

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

松原 要一・高木健太郎・篠川 主・武藤輝一
新潟大学医学部第一外科学教室

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の外科領域感染症に対する臨床効果を検討した。

対象は胃癌、食道癌、肝胆道疾患の術後感染症症例 9 例で、腹腔内膿瘍 5 例、胆道感染症 2 例、肺炎 1 例、創感染の 1 例より膿を採取し、起炎菌の検索と本剤および市販の他の各種抗生剤の抗菌力を調べた。さらにこれらのうち 4 例に対し本剤を投与し、その臨床効果を検討した。起炎菌は *S. aureus* が 4 株、*P. aeruginosa* が 3 株、*S. faecalis* が 3 株、*S. faecium*、*E. coli*、*C. freundii*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. cloacae*、*P. vulgaris*、*P. morgani*、*F. nucleatum* の各 1 株などで多くに複数の起炎菌が認められた。本剤に対する感受性は *S. faecium* の 1 株のみ陰性であったが、同時に調べた最近市販の他の抗生剤のそれも陰性であった。他の起炎菌に対しては良好な抗菌力を示し、他剤の抗菌力に比べても良好であった。そのうち本剤を投与した 4 症例の臨床効果は 2 例が有効、2 例がやや有効で、明らかな副作用は認められなかった。本剤は外科領域、特に消化器外科領域の感染症に対し、第一選択に投与して十分な効果が期待でき、有用かつ安全な抗生剤であると思われた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) はメルク社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生剤である。本剤は細菌の β -lactamase に対し安定で、グラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに *S. faecalis*、*P. aeruginosa* に対し強い抗菌活性を有する特徴をもっている¹⁾。

今回筆者らは外科領域感染症を中心に本剤の臨床効果を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1983 年 12 月より 1984 年 7 月までの 8 か月間に新潟大学医学部第一外科で経験した術後感染症症例 9 例を対象とした (Table 1)。年齢は 24 歳から 78 歳、性別は男 7 例、女 2 例であった。基礎疾患の内訳は胃癌 4 例、食道癌 2 例、胆嚢癌 2 例、肝外傷 1 例で、それぞれ根治的的外科手術が施行された後感染症を合併した。感染症の内訳は腹腔内膿瘍 5 例、胆道感染 2 例、創感染 1 例、肺炎 1 例であった。これら症例より膿を採取し起炎菌を検索するとともに、MK-0787 の感受性検査および、各分離菌に対する各種抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC: Minimum Inhibitory Concentration) を測定し抗菌力の比較検討を行なった。比較抗生剤は最近市販され、臨床によく使用されているセフォペラゾン (CPZ)、セフメノキシム (CMX)、ラタモキシセフ (LMOX)、およびピペラシリン (PIPC) で、このほかに 1 例の *P. aeruginosa* に対してのみセフスロジン (CFS) の MIC を比較

検討した。感受性は感受性 1 濃度ディスクによる細菌発育阻止円の直径を計測し、9~16 mm を (-)、17~22 mm を (+)、23~28 mm を (++)、29 mm 以上を (+++) と判定した。MIC 値 ($\mu\text{g/ml}$) からみた抗菌力は 3 以下を (+++), 15 以下を (++)、60 以下を (+) と考えた。

対象 9 症例中無作為に 4 症例を選び、他の抗生剤の投与を中止し、MK-0787/MK-0791 のみを投与してその臨床効果を検討した。投与方法は 1 日当り 500/500 mg~1000/1000 mg 量を 2 回に分けて点滴静注し、8 日~15 日間、総量 7.0/7.0 g~15.0/15.0 g 投与した。本剤の臨床効果の判定は分離細菌および排膿量の消長と、自覚症状や感染症に関連した体温や白血球数などの検査成績の改善度より、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階に分け行った。副作用については本剤投与によると考えられる発疹の有無や、血液生化学検査値よりみた肝機能障害や腎機能障害の有無により判定した。

II. 成績

1. 細菌学的検索

検索した各症例の分離菌は Table 1, Table 2 に示したように、*S. aureus* が 4 株、*P. aeruginosa* が 3 株、*S. faecalis* が 3 株、このほかに *S. faecium*、*E. coli*、*C. freundii*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. cloacae*、*P. vulgaris*、*P. morgani*、*F. nucleatum* が各 1 株であった。

Table 1 Bacterial response to MK-0787/MK-0791

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (underlying disorder)	Operative procedure	Organism	MK-0787 sensitivity
1	F. K.	78 Y F	Pneumonia (esophageal ca.)	Pharyngo- esophagectomy	<i>S. aureus</i>	#
2	K. S.	63 Y M	Intraabdominal abscess (gastric ca.)	Pancreato-spleno- total gastrectomy	<i>C. freundii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. morgani</i> <i>F. nucleatum</i>	## ## ## ##
3	O. K.	70 Y M	Surgical wound infection (esophageal ca.)	Thoracic esophagectomy	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	## ## ##
4	H. T.	69 Y M	Intraabdominal abscess (gastric ca.)	Pancreato-spleno- total gastrectomy	<i>S. aureus</i>	#
5	N. T.	70 Y F	Biliary tract infection (ca. of cystic duct)	Cholecystectomy Hepatectomy Pancreatoduodenectomy	<i>S. faecalis</i> <i>K. oxytoca</i>	## ##
6	S. S.	24 Y M	Intraabdominal abscess (liver injury)	Hepatectomy	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	# ##
7	I. K.	66 Y M	Intraabdominal abscess (gastric ca.)	Subtotal gastrectomy	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	## ##
8	W. Y.	74 Y M	Biliary tract infection (ca. of gall bladder)	Resection of the bile duct	<i>S. aureus</i> <i>S. faecium</i>	# —
9	S. H.	70 Y M	Intraabdominal abscess (gastric ca.)	Pancreato-spleno- total gastrectomy	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	## ##

これら分離菌に対する MK-0787/MK-0791 の感受性を本学附属病院細菌検査室にて実施したが、症例 8 の *S. faecium* にのみ (—) で、他のものには (++)~(###) と良好であった。とくに *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *E. coli* に対しては (###) と良好であった (Table 1)。

病巣より検体を採取し、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設に送付した。その分離菌に対する各種抗生剤の MIC 値 (μg/ml) を Table 2 に示した。

MIC 値のみ比較するとほぼすべての菌において MK-0787 よりも良好と思われる抗生剤は認められない。しかし症例 8 の *S. faecium* と症例 9 の *S. cohnii* および *Streptococcus* sp. に対する抗菌力は本剤でも認められない。一方、他剤に耐性が認められる *S. aureus* や *P. aeruginosa* および *S. faecalis* に対し良好な抗菌力が MK-0787 において認められる。特に症例 3 の *P. aeruginosa* に対しては本菌に特異的に効力があるとして使用される CFS のそれに比べても良好で注目に値する。なお、*S. aureus* に対しては接種菌量が 10^8 CFU/ml で抗菌力がある程度見られても 10^6 CFU/ml ではかなり抗菌力の低下が認められた。

2. 臨床効果

前述した 9 症例中、無作為に 4 例に対し MK-0787/

MK-0791 を投与した。その各々の臨床効果を Table 3 に、各症例の臨床経過を Fig. 1~Fig. 4 に示した。

全例高齢者で、悪性腸瘍に対し大きな手術侵襲が加えられた後、術後合併症として感染症が併発しており、全身状態は不良の患者であった。しかし各症例の起炎菌に対して本剤はすべて感受性が (++)~(###) に認められ、副作用を見ることなく症例 1 および 3 では有効、症例 2 および 4 ではやや有効の臨床効果が認められた。有効とされた症例 1 では、しかしながら創からの排膿消失と解熱が見られたものの、白血球数増多の改善は見られなかった。これは合併した肺炎が遷延したためで、喀痰よりブドウ糖非発酵性 GNR が検出され本剤の感受性は認められなかったが、後日軽快しており有効と判定した。

3. 安全性

本剤によるとすべき副作用、および臨床検査値異常は認めなかった (Table 4)。

III. 考 察

Imipenem (MK-0787) はメルク社で開発された新しい抗生剤で、*Streptomyces cattleya* より得られた第 3 の β-ラクタム系抗生物質とも称すべき thienamycin の N-formimidoyl 誘導体で、細菌の β-lactamase に対して安定であるが、体内において主として腎で dehydropepti-

Table 2 Clinical isolates and their MICs of MK-0787 and other antibiotics

No.	Clinical isolated	Inoculum size *	MK-0787	CPZ	CMX	LMOX	PIPC	CFS ($\mu\text{g/ml}$)
1	<i>S. aureus</i>	6	12.5	>100	>100	>100	>100	
		8	50	>100	>100	>100	>100	
2	<i>C. freundii</i>	6	0.39	50	25	6.25	>100	
		8	1.56	>100	50	12.5	>100	
	<i>P. vulgaris</i>	6	0.20	0.20	0.05	0.20	0.39	
		8	1.56	1.56	0.20	0.39	1.56	
	<i>P.morganii</i>	6	0.78	0.78	0.05	0.10	0.39	
		8	6.25	3.13	0.39	3.13	3.13	
	<i>F. nucleatum</i>	6	0.013	0.10	0.10	1.56	0.05	
		8	0.78	0.10	0.39	1.56	0.05	
3	<i>K. pneumoniae</i>	6	0.10	0.39	0.20	0.20	6.25	
		8	0.20	0.39	0.20	0.20	25	
	<i>P. aeruginosa</i>	6	1.56	50	>100	100	6.25	6.25
		8	1.56	>100	>100	>100	12.5	12.5
4	<i>S. aureus</i>	6	3.13	>100	>100	>100	100	
		8	25	>100	>100	>100	>100	
5	<i>S. faecalis</i>	6	0.78	50	100	>100	3.13	
		8	0.78	50	>100	>100	6.25	
	<i>K. oxyloca</i>	6	0.20	0.10	0.025	0.10	3.13	
		8	1.56	0.39	0.05	0.20	25	
6	<i>S. aureus</i>	6	12.5	>100	>100	100	100	
		8	100	>100	>100	>100	>100	
	<i>S. faecalis</i>	6	1.56	50	50	>100	3.13	
		8	1.56	50	>100	>100	6.25	
7	<i>S. faecium</i>	6	0.39	3.13	3.13	50	1.56	
		8	0.78	6.25	6.25	100	3.13	
	<i>C. freundii</i>	6	0.20	0.39	0.025	0.10	1.56	
		8	1.56	0.39	0.025	0.10	3.13	
8	<i>S. aureus</i>	6	12.5	>100	>100	100	>100	
		8	50	>100	>100	>100	>100	
	<i>S. faecium</i>	6	100	>100	>100	>100	>100	
		8	>100	>100	>100	>100	>100	
9	<i>S. colnii</i>	6	100	50	>100	>100	>100	
		8	100	100	>100	>100	>100	
	<i>Streptococcus</i> sp.	6	50	>100	50	>100	>100	
		8	100	>100	>100	>100	>100	
	<i>S. faecalis</i>	6	<0.013	0.10	0.025	1.56	0.05	
		8	0.013	0.10	0.05	1.56	0.20	
	<i>K. pneumoniae</i>	6	0.05	1.56	0.20	0.39	12.5	
		8	0.10	1.56	0.39	0.78	25	
	<i>Bacteroides</i> sp.	6	0.10	6.25	12.5	25	12.5	
		8	0.20	6.25	25	50	50	

* 6 : 10^6 CFU/ml8 : 10^8 CFU/ml

Fig. 3 I. K. 66 Y. M. (gastric ca. post ope.)
Intraabdominal Abscess

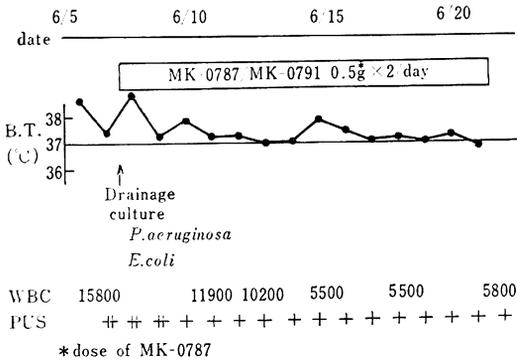
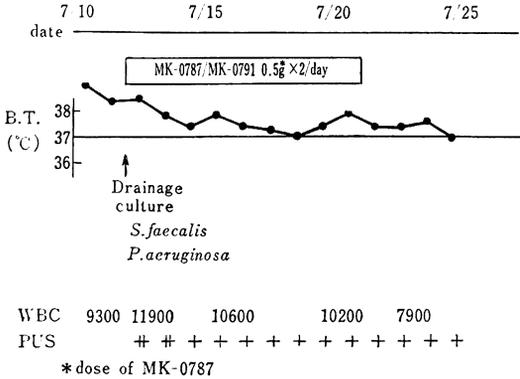


Fig. 4 S. H. 70 Y. M. (gastric ca. post ope.)
Intraabdominal Abscess



本剤の特徴はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *S. faecalis* と *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有していることである。外科領域、とくに消化器外科領域の感染症では腹膜炎や術後感染症が今日においても治療に多くの問題が残されているが^{3),4),5)}、その起炎菌が消化管由来のグラム陰性桿菌と嫌気性菌であることから、これらに対し強い抗菌活性を有する本剤の臨床上の有用性が期待された。今回本剤の臨床検討を行って、消化器外科領域の感染症の起炎菌のほとんどに良好な感受性を認め、とくに *P. aeruginosa* および *S. faecalis*、さらに *S. aureus* に対しても市販の他剤に比べ強い抗菌力が認められたことは注目される。近年の抗生物質の進歩は、*E. coli* や *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対し強力な化学療法を可能にした反面、同じグラム陰性桿菌の *Pseudomonas* や *Enterobacter* あるいは *S. faecalis* や *S. aureus* などのグラム陽性菌、それに *Bacteroides* をはじめとする嫌気性菌による術後感染症の治療を容易でないものにつつまると思われる。実際すでに市販され使用されている抗生剤で単

独にこれらの菌に対し強い抗菌力を有するものではなく、感受性を調べながら2剤、3剤を併用しなければならない現状である^{4),6)}。したがって今回の成績から見る限り、消化器外科術後感染症に対し MK-0787/MK-0791 は従来の抗生物質に比べ有用と考えられるわけである。

本剤の投与症例は4例と少なかったが、排膿手術が施行されているため、その臨床効果を考慮しても、臨床的に 37°C 以下に解熱しており、白血球数の増多も改善傾向を示している。また分離菌に対する細菌学的効果から本剤が有効あるいはやや有効と判定してもよいと思われる。著効と判定しなかったのは単独治療ではなく、排膿手術と合併療法となったからである。外科感染症に対する本剤の臨床効果について筆者らも参加した多数例の集計成績を見ても、177 例中 22 例が著効、109 例が有効で、やや有効は 26 例、無効は 20 例で、著効、有効を合わせた有効率は 74% とほぼ満足すべき結果が得られている。副作用は 187 例中 3 例 1.6% で投与中止はそのうち 2 例 1.1% と頻度は低かった⁷⁾。以上の成績より外科領域、特に消化器外科領域の感染症に対し、本剤は第一選択に投与して十分な臨床効果が期待でき、有用かつ安全な抗生剤であると思われた。

IV. 結 語

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の外科領域感染症に対する臨床効果を検討した。

消化器外科術後に併発した感染症症例 9 例より分離した起炎菌に対する本剤の抗菌力は良好でかつ最近市販の抗生剤のそれに比べても良好であった。特に *P. aeruginosa* および *S. faecalis* に対する強い抗菌力と、多剤耐性と考えられる *S. aureus* に対してもかなりの抗菌力が認められたことにより、従来の抗生剤と比べ特徴があると思われた。

9 症例中 4 症例に本剤を投与した臨床効果は有効が 2 例、やや有効が 2 例であった。本剤投与による明らかな副作用は認められなかった。

本剤は消化器外科領域の感染症に対し、第一選択に投与して十分な効果が期待でき、有用かつ安全な抗生剤であると思われた。

文 献

- 1) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAH: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 2) LEANZA, W. J.; K. J. WILDONGER, T. W. MILLER & B. G. CHRISTENSEN: *N*-Acetimidoyl- and *N*-formimidoyl thienamycin derivatives: Antipseudomonal β -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1495~1496, 1979.

- 3) 大沢義弘, 松原要一, 武藤輝一: 外科手術症例における Cefotaxime の使用経験。Chemotherapy 28: 626~630, 1980
- 4) 川口英弘, 吉田奎介, 武藤輝一: 急性汎発性腹膜炎。外科治療 45: 278~284, 1981
- 5) 川口英弘, 吉田奎介, 武藤輝一, 清水武昭: 外科領域における感染症とその問題点—胆道感染症を中心に—。新潟医学会雑誌 95: 345~352, 1981
- 6) 内藤真一, 内山昌則, 大沢義弘, 岩淵 真, 川口英弘, 松原要一, 武藤輝一, 木村ミチ, 藤田 雅, 矢野郁也, 尾崎享子: ブドウ球菌病棟内感染の対策への一考察—空中落下細菌の検討を中心として—。新潟医学会雑誌 99 (1): 44~49, 1985
- 7) 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
- 8) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 293~299, 1983

CLINICAL EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM, MK-0787/MK-0791, IN SURGICAL INFECTIONS

YOUICHI MATSUBARA, KENTARO TAKAGI, MAMORU SASAGAWA and TERUKAZU MUTO
First Department of Surgery, Niigata University, School of Medicine

A new novel β -lactam antibiotic with a broad spectrum of activity, imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), was evaluated for its antibacterial activity against organisms isolated from surgical infections and for its clinical effects.

From 9 patients with postoperative infectious complications, 4 strains of *S. aureus*, 3 strains each of *P. aeruginosa*, *S. faecalis* and 1 strain of *S. faecium*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. morgani* and *F. nucleatum* were isolated. The sensitivity of these organisms to this drug was good, except for one strain of *S. faecium*, which was equally non-susceptible to other currently available antibiotics.

Four of these 9 patients were given MK-0787/MK-0791 in a dose of 500 mg/500 mg to 1,000 mg/1,000 mg daily in two divided doses by drip infusion for 8 to 15 days. The clinical effects were evaluated as good in two patients and as fair in two. No side effects or abnormal laboratory findings were observed that could be attributed to administration of this drug.