回点滴静注し、眼瞼蜂窩織炎 2 例、急性涙囊炎 1 例、匍行性角膜潰瘍 1 例、計 4 例に投与した結果、眼瞼蜂窩織炎、急性涙囊炎の 3 例に有効、匍行性角膜潰瘍には著効であった。

文 献

1) KAHAN, J. S.; A. K. KAHAN, D. HENDLIN, S. A. CURRIE, M. JACKSON, E. O. STAPLEY, T. W. MILLER, A. K. MILLER, D. HENDLIN, S. MOCHALES, S. HERNANDEZ, H. B. WOODRUFF & J. B. BIRNBAUM: Thienamycin, a new β -lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiotics* 32: 1~12, 1979

2) 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

3) 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

4) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

5) 葉田野博, 有本啓三, 平山信隆: 外眼部感染症の分離菌の変遷と抗生剤感受性について。 *眼紀* 29: 1798~1805, 1978

6) 葉田野博, 平山信隆, 大木 清, 中泉裕子: 細菌性結膜炎にみられる複数菌感染の起炎菌に関する検討。 *眼紀* 32: 2123~2177, 1981

7) 葉田野博, 大木 清, 富井隆夫, 佐々木一之: 細菌性結膜炎に対する 2, 3 の抗生剤点眼薬の効果に関する検討。 *眼紀* 31: 1737~1742, 1980

STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology Iwaki Municipal Joban Hospital

KAZUYO WAKAMATSU

Clinical Laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new antibiotics, were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MIC of MK-0787 against *S. aureus* and *S. epidermidis* from infectious eye disease ranged from 0.39 $\mu\text{g/ml}$ — ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$, and MIC of MK-0787 against *E. cloacae* ranged from 0.78 $\mu\text{g/ml}$ — ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$.

2. Aqueous humor concentration of MK-0787 reached maximum (2.1 $\mu\text{g/ml}$) and tear concentration reached maximum (1.9 $\mu\text{g/ml}$) at 30 minutes after an i. v. administration, 50 mg/ 50 mg/kg of MK-0787/MK-0791 in rabbits, and the maximum serum concentration (20.0 $\mu\text{g/ml}$) was obtained at 30 minutes after the injection.

3. 4 patients with lid-phlegmone 2 cases, acute dacryocystitis 1 case and infectious corneal ulcer 1 case were successfully treated at a daily dose 250 mg of MK-0787/MK-0791.

4. No adverse effects were observed.