

## 新 Carbapenem 系誘導体 Imipenem (MK-0787) の細菌学的評価

五島瑳智子・辻 明良・奥本泰裕・布施愛索  
小川正俊・宮崎修一・金子康子・桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室

Carbapenem 系抗生剤 thienamycin の新規誘導体である imipenem (MK-0787 : *N*-formimidoyl thienamycin) とペプタイド分解酵素 dehydropeptidase-I の選択的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) の *in vitro* および *in vivo* での抗菌作用を ceftazidime, cefoperazone, cefmenoxime, latamoxef および cefotaxime と比較検討した。

Imipenem はグラム陽性菌, グラム陰性菌の各菌種に対し広い抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対し第3世代の cephalosporin 剤より強い抗菌力を示した。

加えて各種の通性嫌気性菌の産生する不活化酵素に対し, latamoxef および ceftazidime などと同様に安定であった。

一方, cilastatin sodium は全く抗菌活性を有さず, *in vitro* においては imipenem の抗菌力に影響を与えなかった。しかし, 各種のマウス実験的感染症における imipenem と cilastatin sodium の併用 (1:1) 投与の治療効果は imipenem 単独投与よりすべての感染菌において有意に優れていた。

*S. faecalis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa* に対する治療効果は imipenem/cilastatin sodium (1:1 併用), imipenem, ceftazidime, cefoperazone, cefmenoxime, latamoxef, cefotaxime の順で優れていた。

Imipenem (MK-0787 : *N*-formimidoyl thienamycin) は米国メルク社において開発された新注射用 carbapenem 剤で, 化学名を (5*R*, 6*S*)-3-[[2-(formimidoylamino)ethyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3, 2, 0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate と称する。Imipenem はペニシリン母核の1位の硫黄が炭素に置き換った desthio-carbapenem 核を有する新しい  $\beta$ -lactam 抗生物質 thienamycin の amidine 誘導体である。化学構造式は Fig. 1 に示す。

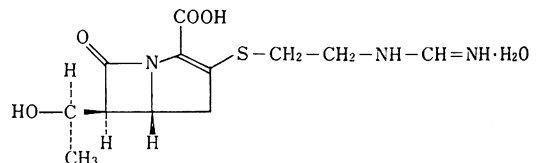
本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し, 特に既存 cephalosporin 系注射剤と比べ *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, 嫌気性菌<sup>1)</sup> に対し優れた抗菌力があり, かつそれ自身強い  $\beta$ -lactamase 阻害活性<sup>2)</sup> を有している。

しかしながら imipenem は腎尿細管上皮の管腔表面に存在する renal dipeptidase によって代謝を受け, 必ずしも良好な尿中回収率が得られない。そこで imipenem の尿中回収率を改善する目的で renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する cilastatin sodium (MK-0791)<sup>3)</sup> と併用投与される。

Cilastatin sodium の化学名は (*Z*)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(*S*)-2, 2-dimethylcyclopro-

Fig. 1 Chemical structure

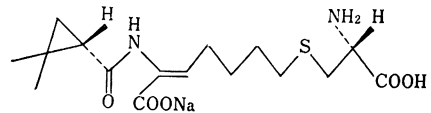
Imipenem (MK-0787)



Molecular formula :  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

Molecular weight : 317.36

Cilastatin sodium (MK-0791)



Molecular formula :  $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$

Molecular weight : 380.43

panecarboxamido]-2-heptenoic acid monosodium salt であり, 構造式は Fig. 2 に示した。

本報告では imipenem, imipenem/cilastatin sodium

Table 1 Antibacterial spectrum of imipenem and other cephalosporins against gram-positive and-negative bacteria

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	Imipenem	CAZ	CFS	CPZ	CTX	CMX	LMOX
<i>S. aureus</i> 209 P	0.012	6.25	3.13	1.56	3.13	1.56	3.13
<i>S. aureus</i> SMITH	0.012	6.25	3.13	1.56	3.13	0.78	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	$\leq 0.006$	1.56	3.13	0.78	1.56	0.78	3.13
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	1.56	50	0.2	0.2	0.1	3.13
<i>S. faecalis</i> 3	0.39	>100	>100	25	3.13	12.5	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025	6.25	50	1.56	1.56	1.56	25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	3.13	50	50	6.25	50	0.78
<i>E. coli</i> C-11	0.1	0.78	50	3.13	6.25	3.13	0.78
<i>E. coli</i> 94	0.1	0.1	50	6.25	3.13	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.1	6.25	50	100	$\leq 0.006$	50	0.05
<i>K. pneumoniae</i> 3K25	0.78	0.78	100	>100	100	>100	1.56
<i>K. oxytoca</i> 1	3.13	50	50	>100	6.25	50	3.13
<i>S. flexneri</i> 2a2	0.78	0.78	25	0.78	1.56	0.025	3.13
<i>S. typhi</i> S60	0.2	0.2	25	100	1.56	0.78	0.78
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100	12.5	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	25	>100	>100	>100	100	>100	>100
<i>P.morganii</i> IFO 3848	3.13	6.25	100	25	3.13	50	6.25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>100	>100	100	25	0.39	12.5	3.13
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	12.5	>100	100	>100	12.5	25	50
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	12.5	100	100	>100	>100	>100	50
<i>S. marcescens</i> No. 2	3.13	0.1	50	>100	>100	>100	0.2
<i>C. freundii</i> 2	3.13	12.5	50	100	6.25	25	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	6.25	>100	100	>100	50	50
<i>P. aeruginosa</i> A14	12.5	1.56	3.13	12.5	25	25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> E7	3.13	6.25	3.13	12.5	25	50	25
<i>P. aeruginosa</i> PI-67	100	0.78	0.78	12.5	25	12.5	12.5
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	0.78	0.2	>100	1.56	3.13	0.78	0.1
<i>P. putida</i> ATCC 17464	1.56	6.25	>100	50	50	25	100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	6.25	6.25	>100	>100	>100	50	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	0.39	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
<i>A. xylosoxydans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	50	100	>100	>100	6.25	50	>100

Table 2 Antibacterial spectrum of imipenem and other cephalosporins against gram-positive and-negative bacteria

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	Imipenem	CAZ	CFS	CPZ	CTX	CMX	LMOX
<i>S. aureus</i> 209 P	$\leq 0.006$	3.13	3.13	0.78	1.56	1.56	3.13
<i>S. aureus</i> SMITH	$\leq 0.006$	3.13	3.13	1.56	1.56	0.78	3.13
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	$\leq 0.006$	0.2	0.78	0.78	1.56	0.78	3.13
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.025	0.78	25	0.2	0.2	0.1	0.78
<i>S. faecalis</i> 3	0.39	>100	>100	25	1.56	0.78	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.012	3.13	25	1.56	1.56	0.39	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.39	50	0.39	0.1	0.2	0.2
<i>E. coli</i> C-11	0.05	0.012	25	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012
<i>E. coli</i> 94	0.05	0.05	25	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.05	0.1	50	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012
<i>K. pneumoniae</i> 3K25	0.2	0.39	50	0.39	0.05	0.2	0.2
<i>K. oxytoca</i> 1	0.39	0.1	50	0.78	0.025	0.025	0.025
<i>S. flexneri</i> 2a2	0.20	0.2	25	0.05	0.025	0.025	0.1
<i>S. typhi</i> S60	0.05	0.39	25	0.39	0.025	0.1	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.2	0.1	>100	0.1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.78	0.012	50	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>P. morgani</i> IFO 3848	1.56	$\leq 0.006$	100	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	1.56	0.05	50	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.78	0.05	50	0.1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.2	0.1	50	0.2	0.025	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> No. 2	0.2	0.05	100	3.13	1.56	1.56	0.78
<i>C. freundii</i> 2	0.39	0.78	50	0.2	0.1	0.1	0.05
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0.78	3.13	3.13	12.5	>100	100	50
<i>P. aeruginosa</i> A14	12.5	1.56	1.56	6.25	12.5	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> E7	3.13	1.56	3.13	6.25	25	25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> PI-67	3.13	0.78	0.78	3.13	12.5	6.25	6.25
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	0.39	0.05	>100	0.39	1.56	0.2	0.1
<i>P. putida</i> ATCC 17464	0.39	1.56	>100	12.5	6.25	12.5	50
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	1.56	$\leq 0.006$	>100	>100	100	50	50
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	0.2	12.5	>100	>100	100	50	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	0.2	3.13	100	1.56	1.56	3.13	12.5
<i>A. xylosoxydans</i> TMS 73	0.78	25	25	3.13	>100	>100	100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	12.5	50	>100	25	50	25	>100

Table 3 Antibacterial activity of imipenem and other cephalosporins against  $\beta$ -lactamase producing strains

Organism	$\beta$ -Lactamase (RICHMOND type)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		Imipenem	CAZ	CFS	CPZ	CTX	CMX	LMOX
<i>S. aureus</i> 35		0.012	1.56	3.13	3.13	3.13	1.56	6.25
<i>S. marcescens</i> 78	I a	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	100
<i>P. morgani</i> GN 125	I a	3.13	0.78	>100	6.25	6.25	6.25	3.13
<i>P. rettgeri</i> GN 624	I a	6.25	1.56	100	100	>100	>100	100
<i>P. inconstans</i> GN 627	I a	6.25	0.78	>100	>100	25	12.5	6.25
<i>E. cloacae</i> 91	I a	1.56	25	>100	>100	50	100	12.5
<i>C. freundii</i> GN 346	I a	1.56	50	>100	>100	50	>100	12.5
<i>E. coli</i> 35	I b	0.2	1.56	50	200	50	12.5	0.78
<i>P. vulgaris</i> GN 76	I c	3.13	0.05	>100	0.78	0.025	100	3.13
<i>P. aeruginosa</i> 11	I d	3.13	3.13	12.5	12.5	100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> GN 79	II b	6.25	6.25	>100	>100	50	0.78	6.25
<i>E. coli</i> 121	II	0.2	0.78	>100	>100	50	12.5	6.25
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN14	III	0.78	0.39	50	>100	0.1	0.39	0.39
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN823	III	0.78	0.39	>100	>100	>100	50	0.39
<i>E. coli</i> 18	III	0.78	0.1	>100	>100	0.013	6.25	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 134	IV	3.13	25	50	25	0.05	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	IV	0.78	1.56	>100	>100	0.1	1.56	1.56
<i>E. coli</i> ML1410 RGN238	V a	0.2	0.39	25	1.56	0.78	25	0.39
<i>P. vulgaris</i> 9	V	12.5	0.39	>100	>100	>100	100	100
<i>P. aeruginosa</i> 47	V	1.56	100	>100	100	50	>100	>100

Table 4 Antibacterial activity of imipenem and other cephalosporins against  $\beta$ -lactamase producing strains

Organism	$\beta$ -Lactamase type (RICHMOND type)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		Imipenem	CAZ	CFS	CPZ	CTX	CMX	LMOX
<i>S. aureus</i> 35		$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	1.56	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>S. marcescens</i> 78	I a	0.78	0.78	>100	>100	12.5	3.13	50
<i>P. morgani</i> GN 125	I a	0.78	0.1	100	3.13	0.025	0.025	0.05
<i>P. rettgeri</i> GN 624	I a	0.78	0.1	50	3.13	0.1	6.25	1.56
<i>P. inconstans</i> GN 627	I a	3.13	0.2	100	25	1.56	1.56	3.13
<i>E. cloacae</i> 91	I a	0.39	1.56	>100	3.13	12.5	12.5	12.5
<i>C. freundii</i> GN 346	I a	0.1	25	200	25	25	50	6.25
<i>E. coli</i> 35	I b	0.1	1.56	25	0.2	0.78	0.2	0.2
<i>P. vulgaris</i> GN 76	I c	0.2	0.05	100	0.39	0.012	0.2	0.2
<i>P. aeruginosa</i> 11	I d	0.78	1.56	6.25	12.5	50	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> GN 79	II b	0.78	0.1	>100	50	0.025	0.2	0.2
<i>E. coli</i> 121	II	0.05	0.1	100	3.13	0.39	0.025	0.2
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN14	III	0.39	0.1	25	0.78	0.025	0.2	0.39
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN823	III	0.2	0.1	200	50	0.025	0.2	0.2
<i>E. coli</i> 18	III	0.1	0.1	100	0.78	$\leq 0.006$	0.2	0.2
<i>K. pneumoniae</i> 134	IV	0.2	0.1	50	0.2	0.025	0.05	0.78
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	IV	0.2	0.2	100	3.13	0.025	0.78	0.2
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN238	V a	0.2	0.1	25	0.2	0.1	0.78	0.2
<i>P. vulgaris</i> 9	V	3.13	0.1	>100	25	1.56	0.2	0.2
<i>P. aeruginosa</i> 47	V	1.56	3.13	6.25	25	50	100	100

Table 5 Comparative antibacterial activity of imipenem, imipenem/cilastatin sodium and cilastatin sodium against standard strains

Strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Cilastatin sodium	Imipenem/Cilastatin (1:1)sodium	Imipenem
<i>S. aureus</i> 209P	>800	0.012	0.012
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	>800	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	>800	0.05	0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>800	0.025	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	>800	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	>800	0.1	0.1
<i>K. oxytoca</i> 1	>800	3.13	3.13
<i>S. flexneri</i> 2a2	>800	0.78	0.78
<i>S. typhi</i> S60	>800	0.2	0.2
<i>P. mirabilis</i> 1287	>800	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>800	25	25
<i>P. morgani</i> IFO 3848	>800	3.13	3.13
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>800	>100	>100
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	>800	12.5	12.5
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>800	12.5	12.5
<i>C. freundii</i> 2	>800	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>800	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	>800	0.78	0.78
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>800	1.56	1.56
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>800	6.25	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>800	0.39	0.39
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>800	>100	>100
<i>A. xylosoxydans</i> TMS 73	>800	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	>800	50	50

(Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)

(1:1) 配合剤の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を ceftazidime, cefoperazone, cefmenoxime, latamoxef, cefotaxime, cefsulodin と比較検討し, 細菌学的評価を行った。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料から分離したグラム陽性菌, グラム陰性菌の多数株を使用した。

#### 2. 使用薬剤

Imipenem (MK-0787, 945  $\mu\text{g/mg}$ , 日本メルク萬有)

Cilastatin sodium (MK-0791, 987  $\mu\text{g/mg}$ , 日本メルク萬有)

Ceftazidime (CAZ, 847  $\mu\text{g/mg}$ , 新日本実業)

Cefmenoxime (CMX, 957  $\mu\text{g/mg}$ , 武田薬品工業)

Cefoperazone (CPZ, 933  $\mu\text{g/mg}$ , 富山化学工業)

Latamoxef (LMOX, 924  $\mu\text{g/mg}$ , 塩野義製薬)

Cefotaxime (CTX, 915  $\mu\text{g/mg}$ , ヘキストジャパン)

Cefsulodin (CFS, 904  $\mu\text{g/mg}$ , 武田薬品工業)

尚, imipenem/cilastatin sodium (1:1) 配合剤の薬

剤濃度は imipenem の濃度で表示した。

#### 3. 抗菌力測定法

日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に従って行った。

#### 4. 各菌種の不活化酵素に対する安定性

##### 1) 菌株および粗酵素液の調製

*E. coli* 35(RICHMOND type I b), *E. coli* ML 1410 RGN 238(RICHMOND type Va), *E. coli* ML 1410 RGN 823 (RICHMOND type III), *E. coli* 121(RICHMOND type II), *K. pneumoniae* GN 69(RICHMOND type IV), *C. freundii* GN 346(RICHMOND type I a), *E. cloacae* 91(RICHMOND type I a), *P. mirabilis* GN 79(RICHMOND type II b), *P. vulgaris* GN 76(RICHMOND type I c), *P. vulgaris* 9(RICHMOND type V), *P. rettgeri* GN 624 (RICHMOND type I a), *P. inconstans* GN 627 (RICHMOND type I a), *S. marcescens* 78 (RICHMOND type I a), *P. aeruginosa* 47 (RICHMOND type V), *P. aeruginosa* 11 (RICHMOND type I d) の 10 菌種 15 菌株を用い, 37°C 1夜培養後集菌し, 超音波破壊後, 遠心上清を粗酵素液として使用した。

##### 2) 使用薬剤

Table 6 Comparative antibacterial activity of imipenem, imipenem/cilastatin sodium and cilastatin sodium against standard strains

Strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Cilastatin sodium	Imipenem/Cilastatin (1:1) sodium	Imipenem
<i>S. aureus</i> 209P	>800	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	>800	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	>800	0.025	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>800	0.0125	0.0125
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	>800	0.1	0.1
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	>800	0.05	0.05
<i>K. oxytoca</i> 1	>800	0.39	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a2	>800	0.20	0.20
<i>S. typhi</i> S60	>800	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	>800	0.2	0.2
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>800	0.78	0.78
<i>P.morganii</i> IFO 3848	>800	1.56	1.56
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>800	1.56	1.56
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	>800	0.78	0.78
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>800	0.2	0.2
<i>C. freundii</i> 2	>800	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>800	0.78	0.78
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	>800	0.39	0.39
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>800	0.39	0.39
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>800	1.56	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>800	0.2	0.2
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>800	0.2	0.2
<i>A. xylosoxydans</i> TMS 73	>800	0.78	0.78
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	>800	12.5	12.5

(Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), carbenicillin (CBPC), mezlocillin (MZPC), apalcillin (APPC), piperacillin (PIPC), ticarcillin (TIPC), cloxacillin (MCIPC), cephaloridine (CER), cephalixin (CEX), cefatrizine (CFT), cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), cefazolin (CEZ), cefamandole (CMD), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), cefuroxime (CXM), cefotiam (CTM), CFS, CTX, CPZ, ceftizoxime (CZX), LMOX, CMX, cefpiramide (CPM), CAZ および imipenem を用いた。

### 3) 粗酵素液に対する薬剤の安定性

各薬剤液を  $50 \mu\text{g/ml}$  とし、 $37^\circ\text{C}$  で4時間酵素液と反応させた後、 $100^\circ\text{C}$  1分間の加熱処理を行い酵素を不活化し、薬剤の残存活性を薄層ディスク法にて測定した。検定菌は imipenem には *B. subtilis* ATCC 12432, LMOX では *E. coli* 7437, その他の薬剤では *B. subtilis* ATCC 6633 を使用した。

### 5. マウス実験感染における防御効果

#### 1) 単独感染

マウスは ICR 系, 雄, 体重  $19 \pm 1 \text{g}$  を用い, *S. aureus* TMS 288, *S. faecalis* 3, *S. marcescens* 78, *C. freundii* GN 346, *E. coli* 35, *P. vulgaris* GN 76, *P. aeruginosa* 11, *E. coli* 121, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *K. pneumoniae* GN 69, *P. aeruginosa* 47 を感染菌とした。感染に際しては, これらの菌株を普通寒天培地 (栄研) および brain heart infusion (BHI) 寒天培地 (BBL) にて1夜培養後, 集菌し, Table 7-17 に示す菌量になるように生理食塩液で希釈し, マウス腹腔内に接種した。感染1時間後に皮下投与にて, imipenem, imipenem/cilastatin sodium, CAZ, LMOX, CTX, CPZ, CMX, CFS, PIPC による治療を行った。観察は感染後7日間行い, マウスの生死により  $\text{ED}_{50}$  を算出した。

#### 2) 混合感染

単独感染と同条件のマウスを使用した。感染菌は *E. coli* C-11 株, *P. aeruginosa* E-7 株および *S. faecalis* 3 株を用いそれぞれ2菌種ずつの組み合わせをつくり, 混合感染モデルマウスを作成した。治療については前述の単独感染時と同様の方法で行い,  $\text{ED}_{50}$  を算出した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

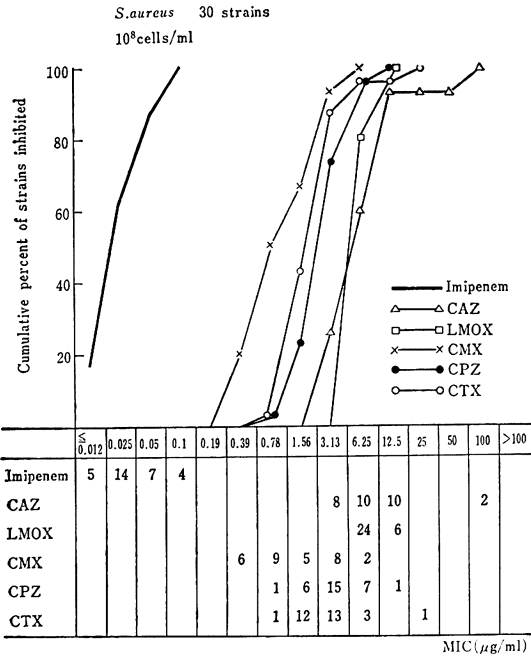


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

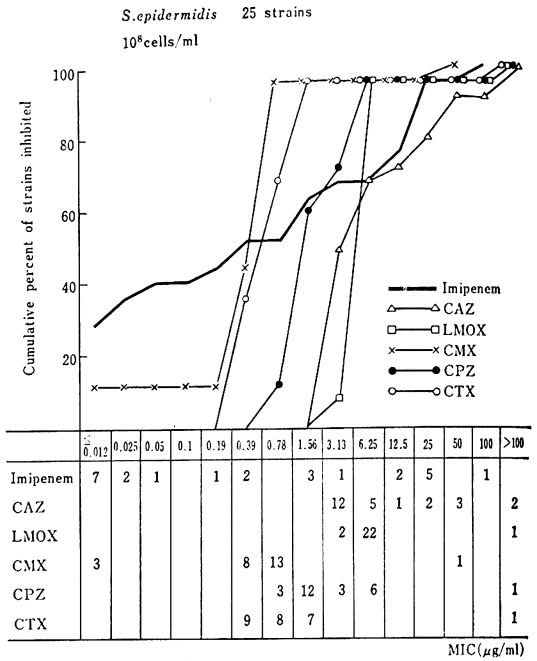


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

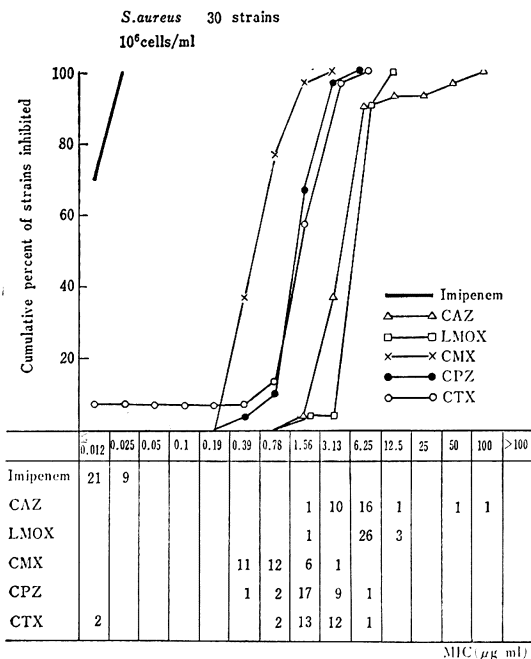


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

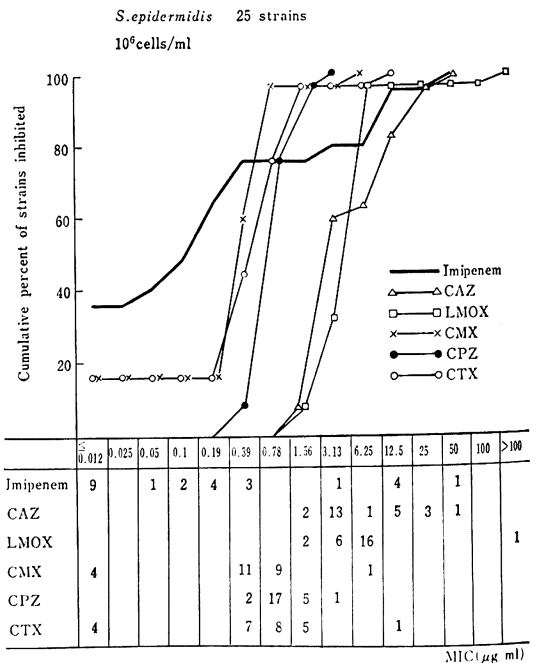






Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates

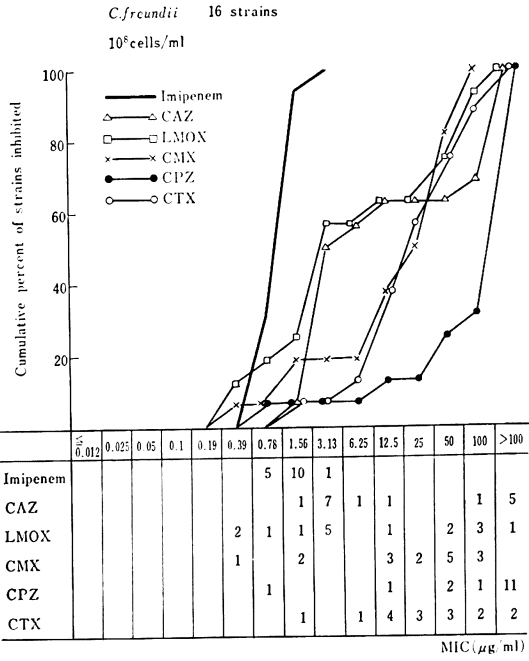


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates

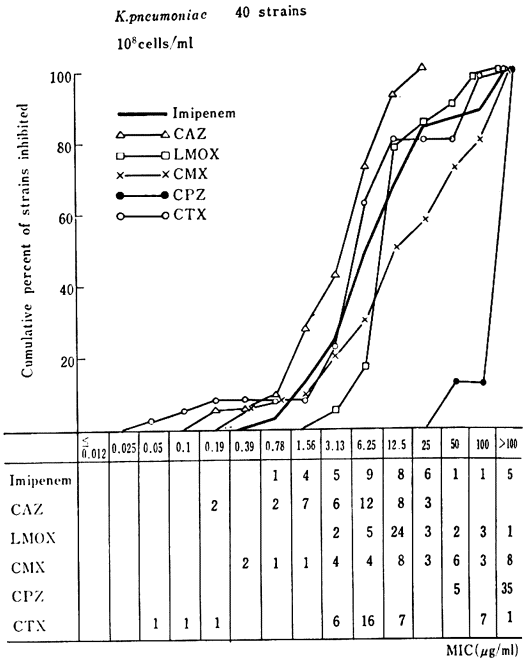


Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates

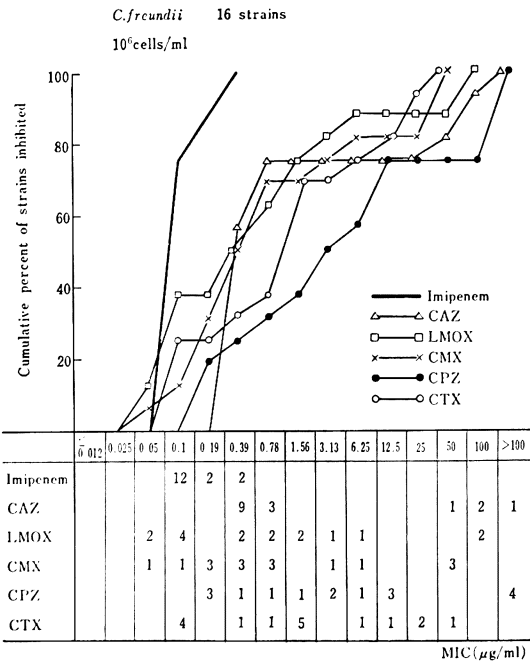


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates

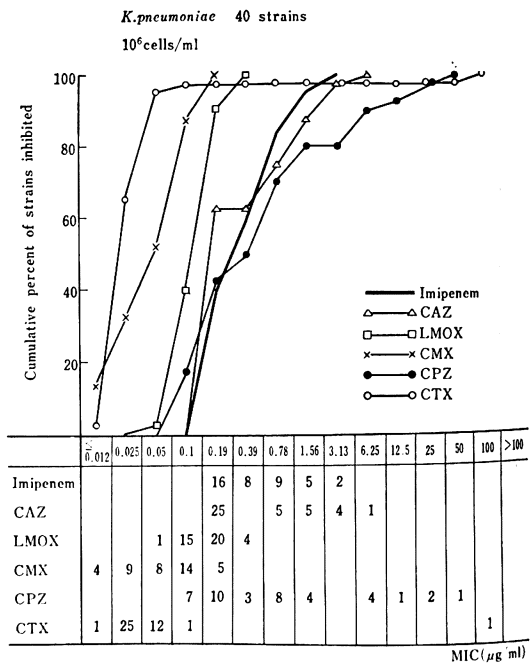








Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates

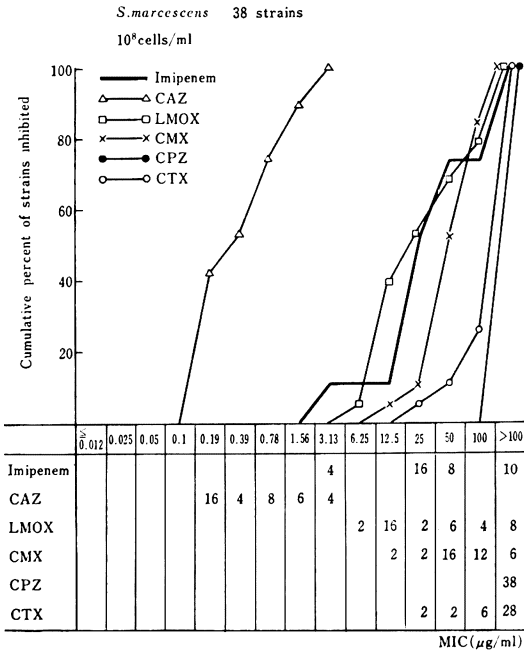


Fig. 28 Sensitivity distribution of clinical isolates

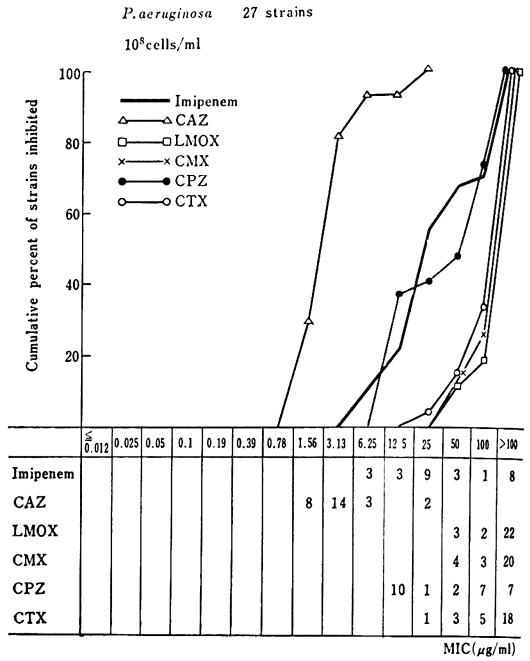


Fig. 27 Sensitivity distribution of clinical isolates

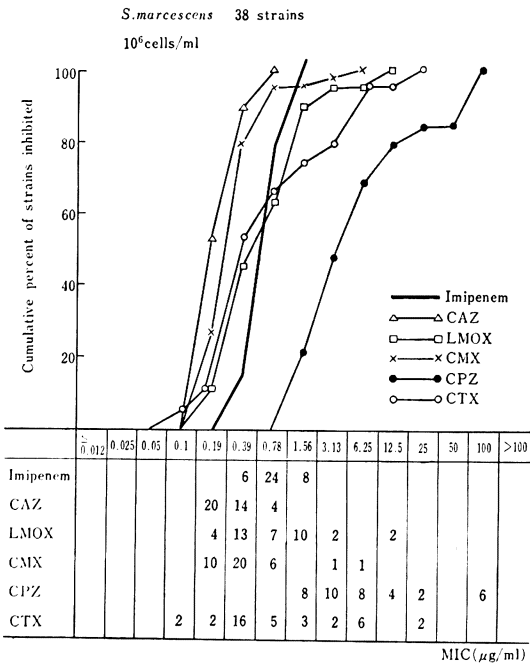


Fig. 29 Sensitivity distribution of clinical isolates

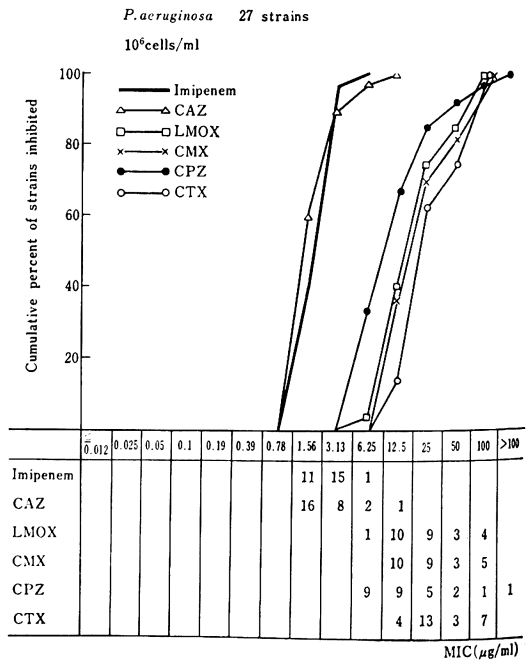


Fig. 30 Sensitivity distribution of clinical isolates

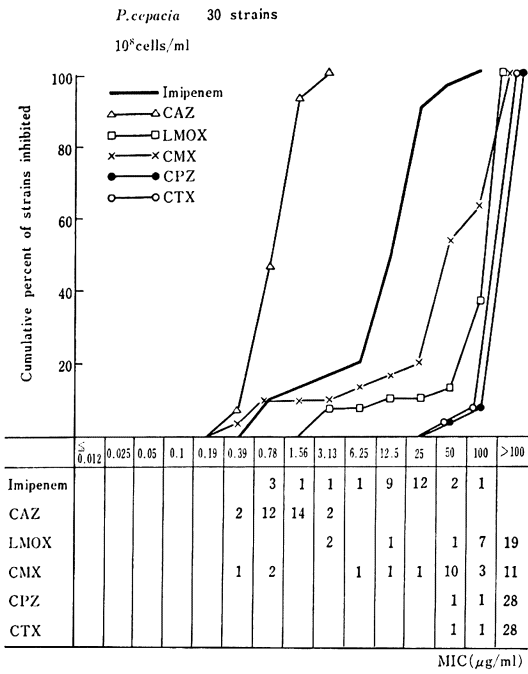


Fig. 32 Sensitivity distribution of clinical isolates

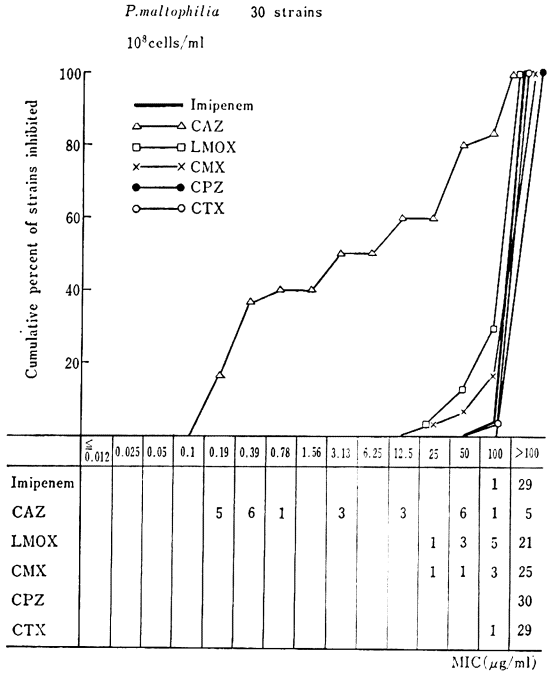


Fig. 31 Sensitivity distribution of clinical isolates

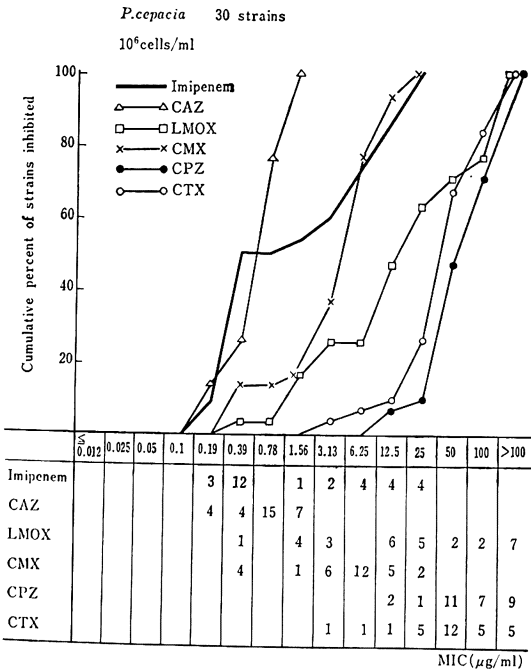


Fig. 33 Sensitivity distribution of clinical isolates

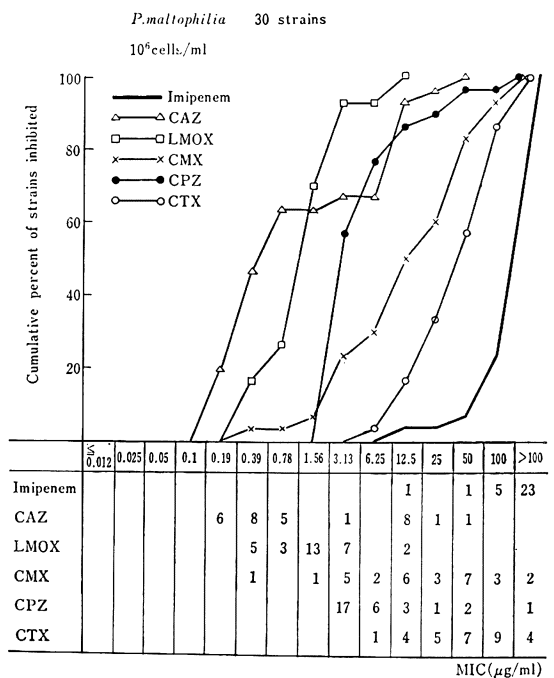


Fig. 34 Sensitivity distribution of clinical isolates

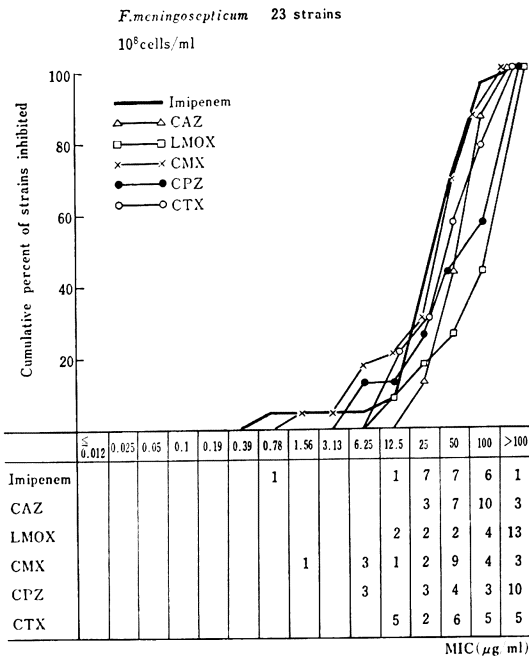


Fig. 36 Sensitivity distribution of clinical isolates

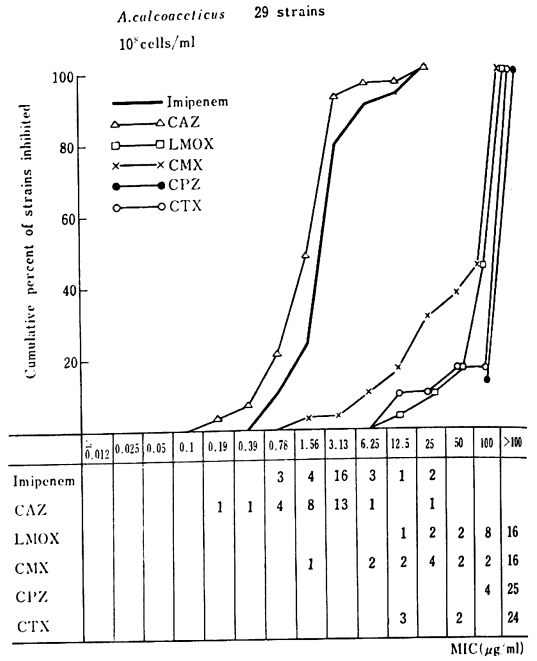


Fig. 35 Sensitivity distribution of clinical isolates

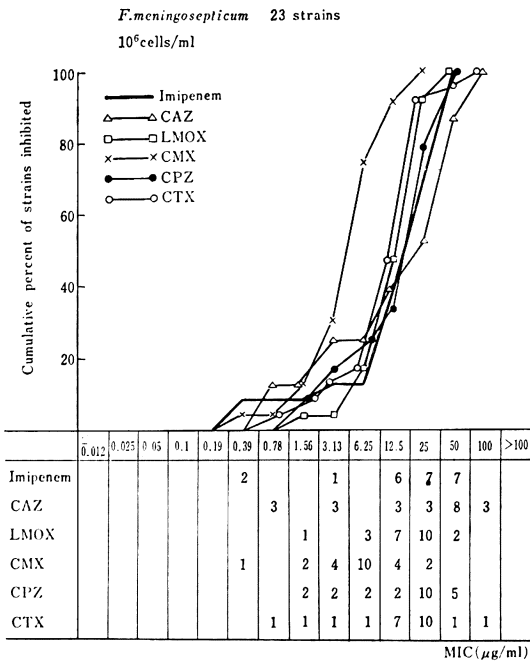


Fig. 37 Sensitivity distribution of clinical isolates

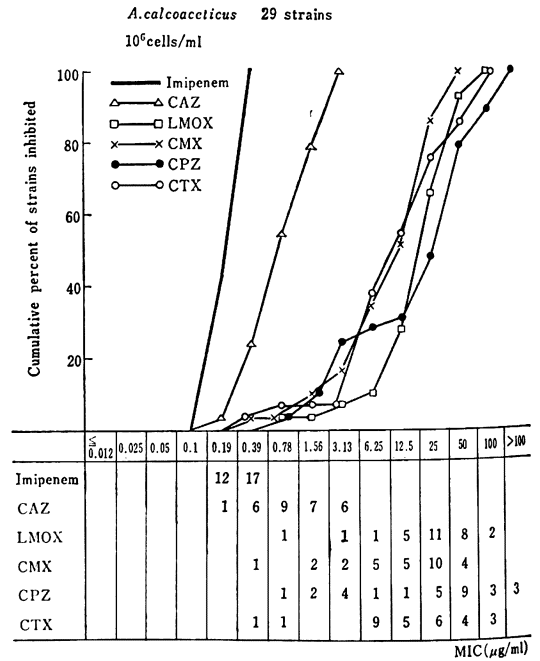






Fig. 42 *In vitro* activity of imipenem against clinical isolates

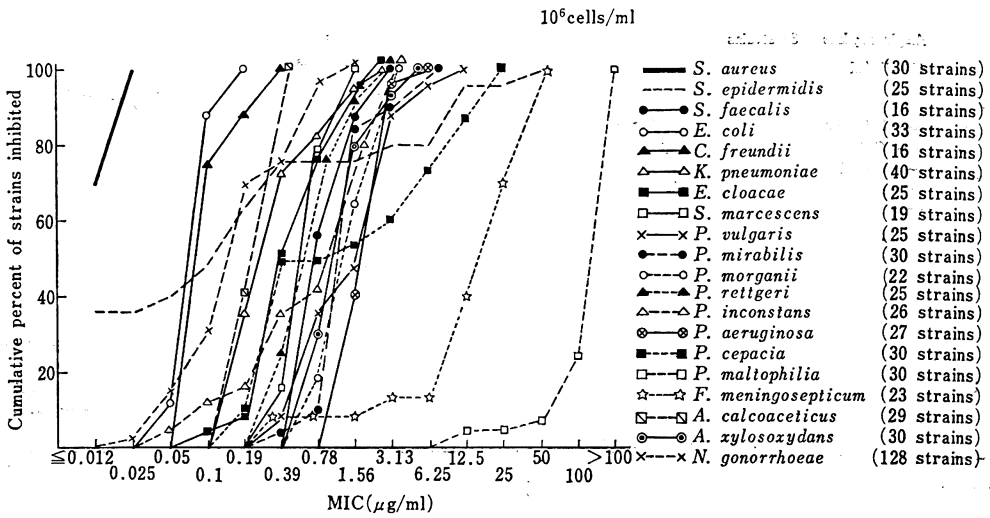


Fig. 43 Enzymatic stability of penicillins and cephalosporins

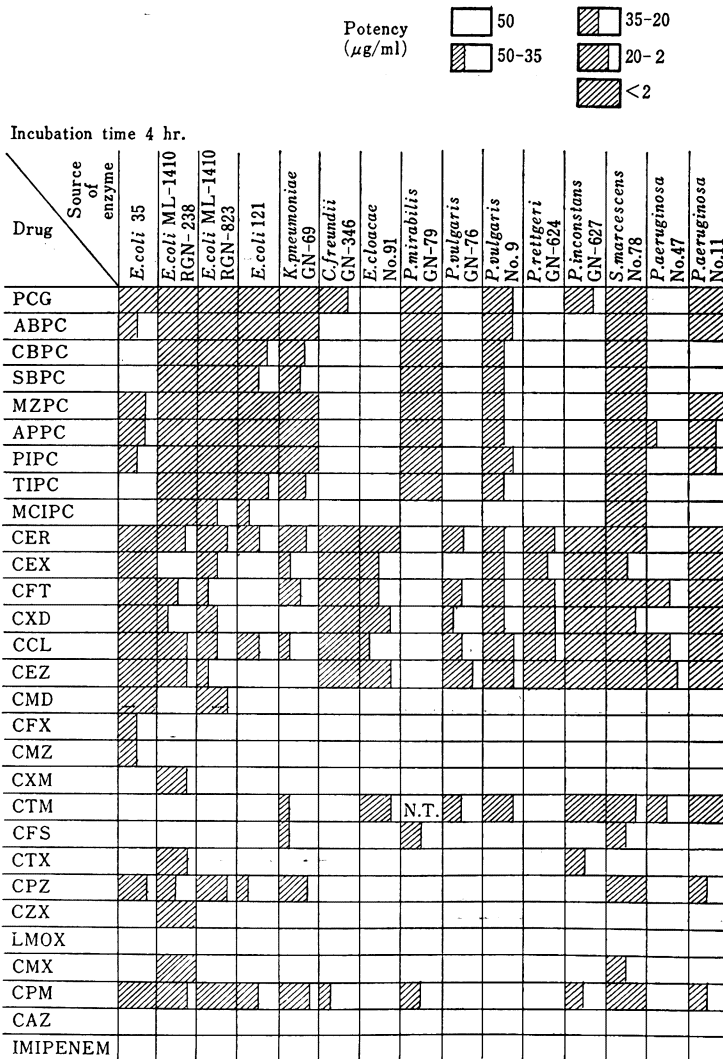


Table 7. Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection *S. aureus* TMS 288

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^8$ $10^6$		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection			
Imipenem	8.5 $\times$ 10 <sup>8</sup> 2.8 MLD	+	S.C.	1	1 hr	100	50	>20
Imipenem/ Cilastatin sodium						100	50	15.9 (8.68-29.0)
CAZ						>100	>100	>20
CPZ						>100	>100	>20
LMOX						>100	>100	>20
CTX						>100	>100	>20
PIPC						>100	>100	>20

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 3 $\times$ 10<sup>8</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 8 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection *S. faecalis* 3

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^8$ $10^6$		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection			
Imipenem	1.0 $\times$ 10 <sup>9</sup> 5.6 MLD	+	S.C.	1	1 hr	0.39	0.39	0.0621 (0.0340-0.114)
Imipenem/ Cilastatin sodium						0.39	0.39	0.0310 (0.0134-0.0718)
CAZ						>100	>100	>20
CPZ						25	25	20.0 (11.6-34.5)
LMOX						>100	>100	>20
CMX						100	1.56	>20
CTX						>100	1.56	>20
PIPC						1.56	1.56	20.0 (11.6-34.5)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 1.8 $\times$ 10<sup>8</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 9 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*C. freundii* GN 346

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	1.4×10 <sup>7</sup> 18 MLD	+	S.C.	1	1 hr	1.56	0.1	0.0621 (0.0353-0.109)
Imipenem/ Cilastatin sodium						1.56	0.1	0.00774 (0.00415-0.0144)
CAZ						100	25	0.248 (0.162-0.380)
CPZ						>100	12.5	>20
LMOX						12.5	6.25	0.625
CMX						25	12.5	2.50 (1.37-4.57)
CTX						25	6.25	10.0 (5.27-19.0)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 7.8×10<sup>5</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 10 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*E. coli* 35

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	5.2×10 <sup>8</sup> 26 MLD	+	S.C.	1	1 hr	0.2	0.1	0.0984 (0.0485-0.200)
Imipenem/ Cilastatin sodium						0.2	0.1	0.0620 (0.0316-0.122)
CAZ						1.56	1.56	0.496 (0.248-0.991)
CPZ						0.78	0.2	0.313 (0.147-0.665)
LMOX						0.78	0.1	0.197 (0.114-0.339)
CMX						6.25	0.2	3.97 (2.09-7.53)
CTX						1.56	0.78	2.5

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 2.0×10<sup>7</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 11 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection *E. coli* 121

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	4.8×10 <sup>7</sup> 13.3 MLD	+	S.C.	1	1 hr	0.20	0.05	0.197 (0.140-0.276)
Imipenem/ Cilastatin sodium						0.20	0.05	0.039 (0.0240-0.0630)
CAZ						0.39	0.20	0.124 (0.0642-0.239)
CPZ						>100	3.13	>20
LMOX						12.5	0.1	0.0782 (0.0454-0.135)
CMX						12.5	0.025	0.0986 (0.0643-0.151)
CTX						0.025	0.006	0.0155 (0.00719-0.0335)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 3.6×10<sup>6</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 12 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection *E. coli* ML1410 RGN823

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	6.5×10 <sup>8</sup> 10.8 MLD	+	S.C.	1	1 hr	0.78	0.20	0.248 (0.131-0.471)
Imipenem/ Cilastatin sodium						0.78	0.20	0.0984 (0.0431-0.225)
CAZ						0.39	0.20	0.124 (0.0886-0.174)
CPZ						>100	50	>20
LMOX						0.39	0.1	0.197 (0.0870-0.444)
CMX						0.78	0.2	0.625 (0.318-1.23)
CTX						1.56	0.025	0.248 (0.131-0.471)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 6.0×10<sup>7</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 13 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*K. pneumoniae* GN69

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5% Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	7.5×10 <sup>8</sup> 18.8 MLD	+	S.C.	1	1 hr	0.78	0.20	20.0 (11.1-35.9)
Imipenem/ Cilastatin sodium						0.78	0.20	12.6 (6.53-24.3)
CAZ						1.56	0.39	20.0 (11.6-34.5)
CPZ						>100	3.13	>20
LMOX						6.25	0.2	>20
CMX						1.56	0.78	20.0 (11.1-35.9)
CTX						12.5	0.025	>20

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 4.0×10<sup>8</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 14 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*P. vulgaris* GN76

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5% Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	2.8×10 <sup>8</sup> 17.5 MLD	+	S.C.	1	1 hr	3.13	0.20	3.15 (1.26-7.89)
Imipenem/ Cilastatin sodium						3.13	0.20	1.98 (1.15-3.42)
CAZ						0.05	0.05	0.992 (0.446-2.21)
CPZ						>100	0.39	>20
LMOX						3.13	0.1	3.15 (2.25-4.41)
CMX						100	0.2	20.0 (12.7-31.5)
CTX						25	0.013	0.394 (0.215-0.720)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 1.6×10<sup>7</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 15 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*S. marcescens* 78

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	8.7×10 <sup>8</sup> 2.2-MLD	+	S.C.	1	1 hr	6.25	0.78	1.25 (0.650-2.41)
Imipenem/ Cilastatin sodium						6.25	0.78	0.790 (0.410-1.52)
CAZ						>100	1.56	12.6 (7.31-21.7)
CPZ						>100	>100	>20
LMOX						100	50	>20
CMX						>100	3.13	>20
CTX						>100	12.5	>20

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 4×10<sup>8</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 16 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection  
*P. aeruginosa* 11

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	1.5×10 <sup>9</sup> 15.5 MLD	+	S.C.	1	1 hr	1.56	0.78	1.25 (0.512-3.053)
Imipenem/ Cilastatin sodium						1.56	0.78	0.787 (0.359-1.725)
CAZ						50	3.13	>20
CPZ						>100	12.5	>20
LMOX						>100	25	>20
CFS						12.5	6.25	>20

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 9.7×10<sup>7</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 17 Protecting effect of imipenem and other antibiotics against experimental mice infection *P. aeruginosa* 47

Antibiotic	Challenge dose cells/mouse	5 % Mucin	Administration			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> mg/mouse
			Route	Number	After the injection	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	9.8×10 <sup>6</sup> 9.8 MLD	+	S.C.	1	1 hr	1.56	1.56	1.98 (0.91-4.35)
Imipenem/ Cilastatin sodium						1.56	1.56	0.787 (0.307-2.02)
CAZ						100	3.13	10.0 (6.20-16.1)
CPZ						100	25	>20
LMOX						>100	50	>20
CFS						>100	6.25	20.0 (12.7-31.5)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

MLD : 1.0×10<sup>6</sup> (+) cells/mouse

( ) : 95% confidence limit

Table 18 Protecting effects of imipenem and other antibiotics against experimental mixed infection in mice

*E. coli* C-11 + *P. aeruginosa* E-7

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		
	10 <sup>8</sup> (cells/ml)	10 <sup>6</sup> (cells/ml)	10 <sup>8</sup> (cells/ml)	10 <sup>6</sup> (cells/ml)	
Imipenem	0.10	0.05	3.13	3.13	0.0492 (0.0215-0.0113)
Imipenem/ Cilastatin sodium	0.10	0.05	3.13	3.13	0.0310 (0.0136-0.0709)
CAZ	0.78	0.013	6.25	1.56	12.6 (7.16-22.2)
CPZ	0.78	0.19	>100	12.5	>40
LMOX	6.25	0.19	>100	50	6.30 (5.23-7.59)
CMX	0.78	0.2	50	25	>40
CTX	1.56	0.19	>100	50	>40
CFS	50	25	>100	50	>40
PIPC	>100	0.2	>100	6.25	31.7 (17.4-58.1)

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

Challenge : *E. coli* C-11, 3.5×10<sup>8</sup> cells/mouse + *P. aeruginosa* E-7,  
4.4×10<sup>6</sup> cells/mouse, mucin (-)

MLD : *E. coli* C-11, 3×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)

*P. aeruginosa* E-7, 5×10<sup>6</sup> cells/mouse, mucin (-)

Therapy : single s.c. 1hr after infection

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

Table 19 Protecting effects of imipenem and other antibiotics against experimental mixed infection in mice  
*E. coli* C-11 + *S. faecalis* No. 3

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse) [95% confidence]
	<i>E. coli</i>		<i>S. faecalis</i>		
	10 <sup>8</sup> (cells/ml)	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	0.1	0.05	0.39	0.39	0.049 [0.028-0.087]
Imipenem/ Cilastatin sodium	0.1	0.05	0.39	0.39	0.012 [0.007-0.022]
CAZ	0.78	0.013	>100	>100	1.98 [0.92-4.28]
CPZ	3.13	0.013	25	25	2.50 [1.45-4.31]
LMOX	0.78	0.013	>100	>100	1.98 [1.05-3.77]
CMX	3.13	0.2	100	1.56	3.97 [1.99-7.93]
CTX	6.25	0.006	>100	1.56	6.30 [3.66-10.9]
PIPC	>100	0.2	1.56	1.56	25.2 [14.6-43.4]

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

Challenge : *E. coli* C-11, 2.5×10<sup>8</sup> cells/mouse + *S. faecalis* No. 3,  
3.3×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)

MLD : *E. coli* C-11, 3×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)  
*S. faecalis* No. 3, 7.5×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)

Therapy : single s.c. 1hr after infection

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method

Table 20 Protecting effects of imipenem and other antibiotics against experimental mixed infection in mice  
*P. aeruginosa* E-7 + *S. faecalis* No. 3

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse) [95% confidence]
	<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. faecalis</i>		
	10 <sup>8</sup> (cells/ml)	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
Imipenem	3.13	3.13	0.39	0.39	0.248 [0.115-0.536]
Imipenem/ Cilastatin sodium	3.13	3.13	0.39	0.39	0.0984 [0.0456-0.213]
CAZ	6.25	1.56	>100	>100	1.98 [0.962-4.09]
CPZ	12.5	6.25	25	25	25.2 [15.6-40.6]
LMOX	25	12.5	>100	>100	12.6 [6.31-25.2]
CMX	50	25	12.5	0.78	20.0 [11.6-34.5]
CTX	25	25	3.13	1.56	25.2 [15.6-40.6]
CFS	>100	6.25	1.56	1.56	7.94 [4.42-14.2]
PIPC	>100	6.25	1.56	1.56	10.0 [4.93-20.3]

Mouse : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

Challenge : *P. aeruginosa* E-7, 5×10<sup>6</sup> cells/mouse + *S. faecalis* No. 3,  
7.5×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)

MLD : *P. aeruginosa* E-7, 5×10<sup>6</sup> cells/mouse, mucin (-)  
*S. faecalis* No. 3, 7.5×10<sup>8</sup> cells/mouse, mucin (-)

Therapy : single s.c. 1hr after infection

ED<sub>50</sub> : VAN der WAERDEN method



## 6. マウス血清中濃度

感染実験に用いた同条件のマウスを使用した。薬剤は imipenem, imipenem/cilastatin sodium, CMX および LMOX を用い、1.0 mg/mouse; 0.5 mg/mouse を皮下投与したのち、5分、15分、30分、1時間、2時間後に採血し、それぞれの血清中濃度を薄層ディスク法で測定した。検定菌は、imipenem, imipenem/cilastatin sodium では *B. subtilis* ATCC 12432, CMX では *B. subtilis* ATCC 6633, LMOX では *E. coli* 7437 株を用いた。

## II. 実験成績

## 1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌 5 菌種、グラム陰性菌 20 菌種の感受性を imipenem, CAZ, CFS, CPZ, CTX, CMX および LMOX の 7 剤について比較した成績を Table 1, 2 に示した。グラム陽性菌に対する imipenem の抗菌力は他の 6 剤に比べ優れていた。グラム陰性菌では腸内細菌科の各菌種に対し、 $10^8$  cells/ml 接種での imipenem の MIC は CFS より小さく、他の 4 剤と同等かやや大きい値を示したが、接種菌量  $10^8$  cells/ml では本剤の抗菌力が最も強かった。ブドウ糖非酵菌種に対しては、CAZ とほぼ同等の MIC を示した。

2.  $\beta$ -Lactamase 産生菌株に対する抗菌力

各種菌株の  $\beta$ -lactamase の種類を RICHMOND type で示し、それらの菌株に対する抗菌力を imipenem を含む 7 剤で比較した成績を Table 3, 4 に示した。各種の  $\beta$ -lactamase を産生する 20 株すべてに対し、imipenem は強い抗菌力を示した。

## 3. Imipenem の抗菌力に及ぼす cilastatin sodium の影響

教室保存の各菌種について、imipenem, cilastatin sodium 単剤および imipenem と cilastatin sodium の 1:1 併用時の MIC を Table 5, 6 に示した。

cilastatin sodium は抗菌力を全く示さず、imipenem の抗菌力に何ら影響を与えなかった。

## 4. 感受性分布

## 1) 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した *S. aureus* 30 株, *S. epidermidis* 25 株, *S. faecalis* 16 株, *E. coli* 33 株, *C. freundii* 16 株, *K. pneumoniae* 40 株, *E. cloacae* 25 株, *S. marcescens* 19 株, *P. vulgaris* 25 株, *P. mirabilis* 30 株, *P.morganii* 22 株, *P. rettgeri* 25 株, *P. inconstans* 26 株, *P. aeruginosa* 27 株, *P. cepacia* 30 株, *P. maltophilia* 30 株, *F. meningosepticum* 23 株, *A. calcoaceticus* 29 株, *A. xylosoxydans* 30 株, *N. gonorrhoeae* 128 株の感受性分布を調べ、CAZ, LMOX, CPZ, CMX その他の薬剤と比較検討した成績を Fig. 2~41 に示し

た。

*S. aureus* に対する imipenem の抗菌力は、接種菌量  $10^8$  cells/ml で  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  cells/ml では  $0.025 \mu\text{g/ml}$  以下で全株の発育を阻止し、CAZ, LMOX, CMX, CPZ, CTX よりはるかに優れていた。

*S. epidermidis* に対し接種菌量  $10^6$  cells/ml では菌株の 76% が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し、他剤と比べ優れていたが、MIC の分布域は広く、 $0.012 \mu\text{g/ml}$  から  $50 \mu\text{g/ml}$  に分布していた。

*S. faecalis* に対する imipenem の MIC の分布は接種菌量  $10^8$  cells/ml で  $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、CAZ, LMOX, CMX, CPZ, CTX に比べ強力な抗菌力を示した。

*E. coli* では imipenem の MIC のピークは、接種菌量  $10^8$  cells/ml で  $0.1 \mu\text{g/ml}$  を示し、CAZ, LMOX, CPZ と同等であるが CTX より劣っていた。 $10^8$  cells/ml 接種では他剤より最も強い抗菌力を示した。

*C. freundii* に対し、接種菌量  $10^8$  及び  $10^6$  cells/ml とも imipenem が最も強い抗菌力を示した。

*K. pneumoniae* に対して、接種菌量  $10^6$  cells/ml での imipenem の MIC のピークは  $0.19 \mu\text{g/ml}$  であり、CTX, CMX, LMOX より劣るが、 $10^8$  cells/ml ではほぼ同程度の抗菌力を示した。

*E. cloacae* では接種菌量  $10^6$  cells/ml の MIC ピークは imipenem  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で LMOX, CMX よりわずかに劣り、CPZ, CTX とほぼ同程度であった。

*S. marcescens* に対して、imipenem の MIC ピークは  $10^6$  cells/ml で  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり、CAZ, CMX より 1-2 管抗菌力が劣る程度であった。

*Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*) に対する imipenem の抗菌力は LMOX, CTX, CMX, CAZ より弱く、 $10^6$  cells/ml における菌株の 80% を阻止する濃度は  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。

*P. aeruginosa* においては imipenem の MIC の分布域 ( $10^6$  cells/ml) は、 $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で、CAZ と同程度であり、CPZ, CMX, LMOX, CTX より優れていた。

*P. cepacia* では imipenem は幅広い分布を示し、CAZ より劣るが、LMOX, CPZ, CTX より優れていた。

*P. maltophilia* に対する imipenem の抗菌力は弱く、 $10^6$  cells/ml 接種においても菌株の大部分が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上に分布し、他の 5 剤より劣っていた。

*F. meningosepticum* では他の 6 剤とほぼ同程度の抗菌力を示した。

*A. xylosoxydans* に対して、imipenem の MIC ピーク

(接種菌量  $10^8$  cells/ml) は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で CAZ とほぼ同程度で他の 5 剤より優れていた。 $10^8$  cells/ml 接種で CAZ に比べ高い MIC 分布を示した。

*N. gonorrhoeae* に対する imipenem の抗菌力は CAZ, CTX に比べやや劣るが、CPZ と同程度の抗菌力を示した。

## 2) 臨床分離株に対する imipenem の抗菌力

検討した 20 菌種 619 菌株に対する imipenem の抗菌力の成績を Fig. 42 に示した。

接種菌量  $10^8$  cells/ml において、imipenem が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下で菌株の 80% を阻止できる菌種に *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *A. calcoaceticus*, *A. xylosoxydans* があり、また、*S. epidermidis*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. aeruginosa* では菌株の約 80% は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下の濃度で阻止された。しかし、*P. cepacia*, *F. meningosepticum*, *P. maltophilia* に対する MIC<sub>80</sub>(菌株の 80% を阻止できる濃度) はそれぞれ 12.5, 50, >100  $\mu\text{g/ml}$  であり *P. maltophilia* に対する抗菌力は最も弱かった。

## 5. 不活化酵素に対する安定性

腸内細菌科 9 菌種 13 菌株および *P. aeruginosa* 2 株より得られた不活化酵素に対する imipenem の安定性を penicillin 系 9 薬剤, cephalosporin 系 16 薬剤, cephamycin 系 2 薬剤および oxacephem 系 1 薬剤と比較した成績を Fig. 43 に示した。

*E. coli* 121, *P. mirabilis* GN-79, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *K. pneumoniae* GN-69, *E. coli* ML 1410 RGN 238, *P. vulgaris* No. 9 および *P. aeruginosa* No. 47 由来の penicillinase (PCase), *S. marcescens* No. 78, *P. rettgeri* GN-346, *E. coli* 35, *P. vulgaris* GN-76, *P. aeruginosa* No. 11 由来の cephalosporinase (CSase) のすべてに対して imipenem, LMOX, CAZ は安定であった。

## 6. マウス実験感染における防御効果

### 1) 単独感染

*S. aureus* TMS 288 株を感染菌としたときの防御効果を ED<sub>50</sub> 値で表わし、Table 7 に示した。

Imipenem/Cilastatin sodium が ED<sub>50</sub> 値  $15.9 \text{ mg/mouse}$  を示したが、他の薬剤はすべて無効 (ED<sub>50</sub> > 20 mg/mouse) であった。

*S. faecalis* 3 株を感染菌としたときの防御効果を Table 8 に示した。

Imipenem/Cilastatin sodium の ED<sub>50</sub> 値は  $0.0310 \text{ mg/mouse}$  で imipenem 単独の  $0.0621 \text{ mg/mouse}$  より優れた治療効果を示した。他の CAZ, CPZ, LMOX,

CMX, CTX, PIPC の ED<sub>50</sub> は  $20 \text{ mg/mouse}$  以上であり無効であった。

*C. freundii* GN 346 を感染菌としたときの成績を Table 9 に示した。

*C. freundii* GN 346 株では CPZ を除く 5 剤が治療効果を示した。CAZ の ED<sub>50</sub> 値  $0.248 \text{ mg/mouse}$ , LMOX  $0.625 \text{ mg/mouse}$  に比べ imipenem  $0.0621 \text{ mg/mouse}$  と優れた値であったが、imipenem/cilastatin sodium は  $0.00774 \text{ mg/mouse}$  とさらに優れた成績であった。

*E. coli* 35 株, *E. coli* 121 株および *E. coli* ML 1410 RGN 823 株を感染菌としたときの成績を Table 10 に示した。

*E. coli* 35 株では 6 剤とも治療効果を示したが imipenem/cilastatin sodium が最も優れた治療効果を示し、imipenem, LMOX, CPZ, CAZ, CTX, CMX の順に ED<sub>50</sub> 値が小さかった。

*E. coli* 121 株では CTX が最も小さい ED<sub>50</sub> 値 ( $0.0155 \text{ mg/mouse}$ ) を示し、imipenem/cilastatin sodium のそれは  $0.039 \text{ mg/mouse}$  で LMOX, CMX の約 2 分の 1 であった。

*E. coli* ML 1410 RGN 823 株では imipenem/cilastatin sodium が最も小さい ED<sub>50</sub> 値 ( $0.0984 \text{ mg/mouse}$ ) を示し、次いで CAZ, LMOX, imipenem, CTX, CMX, CPZ の順であった。

*K. pneumoniae* GN 69 株を感染菌としたときの成績を Table 13 に示した。

Imipenem/Cilastatin sodium の ED<sub>50</sub> 値は  $12.6 \text{ mg/mouse}$  で他の薬剤のそれは  $20 \text{ mg/mouse}$  以上であった。

*P. vulgaris* GN 76 株を感染菌としたときの成績を Table 14 に示した。

Imipenem の ED<sub>50</sub> 値は  $3.15 \text{ mg/mouse}$  で LMOX と同等であったが imipenem/cilastatin sodium は  $1.98 \text{ mg/mouse}$  と優れた効果を示した。しかし CAZ, CTX の ED<sub>50</sub>,  $0.992, 0.394 \text{ mg/mouse}$  より大きかった。

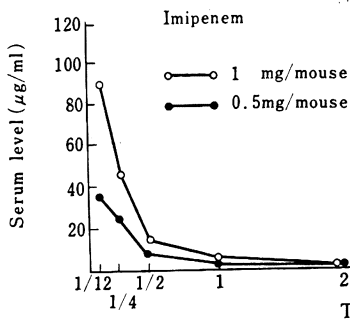
*S. marcescens* 78 株では imipenem の ED<sub>50</sub> 値は  $1.25 \text{ mg/mouse}$  で CAZ の 10 分の 1 であり、imipenem/cilastatin sodium の治療効果は imipenem よりさらに優れていた。CPZ, LMOX, CMX, CTX は無効であった。

*P. aeruginosa* 11 株および *P. aeruginosa* 47 株を感染菌としたときの成績を Table 16, 17 に示した。

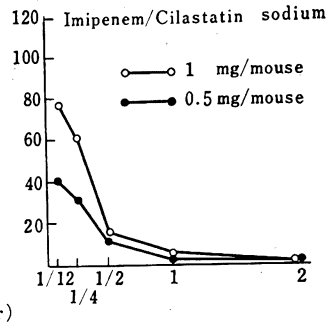
*P. aeruginosa* 11 株では CAZ, CPZ, LMOX, CFS が  $20 \text{ mg/mouse}$  以上の ED<sub>50</sub> 値を示したのに対し、imipenem  $1.25 \text{ mg/mouse}$ , imipenem/cilastatin sodium  $0.787 \text{ mg/mouse}$  と極めて優れた成績であった。

*P. aeruginosa* 47 株でも imipenem/cilastatin sodium および imipenem は CAZ, CPZ, LMOX, CFS と比

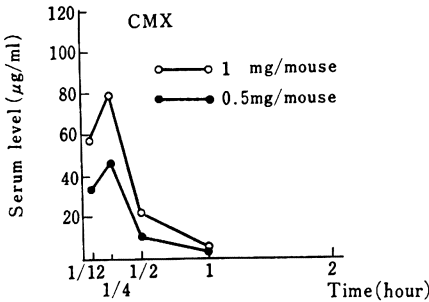
Fig. 44 Serum levels



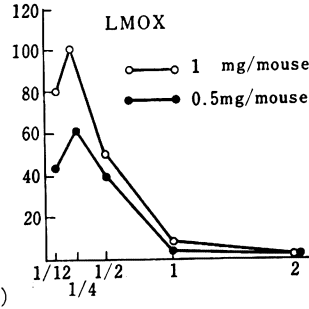
Administration : S.C.  
 Method : Disk method  
 Medium : Mueller Hinton agar  
 Strain : *B.subtilis* ATCC12432  
 Mouse : ICR, ♂ (19±1g),  
 10 animals/group



Administration : S.C.  
 Method : Disk method  
 Medium : Mueller Hinton agar  
 Strain : *B.subtilis* ATCC12432  
 Mouse : ICR, ♂ (19±1g),  
 10 animals/group



Administration : S.C.  
 Method : Disk method  
 Medium : HI agar  
 Strain : *B.subtilis* ATCC6633  
 Mouse : ICR, ♂ (19±1g),  
 9 animals/group



Administration : S.C.  
 Method : Disk method  
 Medium : Trypto soy agar  
 Strain : *E.coli* 7437  
 Mouse : ICR, ♂ (19±1g),  
 4 animals/group

べ著明な治療効果が認められた。

## 2) 混合感染

*E.coli* C-11 株, *P.aeruginosa* E-7 株の混合感染

Imipenem/Cilastatin sodium の治療効果が最も良く、次いで imipenem であった。両者とも CAZ, LMOX, と比べ、はるかに優れた成績であった。CPZ, CMX, CTX, CFS の 4 薬剤は治療効果が認められなかった (Table 18)。

*E.coli* C-11 株, *S.faecalis* 3 株の混合感染における感染防御効果を Table 19 に示した。

ED<sub>50</sub> 値の小さい順に、imipenem/cilastatin sodium, imipenem, CAZ=LMOX, CPZ, CMX, CTX, PIPC であり、imipenem/cilastatin sodium の感染防御効果が

最も優れていた。

*P.aeruginosa* E-7 株, *S.faecalis* 3 株を用いた混合感染での成績を Table 20 に示した。

Imipenem/Cilastatin sodium の感染防御効果が最も良く、次いで imipenem, CAZ, CFS, PIPC, LMOX, CMX, CPZ=CTX, の順であった。

## 7. マウス血清中濃度

Imipenem, imipenem/cilastatin sodium, CMX および LMOX をそれぞれ 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与したマウスの血清中濃度の成績を Fig. 44 に示した。

Imipenem, imipenem/cilastatin sodium はともに投与 5 分後が最も高く、1 mg/mouse 投与 15 分で imipenem は 42 µg/ml であったのに対し imipenem/

cilastatin sodium は 60  $\mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度を示したが LMOX, CMX より劣っていた。持続性については, imipenem, imipenem/cilastatin sodium は LMOX よりやや劣るが, CMX とほぼ同程度で, 2 時間後ではほとんど検出できなかった。

Imipenem/Cilastatin sodium 配合剤は, imipenem 単独投与の時より 5 分, 15 分後でより高い血中濃度 (imipenem) を示した。

### III. 考 察

Imipenem (MK-0787: *N*-formimidoyl thienamycin) は最初に発見された carbapenem 系抗生物質 thienamycin から誘導された広範囲抗生物質である。

嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し, 広い抗菌スペクトルを有し, これまでの  $\beta$ -lactam 剤に感受性が低かった *S. faecalis* や *P. aeruginosa* に対し極めて強い抗菌力を示した。さらにグラム陽性菌の *S. aureus* に対する抗菌力は用いたいずれの対照薬剤 (CTX, CPZ, CMX, LMOX および CAZ) よりはるかに優れていた。

一方, グラム陰性菌, 特に *Proteus* 属に対しては第 3 世代の cephalosporin 剤 (CTX, CMX, CAZ) よりわずかに劣っていたが, 他の腸内細菌科の菌種に対しては同等もしくはそれ以上の抗菌力を有していた。

しかし *P. maltophilia* に対しては極めて抗菌力が弱かった。

Imipenem は各菌種の産生する  $\beta$ -lactamase に対し LMOX や CAZ などと同様, 極めて安定であり, その抗菌力の強さが裏付けられた。

マウス実験感染に対する成績は *in vitro* の MIC の成績とほぼ相関し, CAZ, CPZ, LMOX 耐性の *S. faecalis*, CPZ, LMOX 耐性の *S. marescens* および *P. aeruginosa* 感染で, imipenem, imipenem/cilastatin sodium

は用いた対照薬より優れた治療効果を示した。Imipenem/cilastatin sodium 併用投与の成績は, imipenem 単独投与の成績より約 2~8 倍優れていた。これは併用投与した cilastatin sodium が生体組織内に存在する imipenem の分解酵素である dehydropeptidase I の活性を阻害したためと考えられた。このことは imipenem 単独投与時より併用投与時の方が高い血中濃度が得られたことから理解できる。

*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* をそれぞれ 2 菌種組み合わせた混合感染実験においても優れた治療効果が認められ, 複数菌感染および薬剤投与後の菌交代現象防止に対しても有効であると考えられた。

### 文 献

- 1) KESADO, T., K. WATANABE, Y. ASAHI, M. ISONO and K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 1016~1022, 1982
- 2) 横田 健, 丸山映子, 鈴木映子, 新井京子, 加藤尚代: Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力,  $\beta$ -lactamase 不活化作用, ペニシリン結合蛋白親和性及びマウスの脳と腎ホモジネートに対する安定性: *Chemotherapy* 33 (S-4): 43~53, 1985
- 3) NORRBY, S. R., K. ALESTIG, F. FERREER, M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP and M. A. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. *Current Chemother. Immunother. (Proceeding of the 12 th ICC) Vol. I*: 743~745, 1982
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF IMIPENEM,  
A NEW CARBAPENEM : *IN VITRO* AND *IN VIVO*  
ANTIBACTERIAL ACTIVITY

SACHIKO GOTO, AKIYOSHI TSUJI, YASUHIRO OKUMOTO, AISAKU FUSE,  
MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of imipenem (MK-0787, *N*-formimidoyl thienamycin), a new carbapenem were compared with those of ceftazidime, cefoperazone, cefmenoxime, latamoxef and cefotaxime.

Imipenem had a particularly broad antibacterial spectrum against gram-positive and gramnegative bacteria, especially showed potent antibacterial activities against *S. aureus*, *S. faecalis* and *P. aeruginosa*.

Imipenem was as stable as latamoxef and ceftazidime to all inactivating enzymes (penicillinase and cephalosporinase) produced by facultative anaerobes.

In the experimental systemic infection in mice, gram-positive strains and various types of  $\beta$ -lactamase-producing strains were used as challenge organisms. The therapeutic effect of imipenem/cilastatin sodium was superior to that of imipenem and equivalent or superior to those of cefoperazone, cefmenoxime, ceftazidime, latamoxef, cefotaxime, cefsulodin and piperacillin in all infections due to gram-positive strains and  $\beta$ -lactamase producing strains.

In addition, in the protecting effects against experimental mice mixed infections with each two strains among *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. faecalis*, the therapeutic effect of imipenem/cilastatin sodium was superior to that of imipenem and the most effective among antibiotics tested.