口腔外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

植松正孝・山根伸夫・森鼻健史・後藤　潤・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科学教室

金子明寛・椎木一雄
いわき市立総合いわき共立病院口腔外科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 合剤を 16 例の口腔領域化膿性炎症に応用し，臨床的検討を行った。これらの症例のうち解析対象となったのは，顎骨炎 6 例，口腔底の蜂巣炎 7 例，顎下リンパ節炎 1 例の 14 症例であった。投与法はいずれも点滴静注であり，投与量は，0.75 g/0.75 g～1.0 g/1.0 g/day を 2～3 回に分けて，投与期間は 4～8 日であった。臨床使用成績は 71.4% の有効率を示した。臨床検査値の異常はなく，副作用として薬疹が 1 例認められた。

米国メルク社によって開発された，新しい β-lactam 抗生剤 thienamycin に化学的修飾を加えた imipenem (MK-0787) および MK-0787 の腎での不活化を特異的に阻害する目的で開発された cilastatin sodium (MK-0791) の合剤，MK-0787/MK-0791 は広域スペクトラムを有し，さらに *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を持つ抗生剤である[1]。従来の cephems 耐生の *E. faecalis*, *B. fragilis* を含む嫌気性菌にも強い抗菌力を有している。我々は，口腔領域化膿性炎症に対する同剤の臨床的検討を行ったので以下結果を報告する。

I. 臨床的検討

1. 投与対象

東海大学医学部付属病院口腔外科および，いわき市立総合いわき共立病院口腔外科を受診し，入院を要した中等症～重症の口腔領域急性化膿性炎症例を対象とした。同症例は，年齢 18～67 歳の男性 5 名，女性 9 名で，顎骨炎 7 例，頰部および口腔底の蜂巣炎 6 例，顎下リンパ節炎 1 例である (Table 1, Table 2)。

2. 投与方法

1 回 0.25 g/0.25 g を 1 日 3 回，あるいは 1 回 0.5 g/0.5 g を 1 日 2 回点滴静注し，4～8 日間，総投与量 3 g/3 g～8 g/8 g を投与した。

3. 効果の評価

本剤の効果判定は，口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準[2] に従い，患者の自覚的，他覚的症状を客観的に，かつ詳細に点数をもって評価した。効果判定は，投与開始時の合計点数で投与 3 日後の合計点数を除して得られた改善率を用い，その基準は，著効(≦0.3)，有効 (0.3< ; <0.7)，無効 (≧0.7) とした。

Table 1 Classification of disease and therapeutic effect

Diagnosis	Cases	Good	Poor	Effective ratio
Osteitis of jaw	7	6	1	85.7%
Cellulitis of mouth floor	6	3	3	50.0%
Lymphadenitis	1	1	0	100 %
Total	14	10	4	71.4%

Table 2 Age distribution of patients

Age	Cases	Male	Female
-19	2	1	1
20-29	4	2	2
30-39	5	1	4
40-49	0	0	0
50-59	2	0	2
60-69	1	1	0
Total	14	5	9

Table 3 Isolated Organisms

Streptococcus	*sanguis* II	2	
	intermedius	2	
	spp.	4	
	salivarius	1	
	milleri I	1	
Staphylococcus	*epidermidis*	1	
	aureus	1	
	Total	12	strains

Table 4-1 MIC of MK-0787/MK-0791 in clinical cases

Case No.	Isolated organisms	Drug	MIC (μg/ml) 10^6	MIC (μg/ml) 10^8
3	*Staphylococcus aureus*	MK-0787	0.025	0.025
		CPZ	3.13	6.25
		CMX	1.56	3.13
		CAZ	6.25	12.5
		LMOX	12.5	25
		PIPC	6.25	100
6	*Streptococcus intermedius*	MK-0787	0.10	0.20
		CPZ	0.20	0.20
		CMX	0.013	0.025
		CAZ	0.39	1.56
		LMOX	6.25	12.5
		PIPC	0.05	0.05
7	*Streptococcus* sp.	MK-0787	0.05	0.2
		CPZ	0.78	0.78
		CMX	0.39	>100
		CAZ	1.56	>100
		LMOX	6.25	>100
		PIPC	0.78	0.78
	Streptococcus sanguis II	MK-0787	<0.013	0.2
		CPZ	0.013	0.2
		CMX	0.013	0.2
		CAZ	0.025	0.78
		LMOX	0.05	0.78
		PIPC	0.013	0.025
10	*Streptococcus* sp.	MK-0787	0.025	0.2
		CPZ	0.78	1.56
		CMX	0.1	0.39
		CAZ	3.13	6.25
		LMOX	25	25
		PIPC	0.2	0.39
	Streptococcus sp.	MK-0787	0.013	0.05
		CPZ	0.78	1.56
		CMX	0.013	0.39
		CAZ	3.13	6.25
		LMOX	3.13	6.25
		PIPC	0.1	0.39
	Streptococcus milleri I	MK-0787	0.025	0.05
		CPZ	0.78	0.78
		CMX	0.1	0.2
		CAZ	3.13	6.25
		LMOX	25	50
		PIPC	0.2	0.39
	Streptococcus intermedius	MK-0787	0.1	0.1
		CPZ	0.39	0.39
		CMX	0.1	0.1
		CAZ	1.56	1.56
		LMOX	12.5	12.5
		PIPC	0.2	0.2

Table 4-2 MIC of MK-0787/MK-0791 in clinical cases

Case No.	Isolated organisms	Drug	MIC (μg/ml) 10^6	MIC (μg/ml) 10^8
11	*Streptococcus salivalius*	MK-0787	<0.013	0.013
		CPZ	0.78	1.56
		CMX	0.05	0.05
		CAZ	0.39	0.78
		LMOX	12.5	25
		PIPC	0.78	0.78
	Streptococcus sanguis II	MK-0787	<0.013	0.013
		CPZ	0.78	1.56
		CMX	0.05	0.05
		CAZ	0.39	0.78
		LMOX	12.5	12.5
		PIPC	0.78	0.78
12	*Streptococcus* sp.	MK-0787	0.025	0.2
		CPZ	0.39	0.78
		CMX	0.2	0.39
		CAZ	1.56	3.13
		LMOX	25	25
		PIPC	0.2	0.2
	Staphylococcus epidermidis	MK-0787	0.013	0.013
		CPZ	0.39	0.78
		CMX	0.39	0.78
		CAZ	3.13	6.25
		LMOX	6.25	12.5
		PIPC	0.39	6.25

4. 臨床分離菌についての検討

本剤投与前に，極力 contamination を避ける目的で，イソジン消毒，防湿下に，閉鎖膿瘍より needle aspiration を行い，得られた検体を TCS ポーターに注入し，相互生物医学研究所（BML）に送り，分離培養を，その分離菌の同定および薬剤感受性検査を，岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設にて行った（Table 3, Table 4）。

5. 臨床使用成績

各症例の使用成績は Table 1 に示したが，有効 10 例，無効 4 例であり，有効率 71.4% であった。疾患別では，顎骨炎 85.7%，蜂巣炎 50.0%，顎下リンパ節炎 1 例は有効であった。細菌検査の結果は，needle aspiration の行い得た 12 症例より，6 症例のみに細菌が検出された。うちわけは，好気性菌 10 株，嫌気性菌 2 株であった（Table 3）。単独感染は 2 例（うち嫌気性菌 1 株），複数菌感染 4 例（2 菌種感染 3 例，4 菌種感染 1 例：うち嫌気性菌 1 株）であった。本剤 MK-0787 の 10^6 CFU/ml での MIC は，0.013 以下から 0.10 μg/ml と他の抗生剤（CPZ, CMX, CAZ, LMOX, PIPC）よりすぐれていた（Table 4）。

6. 無効症例の検討（Table 5）

症例 3　口腔底蜂巣炎の 29 歳，体重 62 kg の女性である。投与開始前の評点が 21 点で，3 日目判定で 22 点であったため無効とした。3 日目に原因歯である右下顎第 3 大臼歯（智歯）を抜去し，drainage を行ったところ消炎に向い，5 日目判定では，15 点と評点は下がった。しかし，5 日間投与後 LCM 1.2 g/day の点滴静注に変えたところ，急速に消炎に向かった。Table 4 にあるように，検出菌は *S. aureus* で，MK-0787 の MIC は 10^6 CFU/ml で 0.025 μg/ml と低いのにもかかわらず同剤が無効であった。口腔領域化膿性炎症では，drainage の重要性が確認された症例でもあった。

症例 10　左下顎骨炎の 18 歳，体重 51 kg の男性で

Table 5 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	sex	BW (kg)	Diagnosis	Administration		Points			
					Dose	Duration (day)	Before	3rd day	Ratio	Judge
1	58	F	45	Osteitis of jaw	0.5g/0.5g×2	6.5	23	9	0.392	Good
2	26	F	50.5	Osteitis of jaw	0.5g/0.5g×2	5.5	26	12	0.462	Good
3	29	F	62	Cellulitis of mouth floor	0.5g/0.5g×2	6	21	22	1.048	Poor
4	39	F	58	Osteitis of jaw	0.5g/0.5g×2	4.5	20	11	0.550	Good
5	36	F	47	Osteitis of jaw	0.25g/0.25g×3	5	23	7	0.305	Good
6	39	M	80	Osteitis of jaw	0.25g/0.25g×3	5	26	9	0.347	Good
7	35	F	50	Cellulitis of mouth floor	0.25g/0.25g×3	4	20	9	0.450	Good
8	35	F	59	Cellulitis of mouth floor	0.5g/0.5g×2	8	21	11	0.524	Good
9	18	F	64	Cellulitis of mouth floor	0.5g/0.5g×2	4	26	16	0.616	Good
10	18	M	51	Ostelitis of jaw	0.5g/0.5g×2	5	26	19	0.731	Poor
11	67	M	54	Cellulitis of mouth floor	0.5g/0.5g×2	7.5	22	19	0.864	Poor
12	22	M	54	Ostelitis of jaw	0.5g/0.5g×2	5.5	23	14	0.609	Good
13	28	M	64	Cellulitis of mouth floor	0.5g/0.5g×2	6	22	18	0.819	Poor
16	55	F	50.5	Lymphadenitis	0.5g/0.5g×2	4	16	8	0.500	Good

ある。投与開始日判定での評点は 26 点で，3日目判定は19点（19/26＝0.73）で無効とした。5日目判定は16点（16/26＝0.61）であった。臨床的にも，投与開始日は WBC 18300 が第2日目には 8400 に低下し，発熱も同様に 38.7℃ から3日目には 36.7℃ に解熱した。投与開始日に drainage が行えた症例でもあった。Table 4のように，*Streptococcus* sp. が2株，*S. milleri* I が1株，嫌気性菌の *S. intermedius* が1株検出された。好・嫌気性菌の混合感染症例であったが，MK-0787 の MIC はいずれも低く 0.013 以下から 0.1 μg/ml（10^6CFU/ml）の間であった。MK-0787/MK-0791 を 1 g/1 g，5日間投与し終了した症例である。

症例 11　左頬部蜂巣炎の 67 歳，体重 54 kg の男性である。3日目評点は（19/22＝0.86）で無効であったが，5日目評点は（14/22＝0.63）であった。臨床検査値でも WBC が投与開始日には 9,200 であったが，3日目に 7,800，5日目 6,500 と改善した。投与開始日より8日目に原因歯根炎病巣の掻爬（抜歯後の抜歯窩再掻爬）を行い消炎した。

症例 13　口腔底蜂巣炎の 28 歳，体重 64 kg の男性である。MK-0787/MK-0791 500 mg/500mg×2回/day を6日間投与，3日目判定では（18/22＝0.82）のため無効とした。5日目判定では（10/22＝0.46）であった。投与開始日に drainage を行い，原因疾患（$\overline{56}$ 部 radicular cyst，$\overline{|8}$ pericoronitis）を抜歯および cystectomy を行った。5日目判定後消炎に向った。

7.　副作用

本剤投与症例 16 例（解析対象 14 例）のうち副作用症状を示したのは，症例4のみの1例であった。投与開始後4日目に右上腕に皮疹が出現したが，軽症で翌日消退した。MK-0787/MK-0791 は，同日にて中止したが本剤との因果関係は不明である。

II. 考　　察

東海大学病院口腔外科における1977年から1982年の統計によると，口腔領域化膿性炎よりの検出菌1,446株(800症例)のうちわけは，*α-Streptococcus* が20.6%，*Peptococcus* が12.2%，*Peptostreptococcus* が8.6%，*Bacteroides* 6.9%，*Nesseria* 6.2%，ASGPR (a-spor gram possitive rod) 6.2% 等である[3]。MK-0787/MK-0791の開発のねらいでもある *P. aeruginosa* は6年間にわずか9株検出されただけで総検出菌の0.6%にすぎない。*Bacteroides* は，そのほとんどが melaninogenicus や oralis で，*B. fragilis* は非常に少ないなど，MK-0787/MK-0791を使用する意義は，一般的な症例ではほとんどない。しかし，炎症が進展し，下顎骨炎や頬部や口腔底の蜂巣炎が，舌下隙，オトガイ下隙，顎下隙，翼突下顎隙などから，側咽頭隙，後咽頭隙，前縦隔洞へ波及していく重症の難治性症例や，免疫不全状態の症例などからは，*P. aeruginosa* や他のグラム陰性桿菌が検出され，第3世代の cephem や，aminoglycoside，抗菌剤などが使用されなければならない。こういった症例では MK-0787/MK-0791 の使用意義があると考えられる。MK-0787 に対する薬剤感受性試験 (Table 4) の結果，同時に検査した CPZ，CMZ，CAZ，LMOX，PIPC に比し，いずれも MIC は低く，*in vitro* での効果は非常に期待感の高い抗生物質と言わざるを得ない。しかしながら，臨床的には，有効率は71.4%であり，*in vitro* の結果とは一致しない。この原因として無効例を考察してみると，drainage ができたか否か，栄養摂取が可能であったか否かという全身状態の把握の問題，3日目判定では無効でも，5日目には有効の評点を示した症例もあり，重症例に対して第3日目の評価が適当であるか否かという疑問も残る。副作用として皮疹が1例認められたが軽症であり，因果関係については，LST が行えず不明である。MK-0781/MK-0791 は，β-lactam 抗生剤(カルバペネム系)の MK-0787 に，腎での不活化を特異的に阻害する目的で開発された MK-0791 の合剤という今までにないユニークな抗生剤として注目されている。このように，副作用が少なく広域スペクトラムの抗生剤への期待は大きく，従来の cephem にない特徴に対しては，評価をおくるが，口腔領域では，第一選択の抗生剤となり得るかどうか疑問である。この点について今後の検討が待たれるところである。最後に今回は，小動物において，口腔組織移行を測定できなかったのが残念であった。

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) 第1回歯科薬物療法研究会ワークショップ，歯性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：122～160，1982
3) 植松正孝他：口腔領域化膿性炎よりの検出菌と薬剤感受性。歯薬療法 3：117～121，1984

CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTAIN SODIUM IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

MASATAKA UEMATSU, NOBUO YAMANE, TAKEFUMI MORIHANA
JUN GOTOH and JIRO SASAKI
Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine.

AKIHIRO KANEKO and KAZUO SHIIKI
Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was administered to 16 patients with bacterial infections in the field of oral surgery, such as osteitis of the jaw, cellulitis of the buccal space or mouth floor and submandibular lymphadenitis. Its efficacy and safety were studied. A daily dose of 750/750 mg to 1000/1000 mg divided into 2 or 3 daily doses was given by intravenous drip infusion. The duration of treatment was 4 to 8 days.

Effectiveness was evaluated by the criteria for evaluation of antimicrobial agents in the field of oral surgery.

Out of 16 patients, 10 (71.4%) responded to MK-0787/MK-0791, 4 had no response and 2 were not evaluable. Causative organisms were isolated (12 strains) in 6 patients. All strains were Gram positive bacteria (2 strains were anaerobes). No abnormalities in laboratory findings were noted. In regard to side effects, a skin eruption on the right arm was noted in 1 patient after 4 days administration.