

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

大石正夫・水流恵子・坂上富士男・大桃明子・永井重夫
新潟大学眼科

新しいカルバペネム系抗生剤, imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の眼科臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

成績: 1) 本剤はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。CMX, CPZ, LMOX と比較して、本剤の抗菌力をもっとも優れていた。*S. aureus* の感受性は $\leq 0.0125 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の広い範囲に分布し、 $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$ に 10 株, 50% があって分布の山をなし、17 株, 85% が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にあった。*P. aeruginosa* は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 11 株, 55% があって分布の山を示した。白色成熟家兎に MK-0787/MK-0791 50 mg/50 mg/kg 1 回静注によると、MK-0787 濃度は、前房水内では、注射後 1/4 時間に $3.4 \mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、以後は急速に減少して 4 時間 $0.02 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間には測定不能であった。房血比は 1/4 時間で 3.7% であった。1/4 時間後に測定した眼組織内濃度は、外眼部組織では $16.9 \sim 80.7 \mu\text{g/g}$ 、眼内部で $0.31 \sim 19.9 \mu\text{g/g}$ であった。角膜潰瘍、術後感染、全眼球炎、眼窩感染の各症例から、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa* および非発酵菌が原因菌として検出された。これら全 10 症例に、本剤を 1 回 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg、1 日 2 ないし 4 回点滴静注して、著効 2、有効 5、やや有効 2、無効 1 の結果がえられた。副作用は 1 例にもみとめられず、血液、肝腎機能検査値に異常を示したものはなかった。

Imipenem (MK-0787) はメルク社において研究、開発された新しいカルバペネム系抗生剤で、thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である¹⁾。本剤は体内で dehydropeptidase-I により水解不活化されるため、この特異的阻害剤としてメルク社で開発された cilastatin sodium (MK-0791) を等量に配合した MK-0787/MK-0791 製剤²⁾ が開発されて臨床に供されたものである。

MK-0787 は広域性抗菌スペクトルを有し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌に対して、従来のセフェム系薬剤のなかでもすぐれた抗菌力を示す。*P. maltophilia* には低感受性で、*P. cepacia* にも多少抗菌力は弱い。一方、他のセフェム剤 (CEZ, CMZ, CTX, CPZ) に耐性の *S. aureus* にも高い感受性を示すことが確かめられている^{3), 4)}。

本剤の眼感染症に対する臨床的評価のために基礎的検討を行い、次いで臨床治験を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力 (MIC) を測定した。本剤純末を 0.05 M MOPS buffer (pH 7.0) に溶解して薬液を調製し、Müller-Hinton 寒天培地を用いて

日本化学療法学会標準法により検査した。接種菌量は Müller-Hinton ブイヨンに一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *S. aureus* 20 株、および *P. aeruginosa* 20 株の感受性を、前記同様にて検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。MK-0787/MK-0791, 50 mg/50 mg/kg を 1 回耳静脈に one shot 注射して、経時的に前房水を採取して、前房水内の MK-0787 の濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、水冷、直ちに各組織に分離して MK-0787 眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とし、変法 Müller-Hinton 寒天培地を用いる薄層平板カップ法によった。標準曲線および検体の希釈には、0.05 M MOPS (pH 7.0) を用いた。

4. 臨床治験

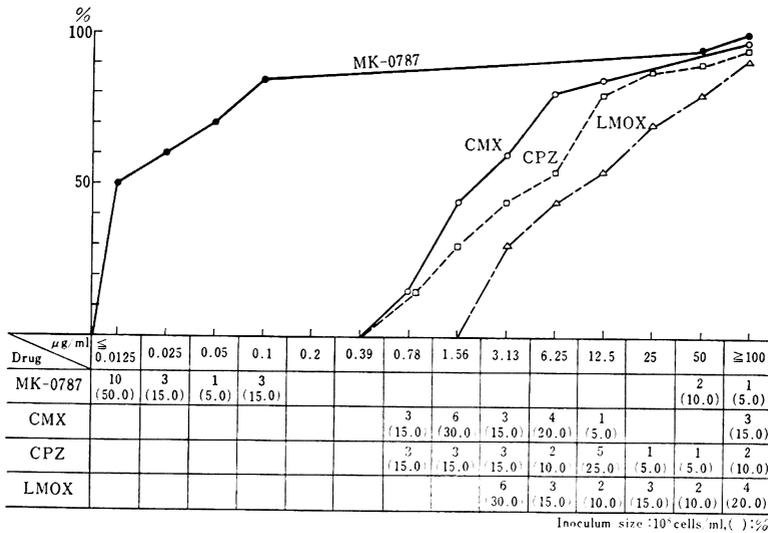
症例は、角膜潰瘍 2 例、術後感染症 4 例、全眼球炎 3 例および眼窩感染 1 例の計 10 症例である。本剤を 1 回 250 mg/250 mg、500 mg/500 mg を添付溶解液 100 ml に溶解して 1 日 2 ないし 4 回、約 30 分で点滴静注し

Table 1 Antimicrobial spectrum (μg/ml)

Organisms	No. of strains	MK-0787	CMX	CPZ	LMOX
<i>H. aegyptius</i>	4	0.78~1.56	<0.19	0.39~0.78	12.5
<i>M. lacunata</i>	7	<0.19	<0.19	0.78	0.39
<i>S. pneumoniae</i>	8	<0.19~1.56	0.19~0.39	1.56~25	3.13~12.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	<0.19	0.39	1.56	1.56
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	<0.19	<0.19	0.19
<i>S. haemolyticus</i>	2	<0.19	<0.19	0.19	3.13~12.5
<i>S. viridans</i>	2	1.56	25, 100	25, 50	12.5, 50
<i>S. aureus</i>	4	<0.19	0.39~1.56	0.39~1.56	3.13~6.25
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.78, 1.56	25, 100	6.25, 25	25, 100
<i>S. aureus</i> 209p	1	<0.19	1.56	0.78	6.25

Inoculum size : 10⁸ cells/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (20 strains)



て、臨床効果と安全性を検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すとおりである。

H. aegyptius(4) 0.78~1.56 μg/ml, *M. lacunata*(7) <0.19 μg/ml, *S. pneumoniae*(8) <0.19~1.56 μg/ml, *C. diphtheriae*(4) <0.19 μg/ml, *N. gonorrhoeae*(1) <0.19 μg/ml, *S. haemolyticus*(2) <0.19 μg/ml, *S. viridans*(2) 1.56 μg/ml, *S. aureus*(4) <0.19 μg/ml, *P. aeruginosa*(2) 0.78, 1.56 μg/ml, *S. aureus* 209p(1)

<0.19 μg/ml であった。

すなわち、グラム陽性、陰性菌の大部分が本剤の <0.19 μg/ml の MIC を示して、広域性抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力がみとめられた。

これは、併記の cefmenoxime (CMX)⁵⁾, cefoperazone (CPZ)⁶⁾ および latamoxef (LMOX)⁷⁾ の抗菌スペクトルに類似しているが、抗菌力は本剤がもっとも強いことが明らかであった。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すようである。

MK-0787 では $\leq 0.0125 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に広い感受性分布を示し、 $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$ に 10 株、50% があって分布の山をなしていた。また、17 株、85% が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していることから、*S. aureus* に対する本剤の抗菌力はきわめて優れていることが知られた。50 $\mu\text{g/ml}$ は 2 株、10%、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は 1 株、5% に認められた。

同時に検査した CMX, CPZ は $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, LMOX は $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたから、MK-0787 はこれら 3 剤に比べても、はるかに強力な抗菌力を示すことが分かった。

MK-0787 に 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した 3 株は、他の 3 剤のいずれにも 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上で交叉耐性が認められた (Table 2)。

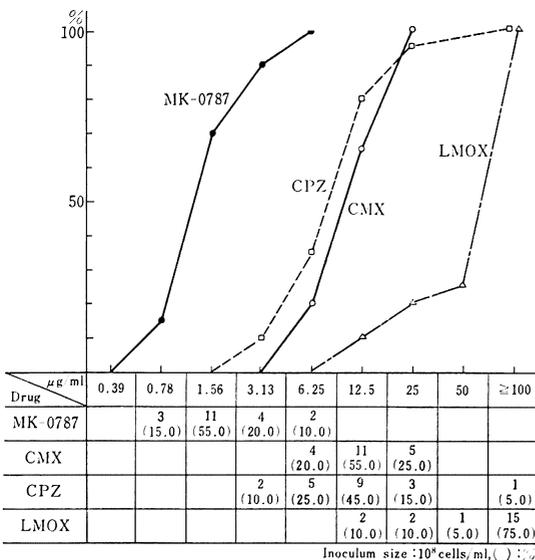
2) *P. aeruginosa* 感受性

Table 2 MIC of *S. aureus* ($\mu\text{g/ml}$)

drug Strain No.	MK-0787	CMX	CPZ	LMOX
10	100	100	100	50
18	50	>100	100	>100
20	50	>100	50	>100

Inoculum size : 10^5 cells/ml

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (20 strains)



MK-0787 の MIC は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 11 株、55.0% があって分布の山を示した。(Fig. 2)。

同時に測定した CMX, CPZ, LMOX はそれぞれ $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しているから、MK-0787 の *P. aeruginosa* に対する抗菌力がもっとも優れていることが明らかであった。

3. 眼内移行

成績はすべて 2 ないし 3 眼の平均値で表わした。

1) 前房水内移行

注射 1/4 時間後にすでに 3.4 $\mu\text{g/ml}$ の MK-0787 濃度が得られて peak 値を示した。以後は、1/2 時間 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 0.77 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 0.41 $\mu\text{g/ml}$ に漸減し、4 時間には急減して 0.02 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後には測定不能であった。

血中濃度は 1/4 時間に 92.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られ、以後はすみやかに減少して 4 時間 0.08 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間には測定不能であった。

房水血清比 (房血比) は 1/4 時間で 3.7% を示した (Fig. 3)。

Fig. 3 Aqueous humor and serum level of MK-0787

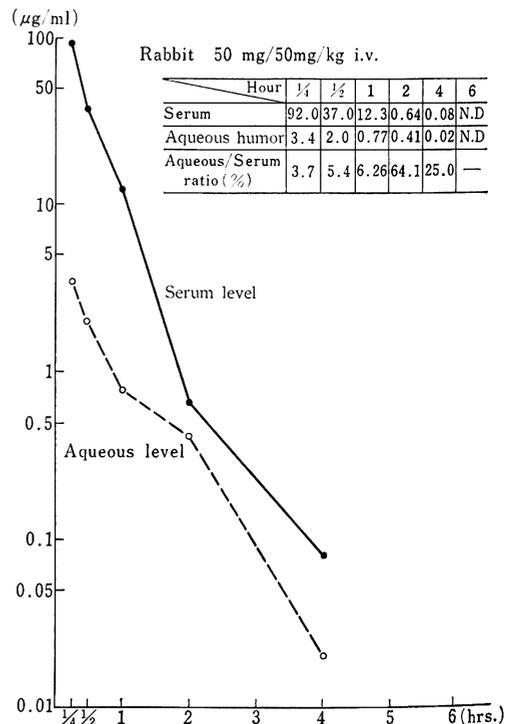
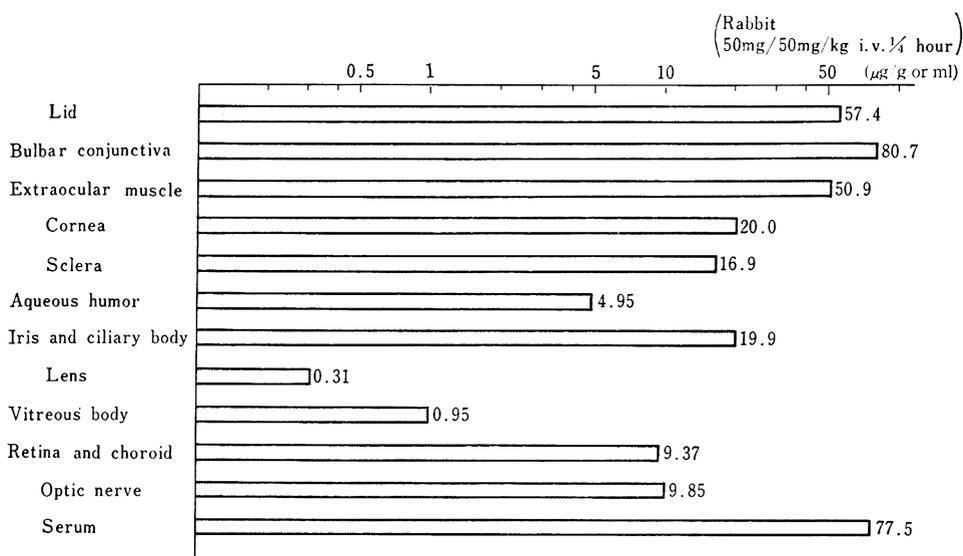


Fig. 4 Ocular tissue concentration of MK-0787



2) 眼組織内濃度

注射 1/4 時間で、外眼組織には 16.9~80.7 µg/g の MK-0787 濃度が証明された。球結膜に最高濃度 (80.7 µg/g) が移行してみられ、以下、眼瞼 (57.4 µg/g)、外眼筋 (50.9 µg/g)、角膜 (20.0 µg/g)、強膜 (16.9 µg/g) の濃度を示した。眼球内部では 0.31~19.9 µg/g or ml の移行濃度で、虹彩毛様体 (19.9 µg/g) が最高で、視神経 (9.85 µg/g)、網脈絡膜 (9.37 µg/g)、前房水 (4.95 µg/ml)、硝子体 (0.95 µg/ml)、水晶体 (0.31 µg/g) の順であった。血清は 77.5 µg/ml であった (Fig. 4)。

4. 臨床成績

臨床成績は Table 3 に示すようである。

症例 1 は角膜潰瘍で、左眼を稲穂でついた角膜外傷後に発症したものである。某眼科医で CEZ, GM, CCL の点眼、筋注、経口投与による治療を 3 日間行ったが症状改善せず、当科に紹介された。左眼痛 (++)、充血 (++) を伴い、角膜中央部に潰瘍を認めた。前房水混濁も認められた。

1% Atropine 点眼、本剤の 0.5% 水溶液を 1 時間ごと頻回点眼して、1 回 500 mg/500 mg 1 日 2 回、5 日間点滴静注を行った。角膜潰瘍はすみやかに縮小して、5 日目にはフルオレスチン不染となり消失して治癒した。著効例である。投与総量は 5.0 g/5.0 g であった。治療開始時に行った角膜潰瘍部からの菌培養は陰性であった。

症例 2 は、ソフトコンタクトレンズ装用眼に発症した左角膜潰瘍である。本症では潰瘍部から *P. aeruginosa* が純培養状に検出された。左眼痛 (++) で、角膜中央か

ら周辺部にかけてほぼ角膜全体にわたる角膜輪状潰瘍を認めた。症例 1 と同様の眼局所点眼に、1 回 500 mg/500 mg 1 日 4 回点滴静注を開始した。症状軽減をみて 5 日後からは 1 日 2 回に減量し、全 13 日間に総量 16.5 g/16.5 g を注射した。角膜潰瘍は次第に縮小し、14 日目にはほとんど消退して有効に作用した。治療開始 10 日目の菌検査で *P. aeruginosa* は陰性であった。

症例 3~6 は眼手術後感染である。うち、症例 3 は緑内障、4 は網膜剥離手術後の晩期感染で、症例 4 から *S. aureus* が証明された。いずれも本剤 1 回 500 mg/500 mg 1 日 2 回点滴静注して、症例 3 は 10 日間に 10.0 g/10.0 g 投与して炎症症状はすみやかに減退して著効、症例 4 は 7 日間に 7.0 g/7.0 g を注射して有効であった。症例 5 は白内障、6 は網膜剥離手術後の感染で、非発酵菌、*P. aeruginosa* がそれぞれ検出された。はじめ 1 回 500 mg/500 mg 1 日 4 回投与を行い、炎症症状の軽減をみて 1 日 2 回に減量して治療した。症例 5 は 8 日間に 13.0 g/13.0 g を投与して有効であった。症例 6 は病巣から *P. aeruginosa* の菌陰性化はみられず、症状改善もなく無効であった。本症例は網膜剥離手術時の眼内シリコンブロンベ縫着が原因で治療効果が認められなかったと考えられたもので、のちブロンベを除去して症状の消退をみた。

症例 7~9 は全眼球炎で、眼内手術および穿竅性眼外傷が誘因で発症したものである。*P. aeruginosa*, *S. epidermidis* が各 1 例から検出された。症例 7 は 1 回 500 mg/500 mg 1 日 2 回投与して 11 日間に 11.0 g を注射して *P. aeruginosa* は消失したが、臨床症状には軽減が

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

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosis* (mg×times)	Days of administration	Total dosis (g)	Effect	Side effect
1	69 ♀	Corneal ulcer	OS	—	500×2 d.i.	5	5.0	#	—
2	19 ♀	Corneal ulcer	OS	<i>P. aeruginosa</i>	500×1 d.i. 500×4 d.i. 500×2 d.i.	1 4 8	16.5	+	—
3	84 ♀	Postopr. infection (Late infection)	OS	—	500×2 d.i.	10	10.0	#	—
4	67 ♀	Postopr. infection (Late infection)	OD	<i>S. aureus</i>	500×2 d.i.	7	7.0	+	—
5	65 ♀	Postopr. infection	OS	Nonfermentative GNR	500×4 d.i. 500×2 d.i.	5 3	13.0	+	—
6	63 ♀	Postopr. infection	OD	<i>P. aeruginosa</i>	500×4 d.i. 500×2 d.i. 500×1 d.i.	7 1 1	15.5	—	—
7	51 ♀	Panophthalmitis	OS	<i>P. aeruginosa</i>	500×2 d.i.	11	11.0	±	—
8	59 ♂	Panophthalmitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	500×4 d.i. 500×2 d.i.	3 4	10.0	+	—
9	57 ♂	Panophthalmitis	OD	—	500×4 d.i. 500×2 d.i. 250×2 d.i.	4 7 6	17.0	+	—
10	81 ♀	Orbital infection	OS	<i>P. aeruginosa</i>	500×2 d.i.	8	8.0	±	—

*: dose of MK-0787

みられたのみでやや有効の結果であった。症例 8, 9 には 1 回 500 mg/500 mg 1 日 4 回注射を開始して、のち 1 日 2 回、または 1 回 250 mg/250 mg 1 日 2 回に減量してそれぞれ 7 日間、17 日間に 10.0 g/10.0 g, 17.0 g/17.0 g 投与し、2 例とも有効に作用した。

症例 10 は眼窩感染で、昭和 54 年に左眼窩腫瘍で眼窩内容除去術が施行されている。今回は昭和 58 年 6 月頃より眼窩内に膿性分泌物が出現し、GM 投与により減少したが再び分泌物が増量した再発例である。細菌培養で *P. aeruginosa* が純培養状に検出された。本菌は、GM に 50 µg/ml, CMX 100 µg/ml, CPZ 25 µg/ml, LMOX 50 µg/ml で、MK-0787 には 1.56 µg/ml の MIC を示した。

本剤 1 回 500 mg/500 mg 1 日 2 回点滴静注して、8 日目までに分泌物は減少し、細菌培養で *P. aeruginosa* の菌量減少がみられたが、症状の完治はみられずやや有効の結果であった。本症は糖尿病の基礎疾患が関連して、難治症例であった。

以上、10 症例で本剤投与による副作用は 1 例にもみられず、投与前後に行った肝、腎機能検査および血液検

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

Diagnosis	No.	Effect			
		#	+	±	—
Corneal ulcer	2	1	1		
Postopr. infection	4	1	2		1
Panophthalmitis	3		2	1	
Orbital infection	1			1	
Total	10	2	5	2	1

査値に異常値を示したものは 1 例も認めなかった。

全 10 症例の臨床成績を Table 4 に一括表示した。

著効 2 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効以上は 7 症例となり、有効率 70.0% であった。

III. 考 按

MK-0787/MK-0791 の眼感染症に対する臨床応用のための、基礎的、臨床的検討を行って得られた成績を、先に私どもが報告した、cephem 系薬剤と比較検討して考察を加えてみたい。

本剤の抗菌スペクトルは、グラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌の両者においてそのほとんどが 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したように、広域性で且つ優れた抗菌力を現わした。これは、CMX⁵⁾、CPZ⁶⁾ および LMOX⁷⁾ のそれに比べて、明らかにより強力な抗菌力を示した。そして、第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム II⁸⁾、MK-0787/MK-0791 における抗菌力の傾向に一致するものであった。

臨床分離の *S. aureus* では $\leq 0.0125 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、その大部分、85.0% が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。これは、CMX、CPZ、LMOX に比べてはるかに低い MIC 域に分布するものであった。新薬シンポジウム⁸⁾ では、537 株の感受性分布は $\leq 0.006 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布して 448 株、83.4% が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 域にあって、分布の山が CMX、CPZ、LMOX より約 6~8 段階低い MIC 値にあって優れた抗菌力を示した。私どもの成績はこれに類似するものであった。*P. aeruginosa* の感受性については、私どもでは 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 11 株、55.0% の分布の山を示し、CMX、CPZ、LMOX より 3~6 段階優れていた。新薬シンポジウム⁸⁾ によれば、1099 株において $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 499 株、45.4% の分布の山をなしており、これに類似するものであった。

本剤の眼内移行に関する報告はまだみられない。

私どもが家兎眼について検討したところによれば、本剤の 50 mg/50 mg/kg one shot 静注後の MK-0787 の前房水内への移行は、注射 1/4 時間後に 3.4 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値の移行濃度が認められ、房血比は 3.7% であった。以降は比較的すみやかに減少して 6 時間後には測定不能であった。先に私どもが検討した CMX⁵⁾、CPZ⁶⁾、LMOX⁷⁾ の成績では、同様 50 mg/kg 静注により、いずれも 1/2 時間に peak 値の移行濃度がそれぞれ 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6.07 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その房血比は 18.5%、6.57% および 20.2% であった。したがって MK-0787/MK-0791 投与時の MK-0787 前房水内移行の動態は、CMX、CPZ、LMOX より早く peak に達し、その移行濃度は CPZ に類似するが、房血比はこれら 3 剤に比して低率であることが分かった。これは、前房水内濃度の peak 時における MK-0787/MK-0791 投与時の MK-0787 血中濃度が、他の 3 剤に比べて高値 (約 2~3 倍) を示したことによる相対的な結果であった。

MK-0787 眼組織内濃度については、MK-0787/MK-0791 を注射して 1/4 時間後には、外眼部組織に 16.9~80.7 $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部組織には 0.31~19.9 $\mu\text{g/g}$ or ml の

移行濃度がみとめられた。同時に得られた血清濃度は 77.5 $\mu\text{g/ml}$ であったから、外眼部組織では血清濃度の約 20%、眼球内部では 13~25% の移行濃度を示すものであった。これらの眼組織内濃度は、従来の cephem 剤におけるよりやや低濃度の傾向であった。

以上の基礎的検討から、MK-0787/MK-0791 は広域性の抗菌スペクトルを表わして、その抗菌力はきわめて優れていることが知られた。眼内移行については、房血比はやや低率であったが、すみやかに前房水内へ peak 値の移行濃度が認められ、眼組織内へも良好な移行濃度を示したものであった。

臨床的には、本剤を 1 回 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg を 1 日 2~4 回点滴静注して、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa*、非発酵菌が原因菌と推定された角膜潰瘍、術後感染症、全眼球炎および眼窩感染の計 10 症例を治療して、7 例にそれぞれ著効ないし有効の結果が得られ、有効率 70.0% であった。*P. aeruginosa* の 4 症例では 1 例に有効、2 例にやや有効、1 例無効で、有効率 25.0% とやや低率であった。これは本剤の *P. aeruginosa* に対する低い MIC を反映するものとは考えにくい結果であるが、これら症例が基礎疾患 (糖尿病、眼内シリコンプロンベ縫着) を有する重篤な難治感染症であったことに基因するものと思われる。しかし、症例 2 の *P. aeruginosa* 角膜潰瘍はきわめて重症度の高い症例であったが、本剤が奏効しており、症例 10 は GM、CPZ、CMX 耐性菌であったがやや有効の結果であったことから、本剤の *P. aeruginosa* 症例に対する効果は期待すべきものがあると考えられた。

副作用としてアレルギー反応は 1 例にもみとめられず、注射前後に行なわれた血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plt, Eosin.), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr.) 機能検査で異常を示したものはなかった。

以上の結果より、MK-0787/MK-0791 はグラム陽性、陰性菌による眼感染症に対して、有用性を期待しうる注射用抗生剤であると考えられた。

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) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 1~35, 1983
- 3) ACAR, J. F.; F. W. COLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 37~45, 1983

- 4) TALLY, F. P. & N. V. JACOBUS : Susceptibility of anaerobic bacteria to imipenem. J. Antimicrob. Chemother. 12 : (Suppl. D) : 47~51, 1983
- 5) 大石正夫, 永井重夫, 西塚憲次 : 眼感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 992~997, 1981
- 6) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫 : 眼科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7) : 897~903, 1980
- 7) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫 : 6059-S の眼科的応用のための基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7) : 972~976, 1980
- 8) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, KEIKO TSURU, FUJIO SAKAGAMI, AKIKO OOMOMO and SHIGEO NAGAI
Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, in ophthalmological application were performed.

MK-0787 showed wide antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. It had the best activity of CMX, CPZ and LMOX. The sensitivity of *S. aureus* was distributed widely from ≤ 0.0125 to ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The peak of the distribution was at ≤ 0.0125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with 10 strains (50%) and 17 strains (85%) were inhibited at 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Sensitivity of *P. aeruginosa* was distributed from 0.78 to 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and the peak was at 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with 11 strains (55%).

Ocular penetration was investigated in mature white rabbits. After a single intravenous injection of 50 mg/50 mg/kg of MK-0787/MK-0791, the aqueous humor level of MK-0787 reached a peak of 3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 minutes, after that the level decreased rapidly to 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 hours, and it was not detected at 6 hours. The ratio of the aqueous humor level to the serum level was 3.7% at 15 minutes. Ocular tissue levels were 16.9-80.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the extraocular tissues and 0.31-19.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the intraocular tissues at 15 minutes.

In 10 patients with corneal ulcers, post-operative infections, panophthalmitis and orbital infections, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* and glucose non-fermentative bacteria were isolated as the causative organisms. A dose of 250 mg/250 mg or 500 mg/500 mg of MK-0787/MK-0791 was administered by an intravenous drip infusion from twice to four times a day to these 10 patients. The results were excellent in 2, good in 5, fair in 2 and poor in 1. No patients had any adverse reactions or abnormal laboratory test values on blood and hepatic function.