

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

岩井重富・高井一光・佐藤好信・佐藤 毅
富岡一幸・国松正彦・堀川 明・古畑 久
村和嘉子・佐藤いづみ・坂部 孝
日本大学医学部第三外科学教室

潮 沙都也
潮胃腸科外科病院

神野大乘・山中克憲
金沢文庫病院

カルバペネム系抗生物質 imipenem (MK-0787) と選択的 renal dipeptidase 阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 配合剤について基礎的臨床的検討を行なった。外科臨床分離保存菌, *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (27 株), *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27 株), *S. faecalis* (24 株), *E. coli* (19 株), *K. pneumoniae* (25 株), *E. cloacae* (24 株), *P. aeruginosa* (27 株), *B. fragilis* (23 株) について, MK-0787 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って, その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し, 同時に β -lactam 系抗生物質 ABPC, SBPC, PIPC, CER, CEZ, CFX, CMZ, CFS, CTM, LMOX, CPZ, CZX, CMX および CTX についても測定し, 比較検討した。接種菌量は原液接種と 100 倍希釈菌液接種の二種について行なったが, あまり強い接種菌量の影響は認めなかった。以下, 原液接種について述べる。*Staphylococcus coagulase* 陽性菌, 陰性菌ともにほとんどが 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止されたが, *coagulase* 陰性菌では 2~3 株に 50~100 $\mu\text{g/ml}$ のものが認められた。*S. faecalis* は 0.8~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されている。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* のほとんどが 0.4~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で阻止され, *B. fragilis* も 0.4~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており, 非常に優れた抗菌力を示した。また, 臨床分離の *B. fragilis* のうち CER を基質として 0.1 unit/mg protein 以上の β -lactamase 高度産生株での MIC 値を他の β -lactam 系化学療法剤と比較検討したが, 非常に強い抗菌力を示しセフェマイシンより優れた成績であった。肝機能がほぼ正常範囲内の外胆汁瘻造設症例 5 例に当配合剤 (MK-0787 500 mg/MK-0791 500 mg) を点滴静注し, MK-0787 の血中および胆汁中濃度を測定した。5 例の平均値では, 血中濃度 30 分値 30.2 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 15.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 9.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 3.0 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値では 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は 1 時間値 4.1 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 4.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 3.1 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値では 0.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。腹膜炎 12 例, 肺炎 2 例, 腎盂腎炎 2 例などの外科系重症感染症 19 症例に本剤を使用し, 13 例に有効, 6 例に無効で, 有効率は 68.4% であった。症例の重症度を考慮するとかなりの有効率と思われる。なお, 自覚的副作用ならび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。

Imipenem/Cilastatin (MK-0787/MK-0791) は従来のペニシリン系およびセファロsporin系抗生物質とは基本的に化学構造を異にするカルバペネム系抗生物質 MK-0787 と腎尿細管上皮の renal dipeptidase 選択的阻害剤 MK-0791 の配合剤 (1:1) である¹⁾。MK-0787 はグラム陽性, グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し, 特に *P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力

を発揮する²⁾。*S. faecalis* にも強い抗菌力を示し²⁾, *B. fragilis* を含む各種嫌気性菌にも強い抗菌力を有する³⁾とされている。各種細菌の産生する β -lactamase に対し, 安定であると同時に, これに対する阻害活性をもち有するという非常に優れた特性をもつ抗生物質である⁴⁾。腎尿細管上皮の renal dipeptidase により分解される¹⁾。MK-0791 は上記 MK-0787 分解酵素である renal

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

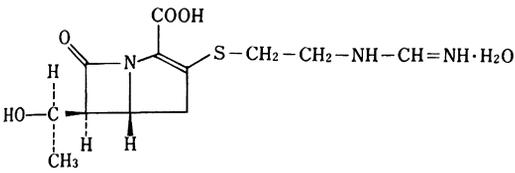
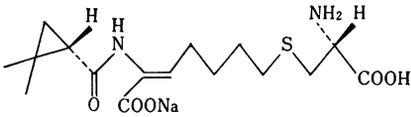
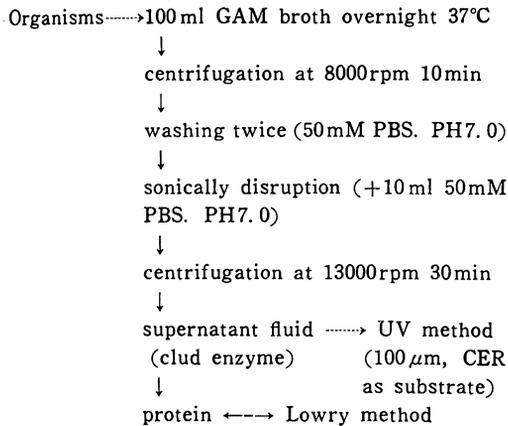


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

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

Molecular weight : 380.43

Fig. 3 Assay method of β -lactamase (Cephalosporinase)

dipeptidase 阻害剤で、抗菌活性は有していないが MK-0787 の腎毒性をも軽減するりとされている。Fig. 1, 2 にその構造式を示す。MK-0787 について外科系臨床分離菌に対する抗菌力について検討を加えるとともに、上記配合剤を臨床症例に使用し MK-0787 の血中および胆汁中濃度を測定した。また、外科系重症感染症 19 例に使用し、その有用性および安全性について検討した。

I. 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌, *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (27 株), *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27 株), *S. faecalis* (24 株), *E. coli* (19 株), *K. pneumoniae* (25 株), *E. cloacae* (24 株), *P. aeruginosa* (27 株), *B. fragilis* (23 株) について、MK-0787 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、同時に β -lactam 系抗生物質 ampici-

lin (ABPC), sulbenicillin (SBPC), piperacillin (PIP C), cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), cefsulodin (CFS), cefotiam (CTM), latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX) および cefotaxime (CTX) についても測定し、比較検討した。接種菌量は原液接種と 100 倍希釈菌液接種の二種について行なった。また、臨床分離の *B. fragilis* のうち β -lactamase 高度産生株について β -lactam 系諸剤と MIC の比較検討を行なった。なお、 β -lactamase の測定には CER を基質とし UV 法を用いた (Fig. 3)。

2. 血清中および胆汁中濃度測定

肝機能がほぼ正常範囲内の外胆汁瘻造設症例 5 例に当配合剤 (MK-0787 500 mg/MK-0791 500 mg) を生食 100 ml に溶解し約 30 分間で点滴静注し、投与終了直後 (30 分), 1 時間, 2, 4, 6 時間後の血液を採取, また、胆汁は投与後 1 時間より経時的にこれを採取し、MK-0787 の血中および胆汁中濃度を測定した。なお、薬剤の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行なった。血清の Standard curve 作製には Moni-Troll を用い、胆汁には pH 7.0 Morpholino-propane sulfonate を用いた。

3. 臨床検討

外科の重症感染症 19 症例に使用し、その有用性、安全性について検討した。感染症の内訳は、腹膜炎 12 例、肺炎 2 例、腎盂腎炎 2 例、その他 3 例である。臨床効果判定については、薬剤投与開始後、5 日以内に主要症状の消失または改善したもの、また、重症感染症例で他剤使用によっても改善しがたく、本剤に変更後、切開排膿などの外科的処置を加えることなく、5 日以後に改善したのも有効とし、それ以外のは無効とした。臨床効果の判定とともに、副作用の有無についても自他覚症状の観察を行なうとともに、薬剤投与前後の末梢血液像、肝腎機能、尿所見などの検索を行なった。

II. 成績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

1) *Staphylococcus coagulase* 陽性菌

Staphylococcus coagulase 陽性菌 (22~27 株) に対しペニシリン系およびセフェム、オキサセフェム系抗生物質などと、その感受性分布を比較した。MK-0787 に対する感受性分布は、原液接種で 27 株中 26 株が 0.05 μ g/ml 以下、1 株のみ 1.56 μ g/ml であった。100 倍希釈液接種では 26 株が 0.05 μ g/ml 以下で 1 株のみが 0.4 μ g/ml で阻止された (Table 1, 2)。ペニシリン系およびセフェム、オキサセフェム系抗菌剤と比較して最も優れた抗菌力を示しており、CER と比較しても原液接種で

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylo. c.c. coag(+) 23-27 strains ($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	26					1							
ABPC			3	1	2		1	1	3	2	3	3	4
PIPC				1		4		2	3	1	2	2	8
CER	3	3	5	8		3				1			
CEZ				3	10	8	1						1
CMZ						22			1				
CTM				3	13	6					1		
LMOX								14	8			1	
CPZ						2	14	6					1
CZX						2	3	6	5	6			1
CTX						6	16						1

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylo. c.c. coag(+) 22-27 strains ($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	26			1									
ABPC	1		5	1	3	9	3	1					
PIPC				1	4	5	8	2		2	1		
CER	6	15					1						
CEZ			3	5	9	4					1		
CMZ					5	16		1					
CTM		1	1	3	16		1						
LMOX						1	1	11	8	1			
CPZ				1	1	10	9					1	
CZX						4	2	9	6				1
CTX					1	9	11				1		

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylo. c.c. coag(-) 15-27 strains ($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	17	1	1		1	2					3	2	
ABPC	2		1	1			1	3	1	2	3		1
PIPC		1	1		1	1	1	1	3	1	2	1	2
CER	3	2	2	6		1		1					
CEZ		1	4	3	4	1		1		1			
CMZ				1	3	4	4	1		2			
CTM			2	11	1	1							
LMOX								6	6		1	2	
CZX			1	3	7		1						3
CTX				1	3	6	1	2		1	1		

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylo. c.c. coag(-) 15-26 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787	19	2	2		1					1	1		
ABPC	1	1	1	4	5	1		1	1				
PIPC		2		1	5	3	2	1			1		
CER	6	5	2	2									
CEZ	1	2	5	5	1	1							
CMZ					8	4	2	1					
CTM	1		9	3	2								
LMOX						1	3	7	2		2		
CZX			5	7		1			1			1	
CTX			1	3	6	2	1	1	1				

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 24-27 strains($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787					17	7							
ABPC					10	13	1	1		1	1		
PIPC						4	14	1	5			1	2
CER					3				2	21		1	
CEZ										9	7	8	3
CMZ										4			23
CTM											6	17	4
LMOX													27
CPZ										19	3	1	4
CZX													27
CTX								1		2			24

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 24-27 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787					19	5							
ABPC					10	12	2		2				
PIPC						14	3	1	5	1		1	1
CER					2	2		1	4	17	1		
CEZ										18	5	1	2
CMZ									1	3		1	21
CTM											8	16	3
LMOX													27
CPZ									1	20	3		3
CZX											2	2	23
CTX								2	2			4	19

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 19-27 strains($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787		1		4	12	1	1						
CEZ						3	5	5	5	2	4	3	
CMZ			1	1	4	16	1	2	2				
CTM	1	1	2	3	7	5	3	2	3				
LMOX		1	5	7	7	4	2						
CPZ		3	5	5	2		1			2		3	6
CZX	3	11	4	8		1							
CTX	1	3	8	1	7	4	3						

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 18-27 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			13	3	2								
CEZ					10	9	3	2	2				
CMZ			4	7	13	2		1					
CTM	2	8	11	4	1	1							
LMOX	4	11	6	5	1								
CPZ	3	9	3	3	2	5	2						
CZX	24	2	1										
CTX	13	11	2	1									

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 25-27 strains($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			1		8	14	2						
CEZ						3	9	1	1	5	3	1	4
CMZ					2	14	6	1	2	1		1	
LMOX			6	10	3		3	5					
CPZ				2	2	2	3	5	2			1	10
CZX	7	3	1	2	6	7		1					
CTX	2	6	5	4	3	2	3	1	1				

Table 10 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 23-27 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787			12	9	3	1							
CEZ					3	6	4	4	6		1	2	1
CMZ				4	10	8	3		1		1		
LMOX		13	9	3	2								
CPZ		2	5	7	1	1	7						
CZX	25	1					1						
CTX	22	3		1				1					

Table 14 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 26-27 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787					4	22	1						
SBPC				1		1				6	9	3	6
PIPC					2		11	5	3	5			
CFX													26
CMZ													26
CFS				2	1	13	3	6	1				
CTM													26
LMOX								2	6	8	8	2	
CPZ				2			3	12	3	5	1		
CZX						2				2	14	3	5
CMX						1		1	3	12	3	6	
CTX								1	3	10	6	6	

Table 15 Sensitivity distribution of clinical isolates
B. fragilis 23-25 strains($\times 1$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787				4	15	1	2	1					
PIPC								1	7	12			4
CFX									7	15	3		
CMZ										18	4	3	
LMOX								10	12	3			
CZX										2	10	9	4
CMX										5	12	4	4
CTX										1	9	12	3

Table 16 Sensitivity distribution of clinical isolates
B. fragilis 23-25 strains($\times 100$ dilution)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MK-0787		3	3	1	14		1	1					
PIPC					6	7	7			2	1	1	
CFX				1				13	9	2			
CMZ			1						16	5	1	2	
LMOX			5	15	1	2	2						
CZX				6	5	8	1		2	1	1	1	
CMX					5	7	8	1	2	2			
CTX						9	5	3	5			2	1

Table 17 Resistant levels of *B. fragilis* from surgical field
(Enzyme activity ≥ 0.1 units/mg protein)

No.	Sample No(activity)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size $\times 1$ dilution															
		MK-0787	ABPC	CER	CEZ	CFX	CMZ	CXM	CTM	CZX	CMX	CTX	CPZ	LMOX	TC	CP	MTN
1	307 (0.28)	1.56	400	>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	>400	400	400	>400	12.5	50	3.13	0.78
2	308 (0.73)	3.13	>400	>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	>400	>400	400	>400	12.5	50	12.5	6.25
3	313 (0.72)	3.13	400	>400	>400	100	50	>400	>400	>400	400	400	>400	12.5	25	6.25	0.78
4	362 (0.18)	1.56	400	>400	>400	50	6.25	>400	>400	>400	>400	400	>400	6.25	50	3.13	1.56
5	365 (0.26)	1.56	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400	400	>400	>400	12.5	25	3.13	6.25
6	366 (0.42)	3.13	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400	>400	>400	>400	12.5	25	3.13	3.13
7	380 (0.31)	1.56	400	>400	>400	12.5	25	>400	>400	>400	>400	>400	>400	12.5	25	6.25	3.13

Table 18 Resistant levels of *B. fragilis* from surgical field
(Enzyme activity ≥ 0.1 units/mg protein)

No.	Sample No(activity)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size $\times 100$ dilution															
		MK-0787	ABPC	CER	CEZ	CFX	CMZ	CXM	CTM	CZX	CMX	CTX	CPZ	LMOX	TC	CP	MTN
1	307 (0.28)	0.8	100	400	200	3.13	6.25	200	>400	25	100	200	>400	6.25	25	1.56	0.39
2	308 (0.73)	0.8	100	400	200	3.13	6.25	400	>400	100	200	200	>400	6.25	25	1.56	0.78
3	313 (0.72)	1.56	200	400	200	6.25	25	400	400	50	100	200	400	3.13	25	3.13	0.20
4	362 (0.18)	0.8	400	>400	>400	50	3.13	400	400	100	400	400	400	6.25	50	3.13	0.39
5	365 (0.26)	1.56	100	400	400	6.25	6.25	400	400	25	100	50	>400	6.25	12.5	3.13	0.39
6	366 (0.42)	0.8	400	400	400	6.25	6.25	400	>400	50	200	100	>400	6.25	12.5	3.13	0.78
7	380 (0.31)	1.56	400	400	400	6.25	12.5	400	>400	25	100	100	>400	6.25	12.5	3.13	0.39

Table 19 Serum and bile concentration of MK-0787

Serum concentration							
	30 min	1	2	4	6	hours	
Case No	1.	33.7	14.3	9.5	2.7	1.4	$\mu\text{g/ml}$
	2.	25.6	19.1	7.2	2.6	0.8	
	3.	25.3	12.2		1.2	0.5	
	4.	35.5	20.8	14.7	5.7		
	5.	30.7	11.1	7.2	2.8		
Average		30.2	15.5	9.7	3.0	0.9	
Bile concentration							
	1	2	4	6	hours		
Case No	1.		1.5	0.4	0.2	$\mu\text{g/ml}$	
	2.	3.2	1.8	2.9	0.9		
	3.	11.0	6.7				
	4.	0.3	11.1	6.7			
	5.	1.9	2.6	2.3			
Average		4.1	4.7	3.1	0.6		

は3~4段階強い抗菌力を示している。

2) *Staphylococcus coagulase* 陰性菌

Staphylococcus coagulase 陰性菌 (15~27株) に対しては、原液接種で27株中17株が0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、10株は0.1から100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布している。100倍希釈菌液接種では26株中24株が0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、2株のみ25, 50 $\mu\text{g/ml}$ の高いMIC値を示した

(Table 3, 4)。原液接種で CER, CTM 感受性菌が数株50~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、coagulase 陽性菌とは異なるパターンを示している。

3) *S. faecalis*

S. faecalis (24~27株) に対し、*Staphylococcus* と同様の薬剤につき比較検討を行なった。MK-0787 に対する感受性分布は、両接種菌量ともに0.8~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他剤と比較して最も優れた抗菌力を示した (Table 5, 6)。ABPC と比較しても1~3段階強い抗菌力で、接種菌量の影響も非常に少ない。

4) *E. coli*

E. coli (18~27株) の感受性分布を他剤と比較検討した。原液接種では0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak 値は0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。100倍希釈菌液接種では0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak 値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、接種菌量による軽度の差異が認められた (Table 7, 8)。CEZ, CMZ に比較して優れた抗菌力であるが LMOX, CZX よりはやや劣る成績であった。

5) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae (23~27株) では、原液接種で0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。100倍希釈菌液接種では0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で peak 値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 9, 10)。CEZ, CMZ に比較して優れた抗菌力であるが LMOX, CZX, CTX に比し

てやや劣る成績であった。

6) *E. cloacae*

E. cloacae (21~26 株) は、原液接種で 0.4~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。CEZ, CMZ, CTM ではほとんどの株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であり CPZ, CZX, CTX でも半数以上が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC である。他剤と比較して最も強い抗菌力を示している (Table 11, 12)。100 倍希釈菌液接種でも 0.1~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、他剤に比して極めて優れた抗菌力を示している。接種菌量の影響がかなり強い。

7) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa (26~27 株) では、原液接種で 0.8~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈菌液接種では 0.8~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 13, 14)。CFX, CMZ, CTM は全く抗菌力を示さず、CZX, CMX, CTX ではほとんどの株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC 値を示しており、検索した薬剤中最も優れた抗菌力であった。CFS と比較しても 1~3 段階強い抗菌力であった。また、多少の接種菌量の影響が認められた。

8) *B. fragilis*

B. fragilis (23~25 株) では、原液接種で 0.4~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈菌液接種では 0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 15, 16)。検索した薬剤中最も優れた抗菌力を示し、接種菌量の影響はあまり認められなかった。

9) β -lactamase 高度産生 *B. fragilis*

臨床分離の *B. fragilis* のうち β -lactamase 高度産生株 7 株に対する MIC 値を β -lactam 系を主体とする化学療法剤と比較検討した (Table 17, 18)。ABPC, CER, CEZ は 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CZX, CMX, CTX など従来 *B. fragilis* に抗菌力を有するとされている抗生物質も 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の強い耐性を示す菌であるが、セファマイシンにはかなりの感受性を示している。MK-0787 ではこれらの菌に対し 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の非常に強い抗菌力を示し、CFX, CMZ, LMOX よりも優れた抗菌力であった。

2. 血清中および胆汁中濃度

肝機能がほぼ正常範囲内の外胆汁瘻造設症例 5 例に当配合剤 (MK-0787 500 mg/MK-0791 500 mg) を生食 100 ml に溶解し約 30 分間で点滴静注し、点滴終了時より経時的に血清中および胆汁中の MK-0787 の濃度を測定した。5 例において全ての測定がなされているわけではないが、平均値では血中濃度は 30 分値 30.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 15.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 9.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 3.0

Fig. 4 Serum and bile concentration of MK-0787

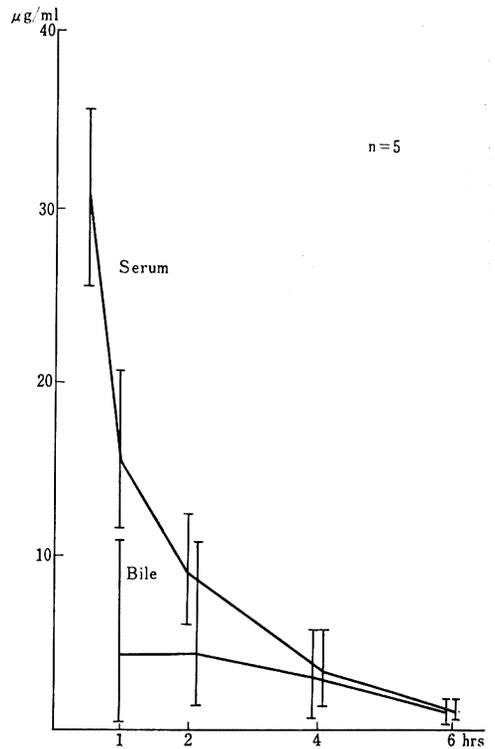
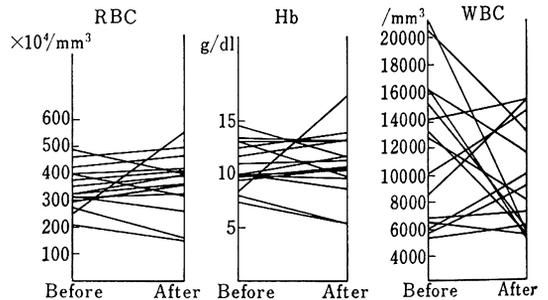


Fig. 5 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791



$\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値は 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、胆汁中濃度は 1 時間値 4.1 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値は 0.6 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 19, Fig. 4)。

3. 臨床使用成績

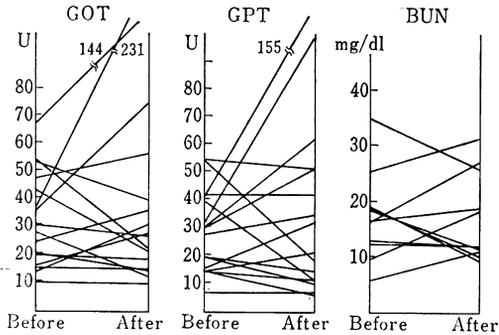
外科臨床での重症感染症例に MK-0787/MK-0791 を使用し、その有用性、安全性について検討を行なった (Table 20)。感染症の内訳は限局性腹膜炎 11 例、肺炎 2 例、腎盂腎炎 2 例、腹膜炎 1 例、胸膜炎 1 例、腹壁膿瘍 1 例その他敗血症が疑われた症例 1 例の計 19 例である。年齢は 15 歳から 79 歳までで、平均 49.8 歳、男

Table 20 Clinical response of MK-0787/MK-0791

No.	Name	Age	Sex	Disease	Organisms	Dose × duration	Efficacy	Side effect
1	T. N.	27	M	Localized peritonitis (Perforative appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>P. rettgeri</i> <i>K. oxytoca</i> <i>B. fragilis</i>	1000mg/day × 8days 750mg/day × 1day 500mg/day × 4days	Good	None
2	Y. S.	15	M	Localized peritonitis (Perforative appendicitis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>S. avium</i>	1000mg/day × 11days 750mg/day × 1day 500mg/day × 7days	Poor	None
3	S. K.	49	F	Localized peritonitis (Ovalyal cyst post-op.)	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	1000mg/day × 17days 500mg/day × 1day	Poor	None
4	H. O.	37	M	Localized peritonitis (Esophageal varices post-op.)	<i>S. epidermidis</i>	1000mg/day × 11days 500mg/day × 1day	Good	None
5	S. Y.	22	M	Localized peritonitis (Duodenal ulcer post-op.)		1000mg/day × 9days	Good	None
6	T. I.	39	M	Localized peritonitis (Chronic pancreatitis post-op.)	<i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i>	1500mg/day × 7days	Good	None
7	R. S.	18	M	Localized peritonitis (Liver rupture, hemothorax post-op.)	N. G.	1500mg/day × 7days 1000mg/day × 7days 500mg/day × 1day	Good	None
8	K. S.	58	F	Localized peritonitis (Uterus ca. post radiation intestinal perforation post-op.)	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Corynebacterium</i> <i>C. albicans</i>	1500mg/day × 7days 500mg/day × 1day	Poor	None
9	M. S.	68	M	Peritonitis (Gastric ca. post-op.)	Anae. GNR <i>E. cloacae</i> <i>β-Streptococcus</i>	1500mg/day × 9days	Good	None
10	Y. T.	45	M	Pneumonia (Gastric ca. post-op.)		1000mg/day × 9days 500mg/day × 2days	Good	None
11	Y. O.	79	M	Pneumonia (Perforation of gastric ulcer post-op.)	<i>P. aeruginosa</i>	1000mg/day × 14days	Good	None
12	K. H.	44	M	Pleuritis (Pneumothorax)	N. G.	1000mg/day × 15days	Poor	None
13	T. K.	74	M	Pyelonephritis (Gastric ca. post-op.)		1000mg/day × 5days	Good	None
14	S. M.	70	M	Pyelonephritis (Pancreatic ca. post-op.)	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i> <i>Tricosporon</i>	1000mg/day × 7days 500mg/day × 1day	Good	None
15	K. A.	63	M	Sepsis susp. (Esophageal ca.)	N. G.	1000mg/day × 7days 500mg/day × 1day	Good	None
16	K. T.	58	M	Localized peritonitis (Pancreas head ca. post-op.)	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. anitratus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i> <i>C. albicans</i>	1500mg/day × 8days 500mg/day × 1day	Poor	None
17	T. A.	69	M	Localized peritonitis (Gastric ca. post-op.)		1500mg/day × 10days 500mg/day × 1day	Good	None
18	N. N.	74	M	Localized peritonitis (Esophageal ca. post-op.)	<i>S. faecalis</i>	1500mg/day × 12days 1000mg/day × 1day	Poor	None
19	T. M.	38	M	Abdominal wall abscess (Appendicitis post-op.)	<i>β-Streptococcus</i> <i>γ-Streptococcus</i>	1000mg/day × 3days 500mg/day × 1day	Good	None

N. G. : No growth

Fig. 6 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791



性 17 例, 女性 2 例であった。MK-0787/MK-0791 を使用しているが, 以下 MK-0787 の投与量で記載する。1 日投与回数は 2~3 回で, 1 日投与量は 500~1500 mg であった。投与日数は 4 日~19 日間で, 総投与量は 3.5~19 g であった。19 症例中, 有効症例 13 例, 無効症例 6 例で有効率は 68.4% であった。菌を検出し得た症例は 12 例で, このうち単独菌検出例が 3 例, 他の 9 例は 2 種以上の複数菌を検出している。複数菌検出例では 2 種の菌が検出されたもの 3 例で, 3 種の菌が検出されたもの 3 例, 4 種が 2 例, 7 種が 1 例であった。*S. aureus*, *S. epidermidis* の検出された 2 症例は共に有効であったが, *S. faecalis* の検出された 4 症例では 1 症例にのみ有効であった。また, *P. aeruginosa* が検出された 4 症例でも 1 症例にのみ有効であった。*Bacteroides* などの嫌気性菌が検出された症例では 4 例中 2 例に有効であった。副作用については自他覚所見に注意をはらって観察したが認められなかった。臨床検査所見についても本剤によると思われる異常例を認めなかった (Table 21, Fig. 5, 6)。

無効症例について略記する。

症例 No. 2 15 歳, 男性, 穿孔性虫垂炎にて虫垂切除, ドレナージ施行す。術後より本剤投与するも約 10 日間にわたりドレナージより排膿あり。約 1 週間腹膜炎刺激症状とれず, 11 日目より再度熱発あって膿より *P. aeruginosa*, *E. coli* が出現している。本剤を 19 日間使用し他剤に変更した。

症例 No. 3 49 歳, 女性, 腹腔全体におよぶ巨大な卵巣のう腫で婦人科的処理不能のため外科にて開腹手術施行するも腸管との癒着があまりにも強く全摘不能, のう腫の部分的ドレナージを行った。術後に限局性腹膜炎が発生し本剤を投与する。しかし熱発および腹膜炎刺激症状とれず投与開始後 12 日目に再度開腹手術にふみきった。なお, 投与中のドレナージよりの検出菌は *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *Bacteroides* sp であったが投

与後の検出菌は *P. aeruginosa*, *S. faecalis* であった。

症例 No. 8 58 歳, 女性, 2 年前に子宮癌にて放射線照射をうけている。突然, 腹痛をきたし来院, 開腹手術にて小腸穿孔と判明, 腸管部分切除施行す。術後 2 週間より 38~39°C の熱発あり, 全身 CT 所見上腹腔内膿瘍あり, 開腹ドレナージ手術施行する。術前より他剤使用していたが下熱傾向を示さず, 本剤に変更する。本剤に変更後, 多少下熱傾向を示すも, 排膿量変化せず, 疼痛などの局所所見も改善されない。臨床検査で投与開始後 7 日目 CRP 4+, 白血球数 10200 で, これも改善しないため無効と判定した。

症例 No. 12 44 歳, 男性, 他院にて胸膜炎の診断にて胸膜穿刺, 胸水約 1800 ml 排液, その後肺虚脱もあって当院入院, 胸腔ドレナージ効果不良で開胸ドレナージ施行す。術後胸腔ドレナージより混濁胸水を認め熱発も出現し本剤を使用する。投与開始後やや下熱傾向はあったが, 胸水混濁はとれず量的にも変化しないため無効と判定した。

症例 No. 16 58 歳, 男性, 脾頭部癌にて脾頭十二指腸切除術施行後, 胃腸吻合部の縫合不全発生, ドレナージ手術施行し本剤を投与する。投与開始後 8 日目にいたっても発熱とれず, 白血球数 13800, CRP 3+であり, 腹膜炎刺激症状も改善されず他剤に変更した。膿汁からは *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *P. putida*, *S. faecalis* などが検出された。

症例 No. 18 74 歳, 男性, 食道癌にて食道全摘, 結腸間置術施行後腹腔内膿瘍にて腹壁創診開す。当部位にドレナージ留置し本剤を 1 日 1500 mg, 13 日間使用するも熱発はとれず, 白血球数も 10000 以下とはならず, 排膿も持続したため, 無効と判定した。なお, 本剤投与前後に膿より *S. faecalis* が検出されている。

III. 考 察

カルバペネム系抗生物質 MK-0787 と選択的 renal dipeptidase 阻害剤 MK-0791 との 1:1 配合剤について基礎的, 臨床的検討を行なった。MK-0787 はグラム陽性, グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し, 特に *P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を発揮する。*S. faecalis* にも強い抗菌力を示し, *B. fragilis* を含む各種嫌気性菌にも強い抗菌力を有するとされている。本剤について臨床分離菌に対する抗菌力を検討したが, やはり *Staphylococcus coagulase* 陽性菌, *coagulase* 陰性菌に対して非常に強い抗菌力を示した。特に *coagulase* 陽性菌では 27 株中 26 株が 0.05 µg/ml 以下で阻止されている。*coagulase* 陰性菌に対しては陽性菌に対するよりやや劣る抗菌力で少数ながらかなり高い MIC 値を示す株が認められた。*S. faecalis* にも非常に優れた抗菌力

Table 21 Laboratory findings before and after administration of MK-0787/MK-0791

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		GOT		GPT		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1		448		13.8		39		8,800		37		44		
2		366		10.9		33		7,400		12		13		
3	313	321	9.9	9.4	28.4	27.4	10,200	14,800	15	15	15	22	16.1	26.6
4	405	417	10.8	11.1	36.5	35.5	21,100	5,800	37	231	31	98	19.2	9.1
5	322	357	9.6	10.7	29.6	33.7	5,300	6,200	47	56	42	42		9
6	491	405	14.6	11.5	43.2	35.6	13,400	5,600	23	45	54	51	13	12
7	424	466	12.2	13.6	36.0	40.9	15,600	5,900	42	21	54	18		4
8	297	353	9.2	10.6	27.9	31.7	6,100	10,100	13	30	27	34	4.9	11
9	248	573	8.2	16.9	23.6	52.1	6,800	7,300	53	48	29	51	34.9	25.5
10	425	431	13.2	12.9	39.1	39.9	11,900	8,100	20	13	14	12		
11	344	390	9.8	10.3	31.7	34.7	14,100	15,600	35	74	29	62	25	31
12	322	403	9.9	11.7	28.8	37.4	6,600	5,500	19	18	19	9		9
13	317	258	9.8	8.3	29.5	24.6	16,300	5,300	10	9	6	6	18.4	11.4
14	207	148	7.2	5.5	21.5	15.4	5,600	9,200	16	26	16	32	16.3	18.6
15	279	158	7.9	5.2	24.3	14.6	15,100	6,200	30	25	19	14		
16	405	316	12.8	9.8	37.6	29.3	16,100	11,700	67	144	40	155	9.6	18.4
17	468	495	12.3	12.8	38.5	39.7	15,600	8,500	27	12	15	5	12.8	11.7
18	377	426	11.6	12.7	35.6	40.0	20,500	11,300	54	22	39	12	19	10
19	429		12.9		39.7		11,500		9		14		19.3	

B: Before A: After

を示し、 β -lactam 系の他剤と比較して最も強い抗菌力であった。ABPC より 1~3 段階良好な MIC 値を示した。また、グラム陰性桿菌に対しても非常に優れた抗菌力を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* のほとんどが 0.8~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で阻止された。殊に *P. aeruginosa* では比較検討した β -lactam 系薬剤中最も優れた抗菌力を示し、CFS と比較しても 1~3 段階強い抗菌力を示した。次に嫌気性グラム陰性桿菌 *B. fragilis* に対する抗菌力も強く、検索した薬剤中最も優れた成績であった。原液接種と 100 倍希釈菌液接種の二種について検討したが、*E. cloacae* および *P. aeruginosa* に多少の接種菌量の影響が認められたが、全体的にあまり強い影響は認められなかった。MK-0787 は各種細菌が産生する β -lactamase に対しきわめて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性を有するとされている。我々の行なった *B. fragilis* の実験でもこれが推測される結果であった。従来 *B. fragilis* に強い抗菌力を有するとされている CZX, CMX, CTX に 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性をしめす *B. fragilis* に対し 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の非常に強い抗菌力を示した。次に外胆汁瘻造設症例 5 例での血中濃度、胆汁中濃度を測定したが、当配合剤 (MK-0787 500 mg/MK-0791 500 mg) 点滴静注で血中濃度は点滴終了直後 (30 分値) 約 30 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間約 15 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間約 10 $\mu\text{g/ml}$ で臨床分離菌の MIC 値を考慮すると十分な濃度と思われる。胆汁中濃度については 1 時間、2 時間値が約 4~5 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で約 3 $\mu\text{g/}$

ml とやや低い移行を示し、胆汁中への移行性はあまり良好ではない薬剤と思われる。外科臨床症例 19 例に当薬剤を使用した。19 症例中、有効 13 例、無効 6 例で有効率は 68.4% であった。基礎的データによって当薬剤に対する非常に強い期待感が生じ、比較的重症な感染症に使用されたことが、このような有効率となったものと思われる。菌を検出し得た 12 症例中 9 例が複数菌感染であったことから感染の重症度が推察される。副作用は認められず本剤によると考えられる臨床検査値の異常変動も認められなかった。以上より外科臨床に非常に有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. NBIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 1~35, 1983
- 2) ACAR, J. F.; F. W. GOLDSTEIN, M. D. KITZIS & L. GUTMANN: Activity of imipenem on aerobic bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 37~45, 1983
- 3) TALLY, F. P.; N. V. JACOBUS: Susceptibility of anaerobic bacteria to imipenem. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 47~51, 1983
- 4) MITSUHASHI, S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 53~64, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN SURGICAL FIELD

SHIGETOMI IWAI, KAZUMITSU TAKAI, YOSHINOBU SATO, TAKESHI SATO
KAZUYUKI TOMIOKA, MASAHIKO KUNIMATSU, AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA
WAKAKO MURA, IZUMI SATO and TAKASHI SAKABE

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

SATOYA USHIO

Department of Surgery, Ushio Hospital

DAIJO JINNO and KATSUNORI YAMANAKA

Department of Surgery, Kanazawabunko Hospital

Fundamental and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) were investigated. Antibacterial activities of MK-0787 to clinical isolates were studied as compared with ABPC, SBPC, PIPC, CER, CEZ, CFX, CMZ, CFS, CTM, LMOX, CPZ, CZX, CMX and CTX. Antimicrobial activities against clinical isolates of coagulase positive and negative *Staphylococci*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* and *B. fragilis* were studied. On coagulase positive *Staphylococci* MICs were ≤ 0.05 to $0.4 \mu\text{g/ml}$, inoculum size with 10^6 CFU/ml, on coagulase negative *Staphylococci*, MICs were ≤ 0.05 to $0.8 \mu\text{g/ml}$ without two strains of 25, $50 \mu\text{g/ml}$. *S. faecalis* were $0.8\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$. Gram-negative bacteria, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* were highly susceptible to MK-0787, mostly ranged $0.4\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$. On *B. fragilis*, MICs were $0.4\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$. MK-0787 500 mg/MK-0791 500 mg was administered intravenously by drip infusion, and mean serum levels were $30.2 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, $15.5 \mu\text{g/ml}$ at one hour, $9.7 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours, $3.0 \mu\text{g/ml}$ at 4 hours, $0.9 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration. Mean bile levels were $4.1 \mu\text{g/ml}$ at one hour, $4.7 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours, $3.1 \mu\text{g/ml}$ at 4 hours and $0.6 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration. MK-0787/MK-0791 was administered intravenously by drip infusion to 19 patients with various infection in the field of surgery. Clinical response were effective in 13 cases and poor in 6 cases with efficacy rate of 68.4%. No side effect was noted.