

急性顎口腔感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的研究

高井 宏・西山和彦
東北歯科大学口腔外科学第一講座

著者らは、カルバペネム系抗生物質 thienamycin より得られた誘導体 imipenem (MK-0787) と、その腎内代謝に関与する renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791) を 1:1 の割合で配合した合剤 MK-0787/MK-0791 を急性顎口腔感染症 12 例に対して点滴静注し、次の結果を得た。治療効果は日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準委員会により設定された基準に基づいて判定した。

- 1) 著効 1 例 8%, 有効 7 例 59%, 無効 4 例 33% で有効率 67% であった。
- 2) 担当医により副作用、細菌学的効果などを勘案して判定された有用性は、有用以上 92% であった。
- 3) 閉塞膿瘍より細菌検査を行なった 7 例で菌同定が可能であった 4 例は全て単独感染であった。
- 4) 投与前後に実施した臨床検査は WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板, ヘモグラム, 赤沈, BUN, 血中クレアチニン, S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, ビリルビン, 尿蛋白, 尿ウロビリノーゲン, 沈査, 血清電解質, CRP などについて行なったが、特記すべき所見は認めなかった。
- 5) 副作用は全例に認めなかった。

以上の結果により、MK-0787/MK-0791 は急性顎口腔感染症に対して、有効な薬剤と判断した。

1976 年 J. S. KAHAN らによって得られたカルバペネム系抗生物質 thienamycin は *P. aeruginosa* を含む広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示し、かつそれ自身強い β -ラクタマーゼ阻害活性を有していたが、溶液状態での安定性に問題があり実用化に至らなかった。しかし、その後の研究により、thienamycin より安定性ならびに抗菌力の優れた誘導体 imipenem (MK-0787) が開発された。

しかし、MK-0787 は、腎尿細管上皮の管腔表面に存在する renal dipeptidase により代謝を受けて、良好な尿中回収率が得られないこと、また腎障害をおこす可能性が確認されたが、MK-0787 の腎内代謝に関与する renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791) を開発、これを 1:1 の割合で配合することにより解決した。

MK-0787 の抗菌スペクトラムはグラム陽性および陰性の両菌種にわたり、*P. aeruginosa* も含んでいる。また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す¹⁾。

著者らは、重症顎口腔感染症に対し、入院下に治験を行ない良好な結果を得たので報告する。

I. 投与対象および方法

投与対象は昭和 59 年 3 月から 9 月までの 7 か月間に東北歯科大学第一口腔外科を訪れた、急性化膿性顎口腔

Table 1 Distribution of age and sex of patients

Age	Male	Female	Total
20~29	5	1	6
30~39	1	0	1
40~49	2	0	2
50~59	2	0	2
60~69	1	0	1
Total	11	1	12

感染症患者の内、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳婦、重篤な基礎疾患または、合併症を有するもの、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往のあるもの、その他担当医が不相当と認めた患者など以外の成人、入院患者 12 例で、年齢は 23 歳より 69 歳までの男性 11 例、女性 1 例で、全例解析対象例とした (Table 1)。

投与例の診断名は、急性化膿性下顎骨膜炎 5 例 (急性化膿性顎骨周囲炎 3 例、急性化膿性下顎骨骨膜炎 2 例)、口腔底蜂窩織炎 2 例、急性化膿性上顎骨膜炎、化膿性下顎骨骨炎、急性化膿性下顎骨髄炎、頬部蜂窩織

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

No	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Dose			Symptom points			Ratio ②/①	Clinical effect		Side effect and remarks	
						Daily (g)	Days	Total (g)	0 day ①	3rd day ②	5th day ③		Subjective judgement	Judgement by C.P.M.		
1	S.F.	M	40	63	Perimand. puru. acut.	1.0	8	7.5	29	14	9	0.48	#	+	5	—
2	T.W.	M	69	46	Osteomyel. mand. puru. acut.	1.0	8	7.5	21	21	15	1.00	±	—	4	—
3	J.Y.	M	25	70	Periost. mand. puru. acut.	1.0	7	6.5	26	7	5	0.27	#	#	5	—
4	T.W.	M	55	49	Ostitis mand. puru.	1.0	7	7.0	15	8	5	0.53	+	+	4	—
5	S.N.	M	57	62	Phlegmon of the buccal	1.0	6	5.5	20	15	12	0.75	+	—	4	—
6	K.K.	F	23	40	Phlegmon of the oral floor	1.0	7	6.5	27	14	7	0.52	+	+	4	—
7	H.Y.	M	25	54	Periton. dent. puru. acut.	1.0	6	5.0	23	11	6	0.48	#	+	5	—
8	S.A.	M	29	56	Phlegmon of the oral floor	1.0	6	5.5	23	13	5	0.57	+	+	5	—
9	K.K.	M	36	61	Perimand. puru. acut.	1.0	7	6.5	25	22	21	0.88	—	—	2	—
10	M.S.	M	48	64	Periost. max. puru. acut.	1.0	7	6.0	17	9	4	0.53	+	+	4	—
11	H.S.	M	25	64	Perimand. puru. acut.	1.0	6	5.5	23	9	7	0.39	#	+	5	—
12	K.K.	M	27	67	Periost. mand. puru. acut.	1.0	7	6.0	24	17	15	0.71	±	—	4	—

Remarks : Perimand. — (Perimandibular infection), Periost. — Periostitis, Osteomyel. — Osteomyelitis, Periton. — Peritonitis, Mand. — Mandibularis
max. — maxillaris, dent. — dentalis, puru. — purulenta, acut. — acuta, Judgement by C.P.M. — Judgement by clinical point method of Japanese
society of oral surgeons

Clinical effect : # Excellent, + Good, ± Fair, — Poor

Clinical usefulness : 5 Remarkably satisfy, 4 Moderately satisfy, 3 Slightly satisfy, 2 Unsatisfy, 1 Remarkably unsatisfy

Table 3 Difference of effects by each diseases

	Excellent $\chi < 0.35$	Good $0.35 \leq \chi < 0.70$	Poor $0.70 \leq \chi$	Total	% of effect	
Periost. mand. puru. acut.	1	2	2	5	60.0	
Phlegmon of the oral floor	0	2	0	2	66.7	100.0
Phlegmon of the buccal	0	0	1	1		0.0
Periton. dent. puru. acut.	0	1	0	1	100.0	
Periost. max. puru. acut.	0	1	0	1	100.0	
Osteomyel. mand. puru. acut.	0	0	1	1	0.0	
Ostitis mand. puru.	0	1	0	1	100.0	
Total	1	7	4	12		
%	8.3	58.3	33.3	100	66.7	
	66.7					

Table 4 Difference of effects by soft and hard tissue

	Excellent $\chi < 0.35$	Good $0.35 \leq \chi < 0.70$	Poor $0.70 \leq \chi$	Total	% of effect	
Infections in soft tissue	0	3	1	4	75.0	
Infections in hard tissue	1	4	3	8	62.5	
Total	1	7	4	12		
%	8.3	58.3	33.3	100	66.7	
	66.7					

炎，歯性扁桃周囲炎各1例であった。

投与量および投与方法は皮内テストを行ない，陰性を確認した後，MK-0787/MK-0791を添付の生理食塩液100mlに溶解し，500mg/500mgを1日2回，30分間で点滴静注した。投与期間は6～8日で平均は6.83日であった。総投与量は5.0～7.5gであった。併用薬剤は，他の抗生剤，解熱鎮痛剤，抗炎症剤の投与を行わず，やむを得ず鎮痛剤などを投与する場合には，頓用とし，判定に影響のないようにした。外科的処置は必要に応じ施行した。諸検査の内，細菌検査は閉塞膿瘍からの穿刺吸引により得られた検体より採取し，嫌気ポーターにて運搬，他施設にて実施した。血液検査は投与開始前および終了翌日，また投与中も可能なかぎり実施し，異

常値が認められた場合には追跡調査を行なった。

II. 効果判定

臨床効果の判定は，本剤投与後3日目に点数判定法および，担当医の主観的判定法により行なった。また5日目の症状点数は，特に初診時症状点数の高い症例の効果判定の参考として使用した。点数判定法は日本口腔外科学会の歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準法²⁾により，各症状に点数を与え，投与前と投与3日目の各症状点数の和の比が，0.35未満を著効，0.35以上0.70未満を有効，0.70以上を無効として判定した。次に担当医の主観的判定法は，症状が著しくかつ速やかに改善したものを著効，明らかに改善したものを有効，改善したものをやや有効，改善のなかったもの，あるいは増悪し

Table 5 Relation between clinical effects and MIC against isolated organisms

Case No	Effect (C.P.M.)	Isolated organisms	MIC													
			MK-0787		CPZ		CMX		CAZ		LMOX		PIPC			
			10 ⁶ /ml	10 ⁵ /ml												
1	+	AN (<i>P. anaerobius</i>)	0.10	0.05	1.56	0.78	1.56	0.78	3.13	1.56	6.25	3.13	6.25	3.13	0.10	0.05
3	#	AN (<i>S. intermedius</i>)	0.10	0.10	0.78	0.78	0.20	0.20	6.25	6.25	25	25	25	25	0.39	0.39
4*	+	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	0.025	0.025	6.25	1.56	3.13	1.56	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	>100	3.13
			0.013	0.013	0.39	0.20	1.56	0.05	6.25	0.78	25	12.5	0.78	25	12.5	0.78
6	+	G (-) Cocci														
11	+	<i>S. milleri</i> II	0.025	0.025	0.78	0.78	0.10	0.10	3.13	3.13	25	12.5	25	12.5	0.39	0.20
5	-	—														
8	+	—														
10	+	—														

Remarks : AN = Anaerobe C.P.M. = Clinical point method

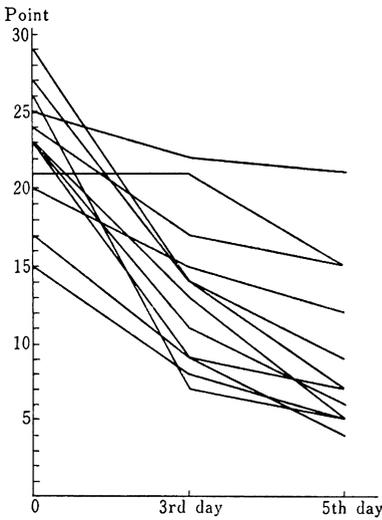
* Drop out due to pus of open wound

Table 6 Coefficients of correlation between each factor

	Sex	Age	Days of medication	Symptom points			Clinical effect		Usefulness
				0 day	3rd day	5th day	Subjective judgement	Judgement by C.P.M.*	
Sex		$\gamma = -0.310$ —	$\gamma = 0.333$ —	$\gamma = 0.043$ —	$\gamma = -0.133$ —	$\gamma = -0.110$ —	$\gamma = 0.000$ —	$\gamma = -0.127$ —	$\gamma = 0.091$ —
Age			$\gamma = -0.605$ —	$\gamma = 0.289$ —	$\gamma = 0.238$ +	$\gamma = 0.606$ +	$\gamma = 0.325$ —	$\gamma = 0.464$ —	$\gamma = 0.289$ —
Days of medication				$\gamma = 0.263$ —	$\gamma = 0.219$ —	$\gamma = -0.180$ —	$\gamma = -0.142$ —	$\gamma = -0.154$ —	$\gamma = -0.150$ —
0 day					$\gamma = 0.908$ #	$\gamma = 0.897$ #	$\gamma = 0.800$ #	$\gamma = 0.838$ #	$\gamma = 0.645$ #
3rd day						$\gamma = 0.814$ #	$\gamma = 0.803$ #	$\gamma = 0.828$ #	$\gamma = 0.741$ #
5th day							$\gamma = 0.852$ #	$\gamma = 0.913$ #	$\gamma = 0.683$ #
Subjective judgement								$\gamma = 0.767$ #	$\gamma = 0.881$ #
Judgement by C.P.M.*									$\gamma = 0.633$ #
Usefulness									

* C.P.M.: Clinical point method, — : $P \geq 0.1$, + : $P < 0.1$, # : $P < 0.05$, # : $P < 0.01$

Fig. 1 Transition of symptom points



たものを無効，効果判定不能のものを不明とした。さらに，これら両者の判定結果と副作用および臨床検査成績などを考慮し，本剤の臨床的有用性を総合的に判定し，非常に満足，満足，まずまず満足，不満，非常に不満の5段階に分類した。

III. 臨床成績

投与症例および効果などの一覧を Table 2 に示す。主

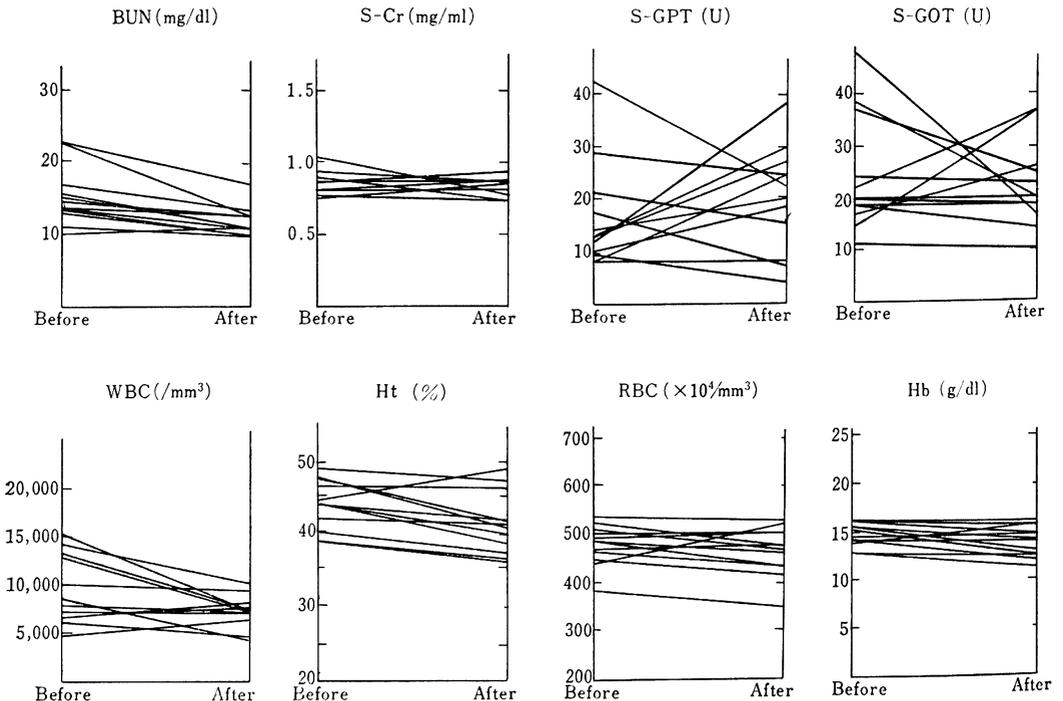
観的判定法により本剤の 効果は著効 4 例 33%，有効 5 例 42%，やや有効 2 例 17%，無効 1 例 8%であった。次に点数判定法による臨床効果は，著効 1 例 8%，有効 7 例 58%，無効 4 例 33% であり，有効率 67% で (Table 3) 両者間の相関は 0.767 と強かった。疾患名別の点数判定法による有効率は，口腔底蜂窩織炎 100%，急性化膿性下顎骨骨膜炎 60% などであった。また，軟組織と硬組織に分類した時では，軟組織 75%，硬組織 63% であった (Table 4)。次に各症例の症状点数の和の推移は Fig. 1 に示すように，3 日目までにほとんどの症例が速やかな軽快を示し，それ以降も軽快を続けた。次に本剤の臨床的有用性は，非常に満足 5 例 42%，満足 6 例 50%，不満 1 例 8% であり，有用率は 92% と高い結果を得た。

次に細菌学的検索は Table 5 に示すように膿汁を培養した 8 例について検討したが，1 例は開放創のもので除外とし，閉塞膿瘍より吸引した膿汁の培養では，その内 3 例に菌が検出されず，4 例が培養陽性であった。また今回，分離し得た菌の内，有効スペクトラム内の菌の本剤の MIC は 0.013~0.10 μg/ml に分布し耐性菌をみなかった。

副作用は，全例認めなかった。また臨床検査成績でも，特に異常を認めなかった (Fig. 2)。

性，年齢，本剤の投与日数，投与前点数，3 日目点

Fig. 2 Laboratory findings



数, 5日目点数, 臨床効果, 臨床的有用性の各項目間の相関は, 危険率 1% で相関を認めたものを \equiv , 5% で相関を認めたものを \equiv , 10% で相関を認めたものを \equiv , 相関を認めなかったものを $-$, としたが, Table 6 に示したように強い相関を認めた項目は, 投与前症状点と3日目および5日目症状点同志, 3日目あるいは5日目症状点と主治医あるいは点数判定による臨床効果, 主治医による臨床効果と点数判定による臨床効果あるいは有用性であった。性差および年齢差による各項目との相関は認めなかった。

IV. 考 察

外科系における急性感染症の本剤の臨床効果³⁾は, 有効率 78% であり, その中でも口腔外科領域は 82%, 耳鼻咽喉科 91% と, 高い傾向を示したが, いずれも症例数が少ないこと, 初診時重症度および, 感染部位が異なることなどにより各科間に有意の差があるとは断定できない。本剤は, 重症顎口腔感染症に対して有効な抗生物質と判断された。

V. 結 論

- 1) 急性顎口腔感染症 12 例に, MK-0787/MK-0791 を1日量 1g/1g にて点滴静注し, 解析対象 12 例を得た。
- 2) 症状点数判定法による効果は, 著効 1 例 8%, 有効 7 例 58%, 無効 4 例 33% で有効率 67% であった。
- 3) 有用性は, 非常に満足 5 例 42%, 満足 6 例 50%, 不満 1 例 8% で有用率 92% であった。
- 4) 副作用は全例に認められず, また臨床検査においても本剤による影響は認められなかった。

文 献

- 1) 日本メルク 萬有株式会社, 鳥居薬品株式会社編: MK-0787/MK-0791 概要, 1984
- 2) 高井 宏, 久野吉雄, 佐々木次郎: 歯科感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯科薬物療法 Vol. 1, No. 1: 120~160, 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

CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN ACUTE ORAL AND MAXILLARY INFECTIONS

HIROSHI TAKAI and KAZUHIKO NISHIYAMA

First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, Tohoku Dental University

Clinical efficacy of imipenem/cilastatin MK-0787/MK-0791 in acute oral and maxillary infections, and bacterial culture test were examined.

Clinical efficacy was judged according to the method of "The standardization of evaluation of antibiotics efficacy in oral infections" decided by Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons. MK-0787/MK-0791 was administered to 12 patients.

All cases were evaluated and the effective ratio of 66.7% was obtained.

For the bacterial culture tests, pus was aspirated from closed abscess of 7 patients and pathogenic organisms were isolated. *P. anaerobius*, *S. intermedius*, *S. milleri* II. etc. were isolated from 4 patients and all were sensitive to MK-0787.

These results indicated that MK-0787/MK-0791 would be excellently useful in the treatment of acute oral and maxillary infections.