

Imipenem/Cilastatin Sodium (MK-0787/MK-0791) 合剤の臨床的研究

中西昌美・吉本正典

北海道大学医学部第一外科

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

抗 β -lactamase 性とグラム陽性菌より陰性菌におよぶ幅広い強い抗菌力を有する imipenem (MK-0787) は、弱い腎毒性と、腎産生の酵素により分解される欠点があるが、酵素を阻害し、腎毒性を消失せしめる目的で cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、両剤を 1:1 で加えた MK-0787/MK-0791 合剤 500 mg/500 mg を使用し、敗血症 4 例、急性腹膜炎 5 例、外来における非手術例の急性虫垂炎 4 例、胆道系感染症 5 例、計 18 例の治療を試みた。合剤は 100 ml の生理食塩液に溶解し、30 分にて点滴静注し、虫垂炎および胆道系感染症はほとんど 1 日 1 回投与、他は 2 回以上投与し、投与期間は 3~9 日間であった。

臨床効果は著効 4 例、有効 10 例、やや有効 4 例で無効例はなく有効率 77.8% であった。起炎菌は 11 例より 19 株を得たが、5 例は複数菌感染症であった。

副作用として、1 例が本剤投与 3 日目に嘔気・嘔吐が現れ、投与を中止したが、心不全のためジギタリス剤を内服しており、本剤によるものとは断定し難い。その他の副作用はなく、また本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

以上の結果より MK-0787/MK-0791 合剤は外科領域における感染症の治療に使用して、有用な薬剤の一つであるといえる。

細菌感染症に対する抗生剤の治療において、起炎菌を検索し、有効性を有する薬剤を選択して使用することは理想的であるが、起炎菌および感受性を検索する時間的余裕のないことも多く、むしろ、比較的出現することの多い起炎菌を想定して治療を開始せねばならぬことが、臨床上通常のことといえる。外科系各科における術後感染予防に対する抗生剤投与では、当然、可能性の高い起炎菌を想定せねばならぬこととなる。したがって、有用な抗生剤は、幅広い抗菌スペクトラムと、少量で有効性を発揮する強い抗菌力、高投与量が可能な高い安全性を兼ね備えた薬剤ということになる。

化学療法剤の進歩、普及に伴って、高齢人口の増加は著しいものがあり、同時に感染症における起炎菌の様相も大きく変化し、ブドウ球菌などのグラム陽性菌群は減少し、大腸菌、肺炎桿菌などを主とするグラム陰性桿菌群が増加し、さらに免疫能などの抵抗力を減じた患者では常在菌ないし弱毒菌と呼ばれるセラチア属、プロテウス属、緑膿菌などの細菌群による感染も指摘され、しかもこれらの菌の混在した複数菌の感染が増加している。さらに現在主として使用されている β -lactam 系抗生剤に耐性を有する β -lactamase 産生菌の増加が問題とされ、現在における抗菌化学療法剤の開発は、 β -lactamase

に抵抗性を有し、グラム陰性桿菌群に有効な薬剤にその主力がおかれている。特に cephem 系抗生剤の進歩は目ざましく、抗 β -lactamase 性と強いグラム陰性桿菌に対する抗菌力を有し、有効性をより多くの菌種に拡げた第三世代と呼ばれる各種の cephem 剤が開発され、その一部は市販され一般に広く使用されるに至っている^{1)~3)}。

しかし、この第三世代の cephem 系抗生剤も、グラム陽性球菌とくにブドウ球菌に対する抗菌力が弱く、全身状態の不良な患者にも、大きな侵襲を加える手術をする機会も多くなり、術後感染症においても大きな問題となって来ている。とくに耐性ブドウ球菌の増加は、第三世代 cephem 剤の使用頻度の増加により、加速的に増加することが懸念されている。

Imipenem (MK-0787) は β -lactamase に対して安定な、グラム陽性菌から陰性菌に及ぶ、強い抗菌力を有する薬剤であるが、腎において不活性化酵素により水解される。この酵素阻害剤として開発された cilastatin sodium (MK-0791) を 1:1 に配合の MK-0787/MK-0791 合剤を使用して、若干の感染症の治療を試みた。この結果、興味ある所見を若干得ることが出来たので報告する。

I. 対象と検索方法

1. 使用薬剤^{4),5)}

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社研究所にて開発された *Streptomyces cattleya* より得られた、第3の β -lactam 系抗生物質と称せられる thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌に対し、強い抗菌力をしめす。とくに *P. aeruginosa* に対しても CFS, CPZ より強い抗菌力をしめし、従来の cephem 系抗生剤が無効であった *S. faecalis* に対しても強い抗菌力をしめす。*B. fragilis* を含む各種の嫌気性菌に CLDM よりも強い抗菌力を有している。各種細菌が産生する β -lactamase に対して、きわめて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性を有している。各種細菌に対する抗菌力は殺菌的である。CER より弱い腎毒性を有する。体内において主として腎にて dehydropeptidase-I によって水解不活性化される。Renal dipeptidase (EC 3.4.13.11) は腎の近位尿管上皮細胞の刷子縁 (brush border) にあり、別名 dehydropeptidase-I (DHP-I) と呼ばれる酵素で、生体内で尿中の dipeptides をアミノ酸にまで分解し、Na-依存性再吸収を促す。また MK-0787 を分解する酵素である。

Renal dipeptidase を選択的、可逆的に阻害し、MK-0787 の分解を抑え、MK-0787 の腎毒性を防禦し、MK-0787 の安全性を高める 目的でこの酵素の特異的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) が同じくメルク社において開発された。MK-0791 は抗菌活性はなく、低毒性である。MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合することにより MK-0787 の尿中回収率はヒトで 250 mg/250 mg 点滴静注時 23% より 70% に上昇することとなる。

薬剤の概要について略記する。

(1) MK-0787

一般名: Imipenem (p-INN)

化学名: (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

構造式: Fig. 1 にしめすごとくである。

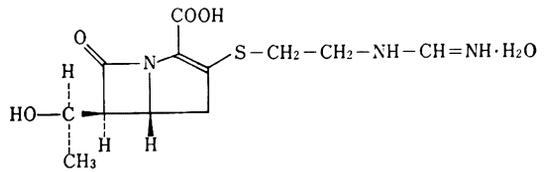
分子式: $C_{12}H_{17}N_3O_4 \cdot H_2O$ 分子量: 317.36

白色～淡黄色の結晶性の粉末で、おおいはない。水およびメタノールに溶けにくく、エタノール、ジメチルスルホキシドに極めて溶けにくく、アセトンおよびジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。pH は 4.5～7.5 (0.5%) である。

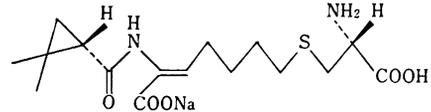
(2) MK-0791

一般名: Cilastatin sodium (p-INN)

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787



Chemical structure of MK-0791



化学名: (Z)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(*S*)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxamido]-2-heptenoic acid monosodium salt

構造式: Fig. 1 にしめすごとくである。

分子式: $C_{16}H_{25}N_2O_5Na$ 分子量: 380.43

白色～微帯黄白色の粉末または粒で、わずかに特異なおいがある。水にきわめて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、アセトンおよびクロロホルムにほとんど溶けない。pH は 6.0～7.5 (1%) である。

(3) MK-0787/MK-0791

1 vial 中に MK-0787 250 mg または 500 mg (力価)、遊離酸として MK-0791 250 mg または 500 mg, NaHCO₃ 10 mg または 20 mg を含有する注射剤である。白色～淡黄白色の粉末でわずかに特異なおいがある。pH は 6.5～8.0 (0.25～0.5%, 生理食塩液) である。

提供された薬剤は 100.0 ml の注射用生理食塩液と容量 100.0 ml の vial びんに入っている MK-0787 250 mg, MK-0791 250 mg あるいは MK-0787 500 mg, MK-0791 500 mg 含有の2種の vial が各5個宛の包装として提供された。薬剤の投与は 100.0 ml を 30 分間の点滴静注にておこなった。500 mg/500 mg 30 分間の点滴静注時の薬動学的定数は、MK-0787 C_{max} 40.10 μ g/ml, $t_{1/2}(\beta)$ 0.97 hr, 8時間までの尿中排泄率 76.14%, MK-0791 は C_{max} 32.71 μ g/ml, $t_{1/2}(\beta)$ 0.84 hr, 8時間までの尿中排泄率 60.60% である。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、MK-0787 が 0.8% (32 μ g/ml), MK-0791 は 68.4% (30 μ g/ml) である。

MK-0787/MK-0791 合剤の投与は 500 mg/500 mg (1:1) 含有の合剤を 100.0 ml の生理食塩水に溶解し、

30 分間に点滴静注し、1 日 2 回投与することを原則とした。

2. 対象症例

症例は 1984 年 2 月より 1985 年 2 月までの 1 年 1 か月間に、天使病院外科に入院、治療をおこなった患者のうち、比較的重症な症例を主とした 14 例の細菌感染症および外来症例のうち急性虫垂炎で受診し、種々の事情により手術を施行せずに治療を施行した 4 例に対して MK-0787/MK-0791 合剤による治療を試みた。年齢は 16 歳より 79 歳 (平均 44.61 ± 23.30)、男性 7 名、女性 11 名、体重 43 kg より 68 kg (平均 53.94 ± 6.02 kg) であった。疾患別では、血管内凝固症候群および多臓器不全症を伴った重症例を含む敗血症 4 例、消化管穿孔による汎発性腹膜炎を含む急性腹膜炎 5 例、急性胆嚢炎、胆管炎などの胆道系感染症 5 例、外来例である手術を施行せぬ急性虫垂炎 4 例であった。

MK-0787/MK-0791 合剤の投与は外来例は 1 日 1 回点滴静注により 500 mg/500 mg を投与し、入院症例は 500 mg/500 mg 1 日 2 回の点滴静注を原則とした。

病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とし、その MIC を日本化学療法学会標準法により測定した⁶⁾。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4 ~ 5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明のもの。

やや有効 (Fair): 6 ~ 7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor): 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により各症例についての検討をおこなって臨床効果の判定を施行した。

II. 検討成績

MK-0787/MK-0791 合剤の点滴静注による臨床効果および臨床検査所見の検討成績を Table 1 ~ Table 7 にしめた。以下疾患別に検討成績について述べることにする。

1. 敗血症

Table 1 および Table 7 の一部にこの結果をしめたが、MK-0787/MK-0791 合剤の幅広いしかも強力な抗

菌力を考えて、他剤では効果が得られないと考える重症例に主として使用した。使用効果は有効 1 例、やや有効 3 例にとどまったが、使用量の問題とともに重症例が原因と考えられ、かかる症例では 1 回 500 mg/500 mg では使用量が不足であったとも考えられる。

以下各症例について略記する。

症例 1 65 歳、男、体重 56 kg。

約 3 年前より糖尿病を指摘され、内服剤治療を受けていたが、昭和 58 年 11 月 1 日、幽門狭窄症を伴う進行胃癌にて胃切除を施行した。11 月 14 日、術後縫合不全による限局性腹膜炎を併発し、術後感染予防に使用していた CET 2g 1 日 2 回点滴静注を CTM 2g 1 日 2 回に変更したが効果がなく、11 月 21 日、右上腹部に切開を加えドレナージを施行し、CMX 2g 点滴静注および TOB 60mg 筋注 1 日 2 回の併用に変更した。一時症状は軽快したが 12 月 20 日頃より右結腸瘻を合併し、12 月 27 日より LMOX 2g、CFS 1g、1 日 2 回の点滴静注に変更し、一時症状は軽快せるも再発し、昭和 59 年 1 月 5 日、回腸瘻を造設するとともに CTX 2g 点滴静注、筋注による DKB 100mg 1 日 2 回投与に変更した。一時症状は軽快していたが、2 月 1 日より全身状態悪化し、出血傾向が現れ、ドレーンより血性の排膿が大量となり、FOY、デカロン等を併用せるも全身状態は改善せず、2 月 3 日より MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1 日 2 回の点滴静注に変更した。起炎菌として *E. coli* の大量および少量の *Enterococcus* を得た。*E. coli* は消失したが、*Enterococcus* は消失せず、また膿中に中等量の酵母が現れ、全身状態もあまり改善されず、MK-0787/MK-0791 合剤の投与は合計 7g にて中止し、やや有効と判定した。その後の抗生剤は LMOX 2g、1 日 3 回の点滴静注としたが、15 日後に患者は多発性臓器不全にて死亡した。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 2 50 歳、女、体重 58 kg。

急性肺炎および急性肝炎にて治療中、下血があり、注腸バリウムにて S 状結腸癌を発見され、昭和 59 年 2 月 27 日、外科に入院した。入院時、肝機能は軽快し正常化していたが、38°C に及ぶ発熱があり、CMZ 2g、1 日 2 回使用して解熱し 3 月 8 日手術を施行した。S 状結腸に手拳大の癌腫があり、穿孔し骨盤内に膿瘍を形成していた。S 状結腸切除後 EEA による器械吻合を施行したが、術後ドレーンよりの排膿が持続し、CMZ、DKB 併用にて解熱せず、出血傾向が現れ、動脈血培養は陰性であったが、敗血症、血管内凝固症候群と診断した。尿量も著明に減少し、血圧低下も認めたが、昇圧剤を併用するとともに、3 月 11 日より 2 日間、1 日 2 回の点

Table 1 Clinical effect of MK-0787/MK-0791 after intravenous drip infusion on septicemia

Case No., Age (yr), Sex and Body weight	Diagnosis	MK-0787/MK-0791		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml(μ g/ml), Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of MK-0787, Duration,	Total dose of MK-0787				
1. T.M., 65 M, 56 kg	Sepsis with disseminated intra-vascular coagulation due to pancreatitis and transverse colon fistula after gastrectomy, advanced gastric cancer and diabetes mellitus	500mg \times 1, 1 day 500mg \times 2, 6 days 500mg \times 1, 1 day 7.0g		<i>E. coli</i> 0.2 (#) \rightarrow (-) Eliminated <i>Enterococcus</i> (+) \rightarrow (+) Persisted Yeast (-) \rightarrow (+) Appearing after treatment	Fair	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effects of CMX 4g i.v.d., TOB 120mg i.m. for 34days, LMOX 4g, CFS 2g i.v.d. for 9days and CTX 4g i.v.d., DKB 200mg i.m. for 30days were recurred, after MK-0787/MK-0791 treated by LMOX 6g i.v.d. for 15days, patient was dead by multiple organ failure
2. M.K., 50 F, 58 kg	Sepsis with disseminated intra-vascular coagulation after perforative sigmoid cancer, acute hepatitis and renal failure	500mg \times 2, 2 days 500mg \times 4, 1 day 500mg \times 1, 1 day 4.5g		<i>E. coli</i> 0.1 (+) \rightarrow (+) Persisted <i>K. pneumoniae</i> 0.2 (#) \rightarrow (+) Decreased Yeast (#) \rightarrow (#) Persisted	Fair	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effects of CMZ 4g i.v.d. for 10days, DKB 200mg i.m. for 3days were poor, patient was dead by multiple organ failure
3. S.G., 35 M, 56 kg	Sepsis with bacteremia due to infected frontal wound	500mg \times 2, 6 days 6.0g		<i>S. aureus</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) Eliminated	Good	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CCL 1.5g p.o. for 6 days was poor, MK-0787/MK-0791 treatment was suspended to nausea and vomiting, LMOX 4g i.v.d. for 14days treated after MK-0787/MK-0791 chemotherapy, intravenous hyperalimentation treated after operation
4. S.S., 70 M, 48 kg	Sepsis after gastrectomy and sigmoidectomy due to gastric sigmoid double cancer, arterio-sclerosis with Parkinson's disease	500mg \times 2, 3 days 3.0g		No growth before and after MK-0787/MK-0791 treatment, Unknown	Fair	Nausea, vomiting on 3rd day	

点滴注により、MK-0787/MK-0791 合剤 1g/1g を投与した。起炎菌として *E. coli* および *K. pneumoniae* を膿より認め、本剤投与によっても、菌の減少は認めなかったが、全身状態が改善したので、3月13日、腹腔内洗浄を試みた。開腹時、吻合部の縫合不全を認め、大量の膿性腹水を認めた。洗浄液に MK-0787/MK-0791 合剤 1g/1g を溶解して使用し、さらに 500mg/500mg の点滴静注を2回使用したが、尿量が著明に減少し、無尿となり、人工腎による透析を併用したが、全身状態の改善はなく、3月14日死亡した。腎機能不全は、本剤の投与前より認められ、本剤によるものとは考えられないが、本剤投与後、一時的にせよ全身状態の改善が認められたので、臨床効果はやや有効と判定した。

症例 3 35歳、男、体重 56kg。

昭和 59年4月27日、前額部に切創を受け、放置していたが感染し、5月1日より悪寒、戦慄、発熱が現れ5月2日入院した。切創部膿および動脈血培養にて *S. aureus* が認められ、敗血症として5月2日より MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回の点滴静注を6日間施行した。3日後に解熱し、排膿も停止し菌も培養が陰性となり有効と判定した。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 4 70歳、男、体重 48kg。

2年前より動脈硬化症、パーキンソン氏病にて治療中、昭和 59年5月31日、胃およびS状結腸重複癌にて、胃切除、S状結腸切除を施行した。術後中心静脈高カロリー輸液を施行していたが、7月7日より発熱、悪寒戦慄が現れ、カテーテル挿入部より膿性排泄があり、敗血症と診断した。菌の培養は陰性で起炎菌は不明であったが、MK-0787/MK-0791 合剤1回 500mg/500mg 1日2回点滴静注にて投与した。2日目に解熱し、排膿もほぼ停止したが、3日目に点滴静注後嘔気、嘔吐が現れ、投与を中止した。本症例は心不全があるために、ジゴキシンを当日より投与しており、本剤による副作用とは断定し難い。投与後の菌培養も陰性で細菌学的効果は不明であるが、臨床効果はやや有効と判定したが、有効と判定してもよい症例と考えられる。本剤中止後 LMOX 2g、1日2回投与に変更し、中心静脈栄養カテーテルを抜去し、症状は治癒した。

2. 急性腹膜炎

Table 2 および Table 7 の一部にこの結果をしめしたが、限局性腹膜炎2例、汎発性腹膜炎3例の急性腹膜炎に MK-0787/MK-0791 合剤による治療を試みた。全例手術後でドレナージを併用しているが、原因は壊疽性虫垂炎、壊疽性穿孔性虫垂炎による限局性腹膜炎各1例、

穿孔性虫垂炎による汎発性腹膜炎1例、左鼠蹊ヘルニア嵌頓により腸管壊死を起した腸閉塞に合併せる汎発性腹膜炎、横行結腸癌による腸閉塞に合併せる汎発性腹膜炎各1例であった。MK-0787/MK-0791 合剤の投与は 500mg/500mg 1日2回の点滴静注により、投与期間は5～9日間であった。

起炎菌は全例より分離されたが2例は単独菌、2例は2種、1例は3種の複数菌感染であった。菌種別では *E. coli* 4株、*K. pneumoniae* 3株、*P. aeruginosa* 2株であった。MK-0787/MK-0791 に対する MIC は 10^6 cells/ml で *E. coli* 0.1～0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。細菌学的効果は *E. coli*、*K. pneumoniae* 各1株は減少、*P. aeruginosa* 1株は不変であったが他は全株消失を認めた。

臨床効果は著効3例、有効1例、やや有効1例であった。以下症例について略記する。

症例 5 64歳、女、体重 57kg。

昭和 59年3月3日より腹痛があり、次第に増強して3月6日入院、手術を施行した。虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎となり、大量の腹水が存在していた。虫垂切除後ペソローズドレーンによるドレナージを施行した。術後 LMOX 1日量 4g にて治療していたが、一時軽快せるも再び排膿増加、発熱があり、起炎菌として膿の培養により大量の *E. coli* と少量の *P. aeruginosa* を認めた。3月13日より MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回6日間施行した。2日にて解熱、膿培養にて菌も陰性となり、排膿も著明に減少し、著効と判定した。副作用はなく本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 6 79歳、男、体重 58kg。

25年前より左鼠蹊ヘルニアがあり、ヘルニアバンドにて固定していた。昭和 59年5月6日より左鼠蹊ヘルニアの嵌頓があり、嘔吐、腹痛があり、5月7日初診、嵌頓を徒手整復し、症状が軽快したが、腸閉塞および腹膜炎症状が現れ、5月9日開腹した。小腸壁の癒着、壊死を認め、大量の膿性腹水があり、汎発性腹膜炎を合併していた。小腸切除、ドレナージ施行後 MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回点滴静注を5日間施行し、3日で解熱、5日で排膿停止、有効と判定した。副作用および本剤による臨床検査値の異常を認めなかった。起炎菌は *E. coli* を認めたが、消失した。

症例 7 23歳、女、体重 52.5kg。

前日朝より腹痛があり、嘔吐を伴って救急病院にて CEZ 2g の静注を受けるも軽快せず、昭和 59年10月29日入院、手術を施行した。虫垂は先端にて穿孔し、膿性腹水が中等量にあり、限局性腹膜炎を合併してい

Table 2 Clinical effect of MK-0787/MK-0791 after intravenous drip infusion on acute peritonitis

Case No., Age (yr), Sex and Body weight	Diagnosis	MK-0787/MK-0791		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml(μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of MK-0787, Duration,	Total dose of MK-0787				
5. A.O., 64 F 57 kg	Acute panperitonitis due to gangrenous perforative appendicitis	500mg \times 2, 6 days	6.0g	<i>E. coli</i> 0.1 (#) \rightarrow (-) Eliminated <i>P. aeruginosa</i> 1.56 (+) \rightarrow (-) Eliminated	Excellent	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of LMOX 4g i.v.d. for 7days was recurrent, appendectomy with drainage
6. K.S., 79 M. 58 kg	Acute panperitonitis due to intestinal obstruction with incarceration of left inguinal hernia, necrosis of ileum	500mg \times 2, 5 days	5.0g	<i>E. coli</i> 0.2 (#) \rightarrow (-) Eliminated	Good	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CET 4g i.v.d. for 2days was poor, ileocolotomy with drainage
7. H.K., 23 F 52.5 kg	Acute localized peritonitis due to gangrenous perforative appendicitis	500mg \times 2, 5 days	5.0g	<i>E. coli</i> 0.1 (#) \rightarrow (-) Eliminated <i>K. pneumoniae</i> 0.2 (#) \rightarrow (-) Eliminated	Excellent	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CEZ 2g i.v.d. for 1day was poor, appendectomy with drainage
8. E.L., 19 F, 58 kg	Acute localized peritonitis due to gangrenous appendicitis	500mg \times 2, 6 days	6.0g	<i>K. pneumoniae</i> 0.2 (#) \rightarrow (-) Eliminated	Excellent	None	Appendectomy with drainage
9. Y.T., 61 M, 48 kg	Acute panperitonitis due to intestinal obstruction of transverse colon cancer and diabetes mellitus	500mg \times 2, 9 days	9.0g	<i>E. coli</i> 0.1 (#) \rightarrow (+) Decreased <i>K. pneumoniae</i> 0.2 (#) \rightarrow (+) Decreased <i>P. aeruginosa</i> 1.56 (#) \rightarrow (+) Persisted	Fair	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of LMOX 4g i.v.d. for 9days was recurrent, patient was dead by multiple organ failure after 1day of MK-0787/MK- 0791 treatment, colostomy with drainage

Table 3 Clinical effect of MK-0787/MK-0791 after intravenous drip infusion on not operated acute appendicitis

Case No., Age (yr), Sex and Body weight	Diagnosis	MK-0787/MK-0791		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml), Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of MK-0787, Duration.	Total dose of MK-0787				
10. 16 F. 43 kg	Acute appendicitis	500mg \times 1. 3 days	1.5 g	Not tested. Unknown	Good	None	Outpatient, not operated
11. 20 F. 48 kg	Acute appendicitis	500mg \times 1. 3 days	1.5 g	Not tested. Unknown	Good	None	Outpatient, not operated
12. 17 F. 49 kg	Acute appendicitis	500mg \times 1. 4 days	2.0 g	Not tested. Unknown	Good	None	Outpatient, not operated
13. 16 F. 48.5 kg	Acute appendicitis	500mg \times 1. 3 days	1.5 g	Not tested. Unknown	Good	None	Outpatient, not operated

た。虫垂切除後ペンローズドレーンによりドレナージを施行した。膿性腹水の培養により大量の *E. coli* および *K. pneumoniae* を得た。術後 MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回点滴静注を5日間施行した。3日にて症状軽快、菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 8 19歳、女、体重 58kg。

前夜より腹痛があり、嘔気を伴って昭和 59 年 11 月 27 日入院、手術を施行した。虫垂は壊疽性となり、限局性腹膜炎を合併しており、虫垂切除、ドレナージを施行した。起炎菌として *K. pneumoniae* を得た。術後 MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回点滴静注を6日間施行した。3日にて症状軽快、菌培養陰性となり著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 9 61歳、男、体重 48kg。

入院前日より腹痛、嘔吐があり、腸閉塞症として昭和 59 年 12 月 1 日内科に入院した。全身状態が悪化し、12 月 2 日緊急手術を施行した。左結腸曲の瘻にて腸閉塞を合併し、全身状態不良のため右横行結腸部にて人工肛門を造設し、LMOX 2g、1日2回の点滴静注により治療をおこなった。12 月 11 日腹腔内膿瘍を形成、汎発性腹膜炎となり、再開腹し、腹腔内洗浄、ドレナージを施行した。膿性腹水より起炎菌として *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の3種を分離した。術後 MK-0787/MK-0791 合剤 500mg/500mg 1日2回の点滴静注を施行したが、4日後一時解熱し、排膿も減少せるも

再び増加し、菌培養にて *E. coli*, *K. pneumoniae* は減少したが、*P. aeruginosa* は不変であり、やや有効と判定した。副作用および本剤によると考えられる臨床検査値の異常は認めなかったが、患者は多発性臓器不全のため 12 月 20 日死亡した。

3. 急性虫垂炎

急性虫垂炎は、現在でも一般外科において最も手術例の多い疾患であるが、抗生剤の進歩、発達、普及した今日、とくに第三世代の cephem 剤等の低い MIC を有する抗生剤の投与によって、早期あるいは軽症の急性虫垂炎は治癒することも稀ではない。Table 3 にしめた 4 例の症例は、白血球増多は比較的軽度であったが、臨床症状は著明で急性虫垂炎と診断し、手術をすすめたが、患者の都合により手術を施行しなかった症例である。

MK-0787/MK-0791 合剤の投与は、外来例であるために 1日1回 500mg/500mg の点滴静注を3~4日間施行した。起炎菌の検討は検索不能であり細菌学的効果も不明であった。臨床効果は全例 3 日以内に症状が軽快し有効と判定した。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。Table 7 の一部に MK-0787/MK-0791 合剤投与前後の臨床検査値の検索結果をしめたが、外来例のためもあり入院例よりも検査項目が不十分となった。

4. 胆道系感染症

Table 4 にしめた症例 14~18 の 5 例は、いずれも右上腹部痛にて他院を受診し、超音波診断等にて胆石が発見され、手術的治療をすすめられて受診した患者であ

Table 4 Clinical effect of MK-0787/MK-0791 after intravenous drip infusion on biliary tract infectious diseases

Case No., Age (yr), Sex and Body weight	Diagnosis	MK-0787/MK-0791		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml), Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of MK-0787, Duration.	Total dose of MK-0787				
14. 75 F. 51.5kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecysto-choledocholithi- asis and choledochus cancer	500mg \times 2, 4 days 500mg \times 1, 4 days 6.0 g		<i>E. coli</i> 0.1 (ERCP bile) (+) \rightarrow (-) Eliminated	Good	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CPZ 2g i.v.d. for 12days was recurred, cholecystectomy, choledocho-duodenostomy
15. 71 M. 68 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecysto-choledocholithi- asis	500mg \times 1, 7 days 3.5 g		<i>K. pneumoniae</i> 0.2 (ERCP bile) (+) \rightarrow (-) Eliminated	Good	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CTM 4g i.v.d. for 8days was recurred, cholecystectomy, T-tube choledochal drainage
16. 36 F. 57.5 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	500mg \times 1, 4 days 2.0 g		Not tested before MK-0787/MK-0791 treatment, gallbladder bile no growth, Unknown	Good	None	Cholecystectomy
17. 29 F. 53 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecysto-choledocholithi- asis	500mg \times 1, 6 days 3.0 g		<i>E. coli</i> 0.1 (ERCP bile) (+) \rightarrow (-) Eliminated	Excellent	None	Before MK-0787/MK-0791 treatment, effect of CTM 2g i.v.d. for 6days was recurred, cholecystectomy, T-tube choledochal drainage
18. 57 M. 61 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	500mg \times 1, 4 days 2.0 g		Not tested before MK-0787/MK-0791 treatment, gallbladder bile no growth, Unknown	Good	None	Before MK-0787 MK-0791 treatment, effect of CCL 1.5g p.o. for 14days was recurred cholecystectomy

る。2例は胆嚢内結石のみであったが、3例は総胆管にも結石を有しており、さらに症例14は、経十二指腸胆管造影(ERCP)により、総胆管の結石と狭窄が認められ、手術に際して総胆管癌が確認された症例であった。ERCPを施行した3例では、胆汁の培養により起炎菌として*E. coli* または*K. pneumoniae*を少量得たが、全例においてMK-0787/MK-0791治療後に施行した手術時の胆嚢および総胆管内胆汁の培養は陰性であって、起炎菌の判明した症例の細菌学的効果は消失を認めた。MK-0787/MK-0791の投与は500mg/500mgの点滴静注にて施行し、症例14は1日2回、4日間投与後1日1回に減量し、他は1日1回、4~7日間の投与を施行した。臨床効果は、著効1例、有効4例で、全例有効以上の成績であった。

以下各症例について略記する。

症例14 75歳、女、体重51.5kg。

20年前、腸閉塞症手術を受け、右腎の先天性萎縮を指摘されている。昭和59年8月15日、右上腹部痛があり、胆石を指摘されたが放置していた。10月17日、右上腹痛のため内科に入院、発熱、圧痛、筋性防禦著明のためCPZ 2gの点滴静注治療を12日間受け、一時軽快したが再発し、10月29日、外科に転科する。CPZは無効と考え、MK-0787/MK-0791 500mg/500mg 1

日2回の点滴静注に変更する。同日ERCPを施行し、総胆管内結石および総胆管膵頭部附近の狭窄を認め、胆汁の培養により少量の*E. coli*を得た。MK-0787/MK-0791に変更後3日にて症状は著明に改善したので有効と判定し、5日目より500mg/500mg 1日1回に変更した。11月6日、手術を施行したが、総胆管に腫瘍を認め、周辺のリンパ腺に転移を認めたので、切除を断念し、胆嚢摘出後総胆管十二指腸吻合を施行した。手術時の胆汁の培養は陰性で菌の消失を認めた。術後はCMX 2g、1日2回にて治療を施行し、抗癌剤治療を併用して退院した。

症例15 71歳、男、体重68kg。

昭和59年11月初旬、黄疸および上腹部痛が現れ、肝炎として治療を受けたが、黄疸消失後胆石を発見され、11月27日、内科に入院した。発熱、筋性防禦著明のためCTM 2g、1日2回の点滴静注を受け、一時軽快したが再発して、12月5日転科した。MK-0787/MK-0791 500mg/500mg 1日1回の点滴静注を7日間施行し、3日にて症状は消失し、有効と判定した。11月29日、ERCPを施行し、総胆管結石を確認するとともに胆汁の培養により少量の*K. pneumoniae*を得た。12月13日、胆嚢摘出、総胆管T-tubeドレナージを施行したが、手術時の胆汁培養は陰性で起炎菌の消失を認めた。

術後は CMX による治療をおこなった。

症例 16 36 歳, 女, 体重 57.5 kg。

昭和 59 年 12 月中旬より右上腹部痛があり, 内科医院にて胆石を発見される。手術をすすめられて, 受診し, 昭和 60 年 1 月 7 日入院, 軽度の圧痛および筋性防禦があり, MK-0787/MK-0791 合剤 500 mg/500 mg 1 日 1 回点滴静注を 4 日間施行, 2 日にて症状は軽快し, 有効と判定した。1 月 10 日, 胆嚢摘出術を施行し, 術後は CTM 2 g, 1 日 2 回の点滴静注にて治療した。術中の胆汁培養は陰性で中等量の白血球を認めた。

症例 17 29 歳, 女, 体重 53 kg。

昭和 60 年 1 月初旬より, 時折右上腹部痛があり, 内科医院にて胆石を発見されて受診, 1 月 23 日入院, CTM 2 g 点滴静注 6 日間施行により, 圧痛, 筋性防禦は一時軽快せるも再発し, 1 月 29 日より 6 日間 MK-0787/MK-0791 合剤 500 mg/500 mg 1 日 1 回の点滴静注を施行した。1 月 28 日の ERCP により, 総胆管結石が確認されたが, 胆汁の培養によって少量の *E. coli* が認められた。本合剤投与直前の発熱, 筋性防禦, 圧痛は著明であったが, 治療後 3 日にて症状は消失し, 著効と判定した。2 月 4 日, 手術を施行したが, 胆嚢摘出後, T-tube による総胆管ドレナージを施行した。術中採取した胆嚢, 総胆管胆汁の培養は陰性であったが, 中等量の胆汁中白血球を認めた。術後は CMX 2 g 1 日 2 回の点滴静注にて治療した。

症例 18 57 歳, 男, 体重 61 kg。

昭和 59 年 12 月頃より, 右上腹部痛が現れ, 昭和 60 年 1 月 10 日, 疼痛が強くなり受診し, 胆石を発見され, 急性胆嚢炎として CCL 1.5 g 内服を 14 日間受け, 一時軽快していた。2 月 4 日, 腹痛, 筋性防禦が現れて入院, MK-0787/MK-0791 合剤 500 mg/500 mg 1 日 1 回の点滴静注 4 日間施行した。2 日にて症状は軽快し, 有効と判定した。2 月 7 日, 手術を施行し, 胆嚢摘出術をおこなったが, 術中の胆嚢胆汁の培養は陰性であったが, 中等量の胆汁内白血球を認めた。術後は CTM 4 g 点滴静注治療を施行した。

以上 5 例の胆道系感染症に対して MK-0787/MK-0791 合剤による治療をおこなったが, アレルギーその他の特記すべき副作用はなく, また MK-0787/MK-0791 合剤による考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。

5. 症例のまとめ

MK-0787/MK-0791 合剤の点滴静注による臨床成績をまとめて Table 5 にしめた。MK-0787/MK-0791 合剤 1 回の使用量は全例 500 mg/500 mg であるが, 症例により 1 日使用量は 500 mg/500 mg から 2 g/2 g に

および, 疾患の軽症～重症程度により差があった。臨床効果は使用量と必ずしも一致せず, 1 日 1 回 500 mg/500 mg にても著効をしめす症例もあり, 1 日 4 回投与 (2 回は洗浄) でもやや有効にとどまった症例もあった。また急性虫垂炎は外来例であるため 1 日 1 回の投与を施行した。投与期間は, 外来例は 3～4 日間, 入院例は 4～9 日間であった。

18 例の臨床効果は著効 4 例, 有効 10 例, やや有効 4 例, 無効例はなく, 有効以上 77.8% である。症例中には重症例も含まれており, 本剤の有用性が認められたものと考えられる。

副作用として, 症例 4 において, 点滴開始後 3 日目に嘔気・嘔吐が現れ, 本剤の投与を中止することにより消失したが, この症例は心不全を合併しているためにジギタリス製剤を内服しており, 本剤投与が原因と断定は出来ないが, 他の全例においてアレルギー, 循環器, 消化器等の副作用は認められず, また Table 7 にしめすごとく, 本剤投与前後の臨床検査値において本剤によると思われる異常値は認められなかった。

Table 6 に臨床効果と分離された起炎菌の関連をしめたが, 単数菌感染は良好な臨床効果を認めたが, 複数菌感染においては効果が不十分で, 投与量の増量が検討される必要もあると考えられる。

III. 考 察

細菌性感染症に対する理想的な抗生剤は, グラム陽性菌より陰性菌, さらに嫌気性菌等の病原性細菌群に対し, 幅広い抗菌力を有するとともに, 他剤に対する耐性菌にも抗菌力をもち, しかも少量で有効性を発揮する低い MIC を保持する他に, アレルギーその他の副作用がなく, 肝, 腎機能等に影響の少ない安全性の高い薬剤であるといえる。

米国メルク社研究所にて開発された imipenem (MK-0787) は *in vitro* における抗菌力において, 極めて幅広い病原菌に対し低い MIC を有する抗生剤で, しかも β -lactam 系抗生剤耐性菌の産生する β -lactamase によって分解されず, しかも同時に β -lactamase 阻害活性を有している理想的な抗生剤である。しかし, 一方軽度ながら *in vivo* においては腎毒性を有し, 人体内においては, 腎の近位尿細管上皮細胞の刷子縁より産生される dehydropeptidase-I (DHP-I) によって不活性化される欠点を有している。

この MK-0787 不活性化酵素を選択的, 可逆的に阻害し, MK-0787 の分解を抑え, 腎毒性を防禦し安全性を高める目的で, 酵素特異的阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) がメルク社より開発された。MK-0791 は抗菌力はなく低毒性であるが, MK-0787 と MK-0791

Table 5 Summary of clinical effects after MK-0787/MK-0791 administration and correlation of clinical effects and daily dose

Diagnosis, daily dose*	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Septicemia						
1g(0.5g×2)	(2)	0	1	1	0	50.0
0.5g(0.5×1)→1g(0.5×2)→0.5g(0.5×1)	(1)	0	0	1	0	0.0
1g(0.5×2)→2g(0.5×4)→0.5g(0.5×1)	(1)	0	0	1	0	0.0
Subtotal	4	0	1	3	0	25.0%
Acute peritonitis						
Localized peritonitis	(2)	2	0	0	0	100.0
1g(0.5g×2)						
Diffuse peritonitis	(3)	1	1	1	0	66.7
1g(0.5g×2)						
Subtotal	5	3	1	1	0	80.0%
Acute appendicitis						
0.5g(0.5g×1)	4	0	4	0	0	100.0%
(outpatients, not operated)						
Biliary tract infection						
Cholecystitis (Cholelithiasis)						
0.5g (0.5g×1)	(2)	0	2	0	0	100.0
Cholecystitis, cholangitis with cholecysto-choledocholithiasis						
0.5g(0.5g×1)	(2)	1	1	0	0	100.0
1g(0.5×2)→0.5g(0.5×1)	(1)	0	1	0	0	100.0
Subtotal	5	1	4	0	0	100.0%
Total	18	4	10	4	0	77.8%

* Daily dose of MK-0787

Table 6 Correlation of clinical effects and isolated organisms after administration

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
1. Single infection					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	3	1	2	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	1	0	0
2. Mixed infection					
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	0
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	1	0
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> +Yeast	1	0	0	1	0
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i> +Yeast	1	0	0	1	0
No growth or not tested cases	7	0	6	1	0
Total	18	4	10	4	0

Total no. of strains were 19 strains

Table 7 Laboratory findings before and after MK 0787/MK 0791 intravenous drip infusion to infectious diseases

Case	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht (%)		WBC		S GOT		S-GPT		Al-phos		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. TM, 65 M,	434	364	14.1	11.5	39.0	33.5	8,400	7,700	25	34	42	83	13.0	13.2	21.7	17.6
2. MK, 50 F,	475	540	14.3	16.6	42.5	52.0	13,700	33,100	18	16	6	8	5.5	7.8	8.6	24.9
3. SG, 35 M,	443	427	14.1	13.8	40.0	41.0	16,600	10,900	443	25	359	20	26.9	9.6	25.5	15.1
4. SS, 70 M,	373	379	11.6	11.6	35.0	35.0	17,700	5,800	17	15	15	10	6.0	5.1	17.5	11.6
5. AO, 64 F,	475	465	14.5	13.8	40.5	39.5	12,300	5,300	35	25	40	20	10.5	8.7	15.3	9.6
6. KS, 79 M,	529	492	17.3	16.1	49.0	45.5	9,200	9,100	20	16	12	15	7.7	5.2	28.5	41.1
7. HK, 23 F,	449	435	13.4	13.1	42.0	37.5	19,300	4,200	28	25	18	10	3.9	5.3	18.5	11.3
8. EI, 19 F,	435	440	14.3	14.1	41.0	39.0	10,000	4,400	28	18	15	10	5.5	6.1	18.7	10.1
9. YT, 61 M,	325	305	11.0	10.8	32.0	33.5	22,500	15,800	55	50	88	75	10.8	9.6	25.5	20.5
10. MH, 16 F,	455	444	13.5	13.6	41.0	39.5	10,500	4,500	20	25	10	15	5.5	6.5	10.5	9.8
11. YA, 20 F,	478	453	14.1	13.7	42.5	39.0	13,000	4,000	15	15	9	10	6.5	5.8	15.3	9.6
12. MY, 17 F,	455	453	14.3	14.6	39.5	38.0	8,500	4,000	15	20	20	15	6.3	5.7	9.8	11.3
13. KS, 16 F,	467	455	14.7	14.5	42.0	39.5	8,600	4,100	18	15	10	12	5.3	5.8	11.0	9.7
14. AA, 75 F,	435	440	11.5	13.0	37.5	36.5	8,900	6,800	41	30	78	40	10.5	8.7	11.3	10.6
15. SO, 71 M,	463	473	14.1	14.0	40.0	38.5	8,900	4,500	40	25	30	15	12.1	12.1	15.8	10.8
16. EM, 36 F,	461	448	14.1	13.6	38.5	37.0	7,600	5,000	30	25	21	10	5.3	4.8	11.3	15.1
17. EY, 29 F,	457	441	14.3	13.9	40.0	38.5	8,500	4,000	45	30	55	18	10.3	9.5	15.1	11.3
18. NH, 57 M,	476	480	15.1	14.9	42.5	40.5	7,600	4,300	25	28	15	20	6.6	5.3	10.3	11.5

を1:1に配合した合剤が、MK-0787/MK-0791合剤である。本剤はMK-0787およびMK-0791、250または500mgをそれぞれ含有している100ml容量のvial剤で100mlの生理食塩液にて溶解し、約30分にて点滴静注する薬剤である。

本剤の抗菌力は、ヒト病原由来の臨床分離株において、 10^6 cells/mlで*S. aureus*は0.1 μ g/mlにて80%以上が発育を阻止され、cephem系抗生剤が効果をしめさない*S. faecalis*においても80% MICは1.56 μ g/mlであり、*S. epidermidis*は0.1 μ g/mlである。グラム陰性桿菌群においては、*E. coli*で0.2 μ g/ml、*K. pneumoniae* 0.39 μ g/ml、*C. freundii* 0.39 μ g/ml、*H. influenzae* 0.78 μ g/ml、*P. mirabilis*、*S. marcescens*、Indole陽性*Proteus*などでも3.13 μ g/ml以下をしめす。とくに*P. aeruginosa*に対して、3.13 μ g/mlのMICをしめすことは有用性が期待されるといえる。また、他のcephem剤耐性の*S. aureus*に対して0.1 μ g/ml以下で発育を阻止し、GM、SBPC、CFS耐性*P. aeruginosa*に対して6.25 μ g/mlにて発育をすべて阻止することは、本剤の優れた特長であるといえる。また本剤は、*P. maltophilia*産生の染色体性 β -lactamaseによってわずかに加水分解されるのみで、他の菌種の産生する β -lactamaseを低濃度で活性阻害するとされている。嫌気性菌に対しても、*B. fragilis* 0.78 μ g/ml、*C. difficile* 6.25 μ g/mlを80% MIC しめしている⁴⁾⁵⁾。

一方、抗生剤の有用性を検討するに当たって、感染病巣への抗生剤移行、およびその動態を検索することは極めて有用であるといえる。著者らは、各種抗生剤について、手術に際して、術前または術中に抗生剤を投与し、術中に採取した各種体液、組織内の抗生剤濃度を検索して来た⁷⁾¹⁰⁾。MK-0787/MK-0791合剤についても、検討を計画したが、本剤は常温ないしは -20°C 程度の低温保存では、検体内の薬剤安定性が不良であり、測定を断念せざるを得なかった。しかし、新薬シンポジウムの資料によると、T-tubeドレナージ時の胆汁中移行は、500mg/500mg点滴静注後1~5時間でピークに達し、0.44~9.0 μ g/mlのピーク値をしめし、その後の減少はゆるやかであり、手術時の胆嚢壁への移行は500mg/500mg点滴静注後約2.5時間で 1.82 ± 0.60 μ g/gと報告されている。腹腔内滲出液および骨盤死腔液への移行もほぼ胆汁と同程度である。これらの数値は、他のcephem系抗生剤に比して必ずしも良好とはいえないが、本剤のMICより考えて、有効性を期待出来る量であるということがいえる⁴⁾⁵⁾。

今回のMK-0787/MK-0791合剤の点滴静注による感染症の治療結果に対して若干の考察を加えることとす

る。

1回の投与量は、今回の検索では500mg/500mg投与としたが、敗血症などの重症例では、1回投与量の増量あるいは投与回数が増加が必要であると考えられる。本剤のMICは前述のごとく低く、しかも大部分の菌でMICと最小殺菌濃度(MBC)との差が殆んどないか、少ない薬剤であるが、若干の菌*P. vulgaris*、*P. mirabilis*などでは1管、*S. marcescens*では数管の差異があり、しかも組織への移行が比較的少量であって、腎機能その他に対する安全性も良好な薬剤である。敗血症の臨床効果が、有効以上25%であったが、増量により有効性の向上が期待出来ると考えられる。一方、感染予防等に使用する際には、症例にもよるが、1回250mg/250mgの投与でも有効性が期待出来ると考えられる。

投与時間は500mg/500mgを100mlの生理食塩液に溶解して30分にて点滴静注したが、症例によっては、点滴静注時間を速めると、悪心を訴える傾向を認めた。点滴速度を遅くすると自然に軽快したので、本剤投与においては、点滴速度は100mlを30分以上かけて点滴することが望ましいといえよう。

1日の投与回数は、外来例は1日1回、胆道系感染症も大部分が1日1回投与であったが、良好な成績を認めた。投与回数は1日2回を原則とすべきであろうが、症状によっては1回投与でも有効性があることを認めた。

疾患別に対する本剤の治療結果について検討を加えると、敗血症の4例は1例を除いて、血管内凝固症候群等を伴った重症例であり、治療後多臓器不全で2例が死亡しており、治験患者として不適當であったとも考えられる。

急性腹膜炎の5例では、1例を除いて有効以上の成績を認め、全例術後の症例であるが、腹腔内ドレナージが施行されており、起炎菌も種々の細菌による複数菌感染症の多い疾患であるために本剤のもっとも有用な適応疾患の一つであるといえる。

急性虫垂炎は今日、入院し虫垂切除手術を施行するのが原則であるが、糞石等によって虫垂内腔が閉塞していない症例では、抗生剤投与によって治癒することもあり得る。しかし、この際起炎菌は不明であり、各種の複数菌さらには嫌気性菌も加わっていることが多いので、本剤のごとく広範囲のスペクトラムを有する薬剤が望ましいといえる。種々の事情により、手術が困難なこともあるので、症例によっては試みることも有用であるといえよう。今回の4例は、全例外来で治療し、治癒せしめ得た。

胆道系感染症は、現在本邦において増加している疾患の一つである。MK-0787/MK-0791合剤の胆汁への移

行は、他の cephem 剤等に比して良好とはいえないが、5例に使用して全例有効以上の成績を認めた。とくに胆嚢炎のみならず、胆管炎を合併した症例でも有効であったことは、本剤の有用性を認めたものといえよう。今回の症例は全例胆石を合併しており、閉塞性胆管炎を合併した重症例はなかったが、全例において、ほぼ1日1回の点滴静注で有用性を認め得た。

副作用として、1例で点滴終了後に嘔気・嘔吐を認め、投与を中止したが、この例は心不全を合併していたためにジギタリス剤を内服しており、本剤によるものとは断定し難い。他の症例では特記すべき副作用は認められず、また本剤投与後に本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。とくに症例3、9のごとく、投与前の肝機能の低下していた症例でも安全に投与可能であった。

以上の結果により、MK-0787/MK-0791 合剤は、外科領域における感染症に使用して、極めて有用な薬剤の一つであるといえる。

文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向 (清水喜八郎)。3~13, ライフ・サイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田基五郎: β -ラクタム系抗生物質の化学療法。 β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討 (横田 健)。3~22, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田基五郎: これからの抗生物質の使い方 (日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識——適切な化学療法を行なうための基礎的背景—— (五島嗟智子)。17~30, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) MK-0787/MK-0791 概要。日本メルク萬有株式会社, 鳥居薬品株式会社, 1983
- 5) 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
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 7) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。 *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
- 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 1): 81~88, 1980
- 9) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。 *Chemotherapy* 29 (Suppl. 1): 225~239, 1981
- 10) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 31 (Suppl. 1): 169~179, 1983
- 11) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 斉藤美知子, 戸次英一: Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 379~391, 1984
- 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 斉藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: MT-141 のヒト組織内濃度について。 *Chemotherapy* 32 (Suppl. 5): 87~98, 1984
- 13) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 戸次英一, 辻崎正幸, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一: Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 32 (Suppl. 7): 463~480, 1984
- 14) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 斉藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: AC-1370 の基礎的・臨床的研究—臨床効果と組織内濃度について— *Chemotherapy* 32 (Suppl. 9): 478~492, 1984
- 15) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Proceedings of the 13th ICC, PS 4.1/6-14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna).
- 16) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proceedings of the 13th ICC, PS 4.2/10-22, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna).

CLINICAL INVESTIGATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN SURGICAL INFECTIONS

YOSHIMI NAKANISHI and MASANORI YOSHIMOTO

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital,

(Franciscan Missionaries of Mary)

Sapporo, Japan

Imipenem (MK-0787), is resistant to β -lactamase, has a low MIC and a broad spectrum of activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria including *Bacteroides fragilis* and *Pseudomonas aeruginosa*, however, it is hydrolyzed by a renal dehydropeptidase. Cilastatin sodium (MK-0791) is an inhibitor of this enzyme. The combination of MK-0787/MK-0791 was administered by intravenous drip infusion in a dose of 500 mg/500 mg once or twice a day for 3 to 9 days to patients with surgical infections. These included 4 patients with septicemia, 5 with acute localized or diffuse peritonitis, 4 outpatients with appendicitis who were not operated and 5 with acute or subacute cholecystitis, cholangitis with cholelithiasis.

Clinical efficacy was excellent in 4 patients, good in 10, fair in 4 and poor in none (an efficacy rate of 77.8%). Clinical adverse effects were limited to nausea and vomiting in one patient.

Therefore, MK-0787/MK-0791 may be a useful drug for the treatment of surgical infections.