

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

平山 隆・小島 誠一・高橋 直典・菊地 金男

国立仙台病院外科

新しいカルバペネム系抗生物質である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について、外科的感染症における臨床的検討を行ったので報告する。

対象は当科に入院した急性腹膜炎 4 例、胆管炎 2 例、術後腹腔内膿瘍 3 例、敗血症 2 例、創感染 2 例、術後骨盤内膿瘍 2 例、術後尿路感染 2 例、術後肺炎 1 例、肝膿瘍 2 例、および術後肺膿瘍 1 例の計 21 例である。年齢は 23~88 歳までで、男性 11 例、女性 10 例である。

投与方法は 1 回 250 mg/250 mg~500 mg/500 mg, 1 日 2 回, 3~7 日間点滴静注した。

細菌学的検討を行い得たのは 15 例で、検出菌はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌など多種類であるが、このうち主な分離菌についてみると *E. coli* は 3 株中 1 株, *P. aeruginosa* は 2 株中 2 株, *B. fragilis* は 2 株中 1 株に菌の消失をみた。

臨床成績についてみると、著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階評価を行い、有効 15 例, やや有効 1 例, 無効 5 例で、有効率は 71% であった。

副作用は自覚的なものは 1 例も認められなかった。1 例に GOT, GPT, Al-P の軽度上昇がみられた。

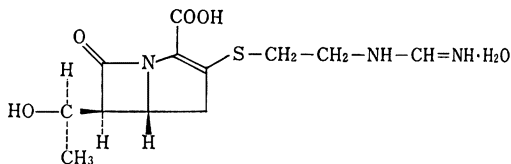
Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社において開発された新規のカルバペネム系の抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示す構造を有し、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対して強い抗菌力を有し、とくに GM 耐性の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は強く、CFS および CPZ をしのぐといわれている¹⁾。また従来のセフェム系抗生物質が無効であった *S. faecalis* のみならず *B. fragilis* を含む各種の嫌気性菌に対しても、CLDM より強い抗菌力を有している。さらに各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対して阻害活性を示し、きわめて安定である。しかしながら、本剤は腎尿管上皮の renal dipeptidase で分解され、動物実験で CER より弱い、腎毒性を示す欠点のあることが報告された。その欠点を除去する目的で、それ自身抗菌活性はないものの renal dipeptidase を選択的、可逆的に阻害する cilastatin sodium (MK-0791) が開発され、これに MK-0787 を併用投与することにより、MK-0787 の尿中回収率を改善し、腎毒性をも軽減することが認められた²⁾。

著者らは、今回、外科的感染症に対して、MK-0787/MK-0791 を使用し、その有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象患者は昭和 59 年 1 月~59 年 11 月までの間に国立仙台病院外科に入院した外科的感染症 21 例で、いずれも基礎疾患を有する 23 歳~88 歳までの成人、男性

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

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

Molecular weight: 317.36

11 例, 女性 10 例である。

基礎疾患は、食道癌 2 例、胃癌 3 例、胆道癌 3 例、直腸癌 6 例と悪性疾患を基礎に持つ症例が 21 例中 14 例 (67%) を占めた。その他は外傷性小腸破裂 3 例、十二指腸穿孔および虫垂穿孔が 2 例ずつであった。

対象となった感染症の内訳は、急性腹膜炎 4 例、胆管炎 2 例、術後腹腔内膿瘍 3 例、敗血症 2 例、創感染 2 例、術後骨盤内膿瘍 2 例、術後尿路感染 2 例、術後肺炎 1 例、肝膿瘍 2 例および術後肺膿瘍 1 例の計 21 例である。

投与方法は MK-0787/MK-0791 を 1 回 250 mg/250 mg~500 mg/500 mg 1 日 2 回, 3~7 日間点滴静注にて投与し、総投与量は 2/2~7/7 g であった。その間、他の抗生物質の併用は行わなかった。

臨床効果の判定は、起炎菌の消長および自・他覚的所見の改善、さらに臨床検査値の改善を勘案して、総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けて判定した。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage of MK-0787/MK-0791 (mg×times×days)	Isolated organisms	Clinical effect
1	67	M	Acute peritonitis	Rupture of small intestine Renal insufficiency	500/500×2×5	<i>S. salivarius</i>	Good
2	38	F	Sepsis	Gastric ca.	500/500×2×5	(-)	Good
3	50	M	Postoperative intraperitoneal abscess	Acute peritonitis (Rupture of small intestine)	500/500×2×7	<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>C. freundii</i>	Good
4	45	M	Wound infection	Rectal ca.	500/500×2×5	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good
5	23	M	Acute peritonitis	Perforated duodenal ulcer	500/500×2×5	(-)	Good
6	52	F	Wound infection	Rectal ca.	250/250×2×4	(-)	Good
7	45	F	Liver abscess	Acute peritonitis (Appendicitis perforativa)	250/250×2×5	<i>E. coli</i>	Good
8	24	M	Acute peritonitis	Appendicitis perforativa	250/250×2×5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good
9	50	M	Postoperative Pneumonia	Acute peritonitis (Rupture of small intestine)	500/500×2×6	<i>S. marcescens</i>	Good
10	68	F	Postoperative intrapelvic abscess	Rectal ca.	500/500×2×5	<i>P.morganii</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good
11	44	F	U.T.I.	Rectal ca.	500/500×2×5	<i>P. mirabilis</i>	Poor
12	60	F	Cholangitis	Choledochal ca.	500/500×2×5	<i>S. liquefaciens</i>	Poor
13	88	M	Postoperative intrapelvic abscess	Rectal ca.	500/500×2×5	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. putrefaciens</i> <i>B. fragilis</i>	Poor
14	62	M	Postoperative intraperitoneal abscess	Gastric ca.	500/500×2×3	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	Good
15	61	F	Cholangitis	Choledochal ca.	500/500×2×5	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	Good
16	71	M	U.T.I.	Gastric ca.	500/500×2×5	<i>S. marcescens</i>	Poor
17	51	F	Liver abscess	Choledochal ca.	500/500×2×5	Unknown	Poor
18	25	F	Sepsis	Rectal ca.	500/500×2×5	Unknown	Fair
19	26	M	Acute peritonitis	Perforated duodenal ulcer	500/500×2×5	(-)	Good
20	64	M	Postoperative pulmonary abscess	Esophageal ca.	500/500×2×5	<i>S. milleri</i>	Good
21	65	F	Postoperative intraperitoneal abscess	Esophageal ca.	500/500×2×5	<i>S. epidermidis</i>	Good

Table 2 Clinical effect of MK-0787/MK-0791 classified by underlying disease

Underlying disease	Case	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	
Rectal ca.	6	3	1	2	50
Gastric ca.	3	2		1	67
Choledochal ca.	3	1		2	33
Esophageal ca.	2	2			100
Total	14	8	1	5	57
Rupture of small intestine	3	3			100
Perforated duodenal ulcer	2	2			100
Appendicitis perforativa	2	2			100
Total	7	7			100

II. 成 績

21 例の感染症を要約して Table 1 に示した。感染症 21 例に対する MK-0787/MK-0791 の効果は、有効 15 例、やや有効 1 例、無効 5 例で、有効率は 71% であった。

基礎疾患別の臨床効果を Table 2 に示した。基礎に悪性腫瘍を有する群の有効率は 14 例中 8 例 (57%) で、悪性腫瘍のない群の有効率 7 例中 7 例 (100%) に比較して、明らかに成績は不良であった。とくに胆道癌に合併した胆管炎に対する効果は、極めて不良であった。疾患別の臨床効果を Table 3 に示した。急性腹膜炎、術後腹腔内膿瘍、創感染は 100% の有効率を示したが、一方、術後尿路感染症の成績は不良であった。

細菌学的検討を行い得たのは 15 例で、検出菌は 26 株であった。これらの検出菌に対する MK-0787 の MIC と他の抗生剤の MIC とを比較し、細菌学的効果を検討した (Table 4)。

検出菌はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌など多種類であるが、MK-0787 の MIC はすべて 3.13 以下に分布し、とくに *S. faecalis* の 3 株に対しては他剤に比べ、極めて優れた抗菌力を示し、そのうちの 1 株は消失した。その他の主な分離菌の推移をみると、*E. coli* の 3 株中 1 株、*P. aeruginosa* の 2 株中 1 株は消失、1 株に菌交代がみられた。また嫌気性菌の *B. fragilis* の 2 株中 1 株に菌の消失をみている。

III. 副 作 用

本剤投与中に自・他覚的な副作用はまったく認められなかった。

Fig. 2 に本剤投与前後における血液像、血清学的検査結果を示した。症例 1 では BUN, S-Cr の上昇がみられた。症例 2 では白血球数の減少を示した。症例 7 では LDH の一時的上昇、症例 4, 12, 14, 16 では GOT,

GPT, Al-P の一時的な上昇があり、症例 21 では Al-P, γ -GTP, LDH の上昇を示した。

IV. 考案ならびに結論

最近、免疫学的検査法の進歩に伴い、癌患者における一般的免疫能の障害が共通現象として報ぜられてきた。癌患者の免疫能の低下は、癌の進行に伴って増悪し、感染に対する抵抗力が低下し、感染症の併発を招き、予後を不良にしている。これら癌患者に対して過大な手術侵襲が日常行われるようになり、また制癌剤の投与、放射線療法などの免疫抑制的な治療により、術後感染の機会が増加してきている²⁾。これらの患者に不幸にして感染症が発生すると、一般に予後は不良である。事実、今回の治験において基礎に悪性腫瘍を有する群に対する MK-0787/MK-0791 の有効率は 57% で、悪性腫瘍のない群の有効率 (100%) に比べ、成績が極めて悪く、感染症化学療法法の 3 要因 (host-parasite-drug) のうちの host の要因が、いかに重要であり、宿主の抵抗力を賦活する薬剤の併用投与が切望されるゆえんであろう。とくに、自験例中無効に終わった症例 11, 12, 13, 16 の検出菌 (*P. mirabilis*, *S. liquefaciens*, *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. putrefaciens*, *B. fragilis*, *S. marcescens*) などに对本剤は、極めて優れた抗菌力を示したにもかかわらず、良好な結果が得られなかったことは、抗生物質療法の限界であると思われた。しかし、本剤は全 21 例中、有効 15 例、やや有効 1 例、無効 5 例、有効率 71% であり、悪性腫瘍のみを対象としてみても、14 例中、有効 8 例、有効率 57% であり、重篤な基礎疾患を考慮するならば、むしろ良好な成績をおさめたというべきであろう。

使用量は、大多数が 500 mg/500 mg, 1 日 2 回投与であったが、本剤の強い抗菌力からみて、症例によっては 250 mg/250 mg, 1 日 2 回投与でも充分な効果が得られ

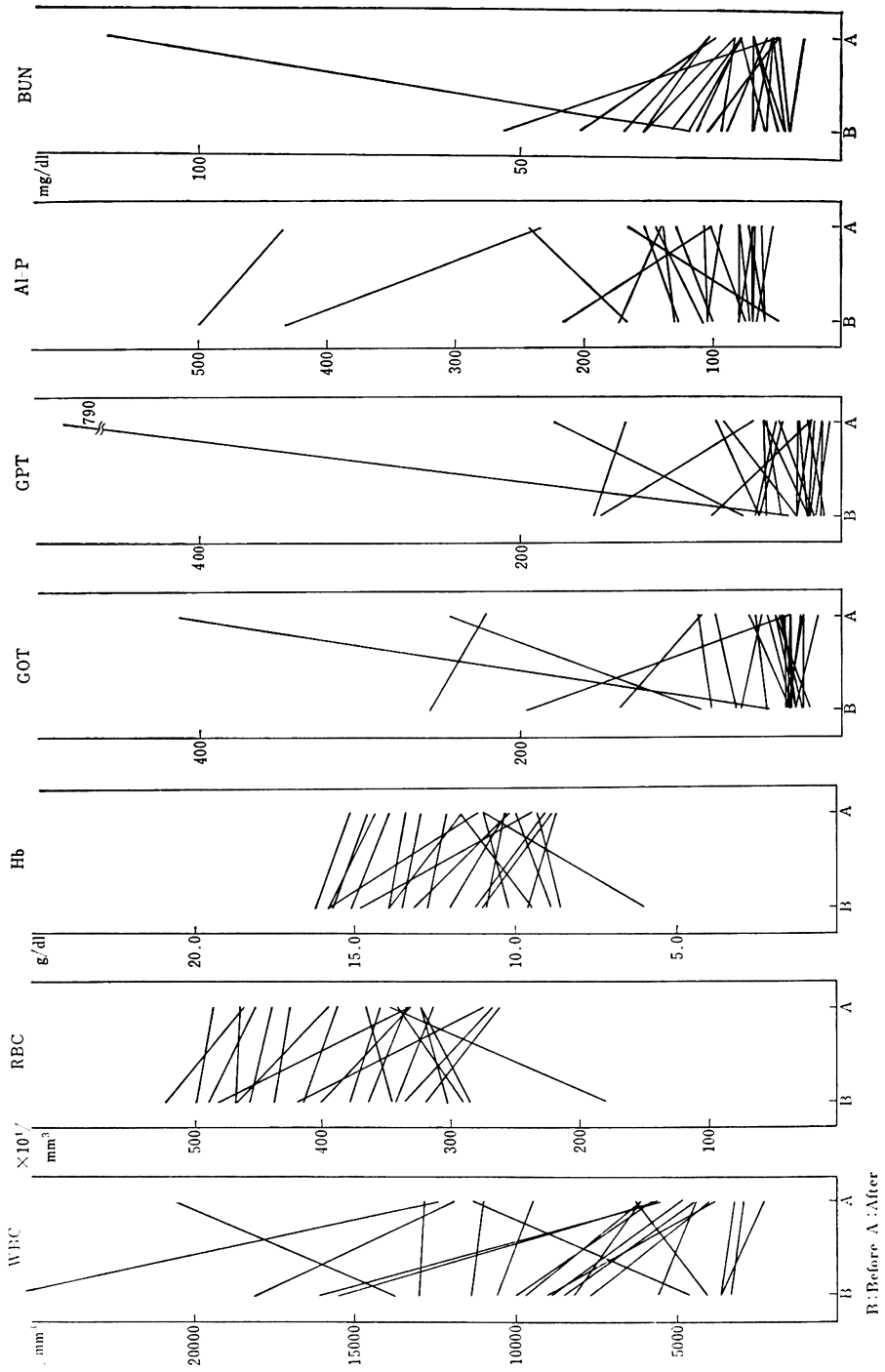
Table 3 Clinical effect of MK-0787 MK-0791 classified by infectious disease

Infection	Case	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	
Acute peritonitis	4	4			100
Cholangitis	2	1		1	50
Post operative intraperitoneal abscess	3	3			100
Sepsis	2	1	1		50
Wound infection	2	2			100
Post operative intrapelvic abscess	2	1		1	50
U.T.I.	2			2	0
Post operative pneumonia	1	1			100
Post operative pulmonary abscess	1	1			100
Liver abscess	2	1		1	50
Total	21	15	1	5	71

Table 4 MIC of MK-0787 and other antibiotics

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Bacterial effect
		MK-0787	CPZ	CMX	CAZ	LMOX	PIPC	
1	<i>S. salivarius</i>	3.13	25	12.5	>100	>100	1.56	Eradicated
3	<i>S. faecalis</i>	0.78	50	>100	>100	>100	3.13	Eradicated
	<i>E. cloacae</i>	0.39	0.20	0.10	0.05	0.10	0.78	
	<i>S. liquefaciens</i>	0.39	0.20	0.10	0.10	0.10	0.78	
	<i>C. freundii</i>	0.20	<0.013	0.025	0.025	0.05	0.39	
4	<i>S. faecalis</i>	0.78	25	12.5	>100	>100	3.13	Decreased Replaced (<i>C. freundii</i>)
	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	3.13	12.5	0.78	12.5	1.56	
7	<i>E. coli</i>	0.20	0.10	0.05	0.05	0.05	0.78	Decreased
8	<i>E. coli</i>	0.10	0.20	0.10	0.05	0.10	0.78	Eradicated
	<i>B. fragilis</i>	0.10	6.25	3.13	12.5	0.78	1.56	
9	<i>S. marcescens</i>	0.20	12.5	0.10	0.20	0.10	100	Decreased
10	<i>P. morganii</i>	1.56	0.78	0.025	0.05	0.05	0.78	Eradicated
	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	3.13	12.5	0.78	12.5	3.13	
11	<i>P. mirabilis</i>	0.39	0.39	0.05	0.05	0.10	0.20	Unchanged
12	<i>S. liquefaciens</i>	0.78	>100	12.5	3.13	100	>100	Unchanged
13	<i>S. faecalis</i>	1.56	50	>100	>100	>100	6.25	Unchanged
	<i>S. epidermidis</i>	0.05	1.56	1.56	6.25	25	0.78	
	<i>P. putrefaciens</i>	0.78	0.39	0.10	0.10	1.56	0.78	
	<i>B. fragilis</i>	0.05	6.25	1.56	12.5	0.78	3.13	
14	<i>S. aureus</i>	0.025	1.56	1.56	6.25	6.25	3.13	Eradicated
	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	1.56	0.20	0.20	0.20	>100	
15	<i>E. coli</i>	0.10	1.56	0.05	0.20	0.10	100	Decreased
	<i>S. marcescens</i>	0.78	>100	12.5	3.13	100	>100	
16	<i>S. marcescens</i>	0.78	100	6.25	3.13	100	>100	Unchanged
20	<i>S. milleri</i>	0.013	0.39	0.05	1.56	12.5	0.10	Replaced (<i>P. aeruginosa</i>)
21	<i>S. epidermidis</i>	0.10	1.56	1.56	6.25	12.5	1.56	Eradicated

Fig. 2 Laboratory findings of MK-0787/MK-0791



と思われる。

副作用については、自覚的なものはなく、臨床検査値の異常も、1例で GOT, GPT, Al-P の一過性の軽度上昇がみられ、本剤投与によるものと思われたが、本剤投与中止後何ら処置することなしに正常化した。その他の症例は、原疾患、併用した制癌剤、肝炎によるものであり、本剤によるものではないと考えられる。

以上の結果から MK-0787/MK-0791 は外科領域における感染症に対する有力な薬剤の一つと考えられる。

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) 螺良英郎, 矢田健太郎, 富永憲治: 制癌剤と免疫能。癌の臨床 24: 386~394, 1978

CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM (MK-0787/MK-0791) TREATMENT FOR SURGICAL INFECTIONS

TAKASHI HIRAYAMA, SEIICHI KOJIMA, NAONORI TAKAHASHI and KANEO KIKUCHI
Department of Surgery, Sendai National Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) was studied in 21 cases with surgical infections (acute peritonitis 4, cholangitis 2, intraperitoneal abscess 3, sepsis 2, wound infection 2, intrapelvic abscess 2, U. T. I. 2, pneumonia 1, liver abscess 2, pulmonary abscess 1) and administered 250/250-500/500mg twice a day for 3-7 days.

The results were good in 15 cases, fair in 1 case and poor in 5 cases with effective rate 71%.

One strain of *E. coli* and *B. fragilis* were eliminated by this drug.

No side effects were observed, and in laboratory findings, the elevations of S-GOT, S-GPT and Al-P were seen in one case.