

顎口腔領域感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

齋藤健一・道脇幸博・大沢毅明・有澤 康・吉田 広・道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科

新しい抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の口腔外科領域感染症に対する臨床的有用性を検討したので報告する。

投与対象は比較的重症顎骨炎5例(25~77歳, 男性3例, 女性2例), 蜂巣織炎4例(22~58歳, 男性2例, 女性2例)である。1日投与量は500mg/500mg(250mg/250mg×2)が6例, 1000mg/1000mg(500mg/500mg×2)が3例で, 投与期間は2~8日間であった。治療効果判定は口腔外科領域抗生物質効果判定基準による点数判定と主治医による効果判定を併せて行った。その結果, 治療効果を判定し得た8例においては, 点数評価では有効8例で有効率100%, 主治医による判定では著効1例, 有効5例, やや有効2例で有効率75%であった。臨床分離株は *S. intermedius* 2株, *B. ruminicola* 1株, *P. anaerobius* 1株が検出された。副作用は投与時の嘔気が1例にみられ, 症状が漸次増大したため投与2日目で中止したが, 投与中止後とくに異常所見は認められなかった。

近年, 米国メルク社において開発された新たなβ-ラクタム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は従来のセフェム系抗生物質に比べさらに広範囲の抗菌スペクトラム, 強い抗菌力を示し, 各種細菌が産生するβ-ラクタマーゼに対し, きわめて安定であるとされている¹⁾。また従来問題となったMK-0787単独投与で出現する腎毒性は選択的renal dipeptidase阻害剤であるMK-0791を配合することによって軽減され本剤の安全性が確認されている²⁾。

今回, われわれは顎口腔領域感染症に本剤を使用し, その臨床効果および有用性を検討したので報告する。

I. 投与対象および投与方法

対象症例は昭和59年3月より7月までの5か月間に昭和大学第一口腔外科を受診した顎口腔領域感染症患者のうち, 重症度が中等以上で入院により処置が必要となった9症例で, このうち歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準による判定のための必要条件を満たした8症例を臨床効果解析対象症例とし, 本剤投与時に嘔気が出現したため投与2日目で中止した1例は効果判定不能として安全性評価の対象にのみ含めた。

臨床効果解析対象症例は年齢22~77歳, 性別は男性5例, 女性3例で疾患の内訳は顎骨炎4例, 蜂巣織炎4例であった。投与方法は1回250mg/250mgまたは500mg/500mgを1日2回, 100mlの生理食塩水に溶解し, 約30分間で点滴静注した。投与期間は原則として3日間以上, 14日以内を原則としたが, 今回の投与期

間は4~8日で総投与量は2g/2g~7g/7gであった(Table 1)。

II. 治療成績

臨床効果の客観的な点数判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準検討委員会の歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準³⁾に従って行った。その結果, 点数評価では全例有効で, 有効率100%であった。また主治医による主観的な評価では著効1例, 有効5例, やや有効2例で, 有効率75%であった。

細菌学的検討は検体が得られた全例について行い細菌の同定および, MK-0787, cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) および piperacillin (PIPC) のMIC測定を行った。その結果, 検出菌は4例に認められ, 得られた臨床分離株4株の内訳は *S. intermedius* 2株, *B. ruminicola* 1株, *P. anaerobius* 1株であった。これらの検出菌に対するMK-0787のMICは検索した抗生物質のなかでいずれにおいても最も低い値を示し, 良好な感受性であった(Table 2)。本剤に良好な感受性をもつ検出菌が認められた症例における臨床効果判定は不明の1例を除いていずれも有効であった。

副作用は1例に投与時の嘔気がみられ, 症状が漸次増大したため投与を2日目で中止した。本症例は投与中止後, 嘔気症状は消失し, その後とくに異常所見は認められなかった。

本剤投与前後における臨床検査値の変動は特に異常所

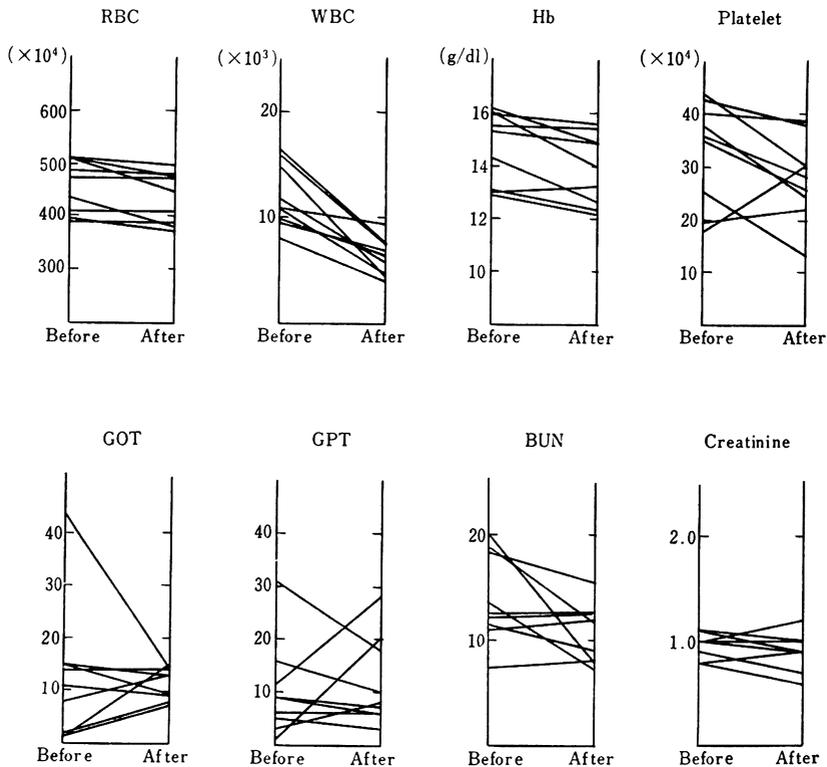
Table 1 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose $g \times \text{times} \times \text{day}(\text{Total})$	Evaluation point		Side effect	Overall clinical effect evaluated by attending doctor
					3 rd day/Initial(Rate)	5 th day/Initial(Rate)		
1	55	F	Cellulitis	0.5/0.5×1×1 0.25/0.25×2×5 (2.75/2.75)	9/22 (0.41)	5/22 (0.23)	—	Good
2	77	M	Ostitis	0.5/0.5×1×1 0.25/0.25×2×7 (4.0/4.0)	9/24 (0.38)	8/24 (0.33)	—	Good
3	50	M	Ostitis	0.5/0.5×1×1 0.25/0.25×2×7 (4.0/4.0)	11/22 (0.50)	10/22 (0.45)	—	Good
4	25	M	Ostitis	0.25/0.25×2×6 (3.0/3.0)	10/22 (0.45)	3/22 (0.14)	—	Excellent
5	38	F	Ostitis	0.5/0.5×2×7 (7.0/7.0)	10/16 (0.63)	11/16 (0.69)	—	Fair
6	28	F	Ostitis	0.5/0.5×2×2 (2.0/2.0)			Nausea	Unknown
7	58	F	Cellulitis	0.5/0.5×1×1 0.25/0.25×2×3 (2.0/2.0)	13/27 (0.48)		—	Good
8	22	M	Cellulitis	0.25/0.25×2×5 (2.5/2.5)	9/20 (0.45)	7/20 (0.35)	—	Good
9	35	M	Cellulitis	0.5/0.5×2×6 (6.0/6.0)	10/22 (0.45)	14/22 (0.64)	—	Fair

Table 2 Classification and sensitivity distribution of isolated organisms

No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Overall clinical effect evaluated by attending doctor
		MK-0787	CPZ	CMX	CAZ	LMOX	PIPC	
1	<i>P. anaerobius</i>	0.05	0.39	1.56	3.13	6.25	0.05	Good
		0.10	1.56	1.56	3.13	6.25	0.10	
3	<i>B. ruminicola</i>	0.39	1.56	0.78	6.25	0.78	0.78	Good
		0.39	3.13	0.78	6.25	6.25	1.56	
6	<i>S. intermedius</i>	0.10	0.39	0.05	0.78	12.5	0.10	Unknown
		0.10	0.39	0.10	1.56	12.5	0.20	
7	<i>S. intermedius</i>	0.20	0.78	0.20	6.25	25	0.39	Good
		0.20	0.78	0.20	6.25	25	0.39	

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791



見は認められなかった (Fig. 1)。

III. 総括および考察

顎口腔領域感染症においても、宿主の状態などによっては重症かつ難治性感染症となり、遠隔臓器に波及することも決して稀ではない。したがって中等度以上の感染症に対しては、早期に有効性の高い抗生物質の投与が必要となる。MK-0787/MK-0791 は従来のセフェム系抗生物質に比べ、抗菌スペクトラム、抗菌力ともに優れ、

本領域においても有用性が予測されたので、今回われわれは顎口腔領域感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

臨床効果の解析対象症例の客観的点数判定では全例が有効で、高い有効率が得られた。しかし主治医による主観的な判定では、やや有効が2例となり、著効、有効をあわせた有効率は75%であった。点数判定と主治医判定で評価が不一致であった症例を検討すると、症例5は

下顎骨移植後の感染で、腐骨化した移植骨片の存在により抗生物質の投与のみでは治癒が難しかった症例であり、症例9は下顎臼歯部からの感染が、翼突下顎窩から側頭窩にまで波及し、長期に感染が続いた症例で、本剤の投与が初期の進行期に行われ、投与後3日目から5日目にかけての評点の変化が現われ難いと考えられた。これらの2症例は3日目評点比が比較的小さく点数判定では有効の中に含まれるが、5日目評点比の減少やその後の臨床症状の著しい改善がみられなかったことから主治医による判定では有効性がやや低い評価となった。しかしこれらの症例は、外科的消炎療法を併用することにより完治し得たので本剤の有効性は評価できるものと考えられる。

今回の報告では細菌の検出頻度が9例中4例44%と少ない値であったが、この理由としてはほとんどの症例が重症度が中等度以上の感染症であるため、来院前にすでに抗生物質を投与されていた事による影響などが考えられる。

検出菌の本剤のMIC値を他のセフェム系、ペニシリン系抗生物質のMIC値と比較すると最も優れた値を示し、全例に高い感受性が認められた。検出菌の感受性と臨床効果との関連では、検出菌が認められた症例は、点数、主治医判定が有効であることから、少数例ではある

が両者間にはよく一致していた。

副作用の発現率は9例中1例(11%)と比較的高い数値であるが本剤の本邦での1385症例の集計⁴⁾では副作用発現率は4.7%という値であることから症例数が少ないための数値と考えられる。副作用は嘔気であったが、軽症でとくに治療の必要もなく投与中止、翌日には軽快した。臨床検査値は特に異常はみられなかった。

以上により、本剤は顎口腔領域感染症に対し有用であると考えられる。

文 献

- 1) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 2) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELLOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: Development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D): 1~35, 1983
- 3) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 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。歯薬療法 1: 122~160, 1983
- 4) 第3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 OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN ORAL INFECTIONS

KENICHI SAITO, YUKIHIRO MICHIWAKI, TAKEAKI OHSAWA,
YASUSHI ARISAWA, HIROSHI YOSHIDA and KENICHI MICH

The 1st Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Showa University

Imipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791), a new β -lactam derivative, was given to 9 patients with various oral infections and its clinical effect was studied.

Results obtained were as follows:

1) Clinical efficacy was evaluated according to the criteria of numerical judgement established by the Japanese Society of Oral Surgery and, in addition, judged by the doctor in charge. Based on the evaluation of numerical judgement, the efficacy rate was 100%. Based on the judgement of clinical efficacy by the doctor in charge, the efficacy rate was 75%.

2) Two strains of *S. intermedius*, one strain of *B. ruminicola* and one strain of *P. anaerobius* were isolated from 4 patients. Antibacterial activity of MK-0787/MK-0791 against these bacteria was superior to that of cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) and piperacillin (PIPC).

3) In terms of safety evaluation, nausea was observed in 1 patient. No abnormal laboratory findings were observed.