

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

加藤 繁次・小野 成夫・田中 豊治・石田 元比古・広部 誠一  
東京歯科大学外科学教室

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である imipenem (MK-0787) と renal dipeptidase の選択的阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) の 1:1 の配合剤を 12 例の外科的感染症に使用した。1 回量 500 mg/500 mg を 1 日 2 回、100 ml の生理食塩液に溶解して点滴静注し、投与期間最短 5 日、最長 22 日であった。12 例 13 病巣に対し著効 1 例、有効 11 例、やや有効 1 例で、有効率は 92.3% であった。他の 1 例に皮内反応陽性例を認めた。使用例では、副作用ならびに臨床検査値への影響は認められなかった。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社で開発されたカルバペネム系抗生物質で、thienamycin の誘導体であり、その構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤はグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し、強い殺菌力を有し、各種  $\beta$ -lactamase に安定でかつ阻害活性を示すが<sup>1)</sup>、弱い腎毒性を有し<sup>2)</sup>、腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解されるため、尿中回収率が低いことが特徴である<sup>3)</sup>。この renal dipeptidase を選択的に阻害する cilastatin sodium (MK-0791) を米国メルク社は新しく開発し、imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を 1:1 の配合剤にすることにより、MK-0787 の尿中回収率の上昇および MK-0787 の腎毒性が軽減された<sup>4)</sup>。今回我々は本配合剤に対して外科領域における臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告

する。

## I. 研究方法

昭和 59 年 2 月より昭和 59 年 11 月までに、東京歯科大学外科で入院加療を施行した外科的感染症 12 例 13 病巣を対象とした。年齢は 18 歳より 51 歳にわたり男性 8 例、女性 4 例であった。その内訳は、皮膚軟部組織化膿症 4 例、術後創化膿症 3 例、肛門周囲膿瘍 2 例、乳腺炎 2 例、腹腔内膿瘍 1 例、痔瘻 1 例であった。

本剤投与方法は、100 ml の生理食塩液に MK-0787/MK-0791 の 500 mg/500 mg を溶解し、30 分かけて 1 日 2 回点滴静注した。

細菌学的検索法は、感染巣より採取した膿を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性ならびに嫌気性培養をおこなった。嫌気性培養にはガスバック法を使用した。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後 3 日以内に感染症に関する自他覚症状、所見の改善がみられたものを著効 (Excellent)、同症状、所見の改善に 4 日以上 7 日以内を要したものを有効 (Good)、8 日以上を要したものをやや有効 (Fair)、本剤投与中に不変または増悪したものを無効 (Poor) とした。

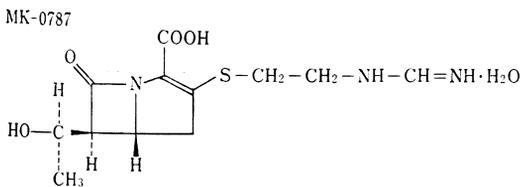
副作用の検討に関しては、投与前と投与後の末梢血、血清 GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine などの変動およびその他の自他覚所見を観察し判定した。

## II. 成績

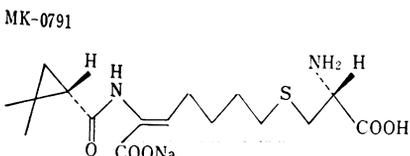
症例および本剤投与前抗生剤、投与量、投与期間、起炎菌、外科的処置、臨床成績を一括して Table 1 に示した。

症例 1 は、犬咬傷後の指の蜂巣炎で、本剤投与前に経口にて CFT と筋注にて AMK が投与されたがいずれも無効で、本剤投与後 5 日目に排膿停止し、有効と判定した。膿より *Eubacterium* が検出されたが、治療後培養

Fig. 1 Chemical structures of MK-0787 and MK-0791



Molecular formula:  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$   
Molecular weight: 317.36



Molecular formula:  $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$   
Molecular weight: 380.43

Table 1 Clinical effects on MK-0787, MK-0791 in surgical infections

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Prior drugs	Dose (mg)	Frequency (day)	Duration (day)	Clinically isolated organisms	Remarks	Clinical effect
1	♂	21	Phlegmon (Finger) (After dog bite)	CFT AMK	500/500	2	7	<i>Enterobacterium</i>		Good
2	♀	47	Phlegmon (Head) (After contused wound)	None	500/500	2	7	<i>S. aureus</i>	Incision	Good
3	♂	36	Facial furunculosis	AMPC	500/500	2	7	<i>S. aureus</i> (Face)	Incision	Good
			Phlegmon (Foot)	DOXY				<i>S. aureus</i> (Foot)		
4	♂	26	Phlegmon (Buttock)	CEX	500/500	2	9	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i>	Incision	Good
5	♂	51	Wound infection (Perineal) (Rectum cancer)	CFX AMK PIPC	500/500	2	22	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Drainage	Fair
6	♀	37	Wound infection (Appendicitis, panperitonitis)	PIPC AMK	500/500	2	18	<i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i> <i>C. diversus</i>		Good
7	♂	48	Wound infection (Appendicitis, panperitonitis)	CMZ AMK	500/500	2	8	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	Drainage	Good
8	♂	22	Periproctal abscess	None	500/500	2	7	<i>E. coli</i> <i>B. distasonis</i> <i>Peptostreptococcus</i>	Incision	Good
9	♂	40	Periproctal abscess	None	500/500	2	9	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium</i>	Puncture	Good
10	♀	26	Acute suppurative mastitis	CEX AMK	500/500	2	5	<i>S. aureus</i>	Incision	Excellent
11	♀	34	Acute suppurative mastitis	None	500/500	2	9	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	Incision	Good
12	♂	43	Intraabdominal abscess	CFX AMK PIPC	500/500	2	13	<i>B. fragilis</i>	Drainage	Good

Table 2 Isolated organisms and biological effect of MK-0787/MK-0791

Isolated organisms	Biological effect				Eradication rate (%)
	Eradicated	Persistent	Newly appeared	Unknown	
<i>S. aureus</i>	6				100
<i>S. epidermidis</i>	1				100
<i>S. faecalis</i>	1				100
<i>E. coli</i> ...	3				100
<i>K. pneumoniae</i>	1				100
<i>P. aeruginosa</i>	2				100
<i>Citrobacter</i>	2				100
<i>Peptostreptococcus</i>	1				100
<i>Eubacterium</i>				1	
<i>Fusobacterium</i>	1				100
<i>B. fragilis</i>	4				100
<i>B. distasonis</i>	1				100
Total	23	0	0	1	95.8

すべき材料なきため細菌学的効果は不明とした。

症例2は、挫創後の頭部蜂巣炎で、本剤投与後5日目に排膿停止し有効と判定した。膿より *S. aureus* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例3は、多発面行と左下腿蜂巣炎で、本剤投与前に経口にて AMPC および DOXY が投与されたがいずれも無効で、本剤投与後5日目に両患部とも排膿停止し、有効と判定した。両病巣の膿よりともに *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は2株とも消失であった。

症例4は、臀部蜂巣炎で、本剤投与前に CEX が投与されていたが無効で、本剤投与後6日目に排膿停止し有効と判定した。膿より *K. pneumoniae* および *B. fragilis* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例5は、直腸癌の腹会陰式直腸切断術後の会陰創感染症で、CFX, AMK, PIPC が投与されたがいずれも無効であった。本剤投与後排膿停止に18日間を要したため、やや有効と判定した。膿より *S. faecalis* と *P. aeruginosa* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例6は、壊疽性虫垂炎、汎発性腹膜炎術後の創感染症で、PIPC と AMK が投与されたが無効であった。本剤投与後8日目に排膿停止し、有効と判定した。膿より *S. aureus*, *C. freundii*, *C. diversus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例7は、壊疽性虫垂炎、汎発性腹膜炎術後の創感染症で、CMZ と AMK が投与されたが無効であった。本剤投与後5日目に排膿停止し、有効と判定した。膿より *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例8は、肛門周囲膿瘍で、切開後本剤を投与し、5日目に排膿停止し有効と判定した。膿より *E. coli*, *B. distasonis*, *Peptostreptococcus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例9は、肛門周囲膿瘍で、穿刺後本剤を投与し、炎症の諸症状7日目に完全消失し、有効と判定した。膿より *E. coli*, *B. fragilis*, *Fusobacterium* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例10は、乳腺炎で、CEX および AMK が投与されていたが無効で、切開後本剤を投与し、排膿3日目に消失し、著効と判定した。膿より *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例11は、乳腺炎で、切開後本剤を投与し、5日目に排膿停止し、有効と判定した。膿より *S. epidermidis*, *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例12は、原発巣不明の腹腔内膿瘍で、開腹排膿術後に本剤を投与した。投与後7日目にドレーンよりの膿の排出停止し、有効と判定した。膿より *B. fragilis* が検

Fig. 2 Haematological change after MK-0787/MK-0791 administration

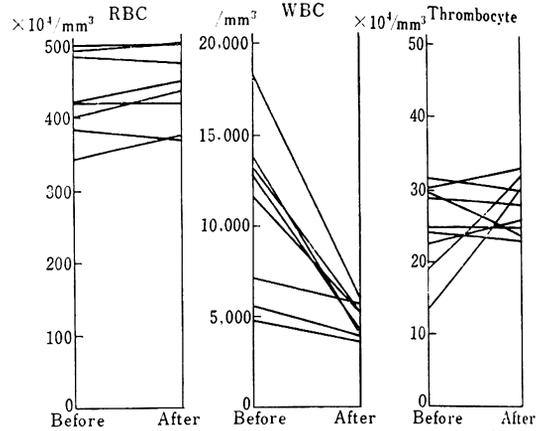


Fig. 3 Fluctuation of liver function after MK-0787/MK-0791 administration

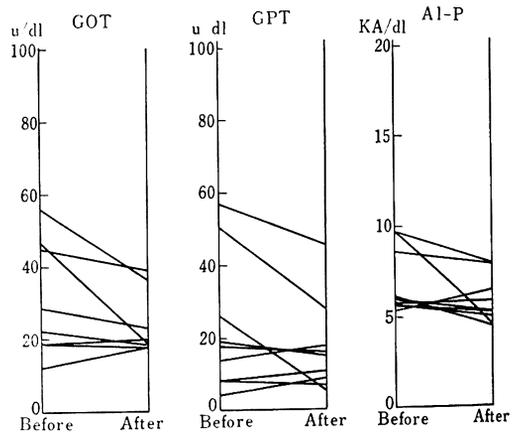
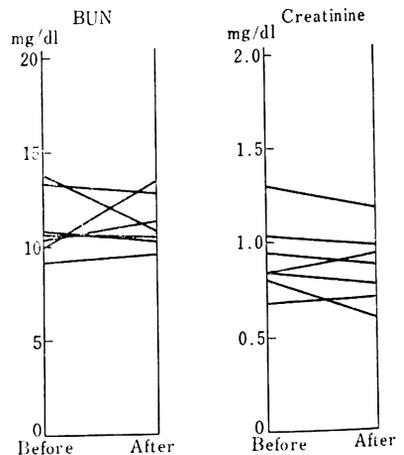


Fig. 4 Fluctuation of renal function after MK-0787/MK-0791 administration



出され、細菌学的効果は消失であった。

上記のごとく、計 12 例に MK-0787/MK-0791 を投与し、各疾患別の有効率は、皮膚軟部組織化膿症 4 例、5 病巣に対しては 5/5 (100%)、術後創化膿症 3 例に対しては 2/3 (66.7%)、肛門周囲膿瘍 2 例に対して 2/2 (100%)、乳腺炎 2 例に対しては 2/2 (100%)、腹腔内膿瘍 1 例に対して 1/1 (100%) で、合計すると 12 例、13 病巣に対して 12/13 (92.3%) であった。

13 病巣の膿より計 24 株の細菌が検出された (Table 2)。その内訳は、*S. aureus* 6 株、*B. fragilis* 4 株、*E. coli* 3 株、*P. aeruginosa* 2 株、*Citrobacter* 2 株、*S. epidermidis*、*S. faecalis*、*K. pneumoniae*、*Peptostreptococcus*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*B. distasonis* がそれぞれ 1 株ずつであった。その細菌学的効果は、*Eubacterium* の 1 株が不明であるのを除き、他の 23 株は消失で、その消失率は 23/24 (95.8%) であった。

上記臨床例 12 例を含み計 13 例に本剤投与前に皮内反応試験による本剤に対するアレルギーの有無を検索した。上記の臨床使用例 12 例は皮内反応試験は陰性であったが、18 歳の女性で痔瘻の 1 例が 23 mm×30 mm と皮内反応陽性のため、今回の検討の対象外とした。

### III. 副作用

本剤投与前後に末梢血、血清 GOT、GPT、Al-P を測定し得たのは 9 例、BUN、Creatinine は 7 例であるが、本剤投与によると考えられる異常値は認められなかった (Fig. 2, 3, 4)。また、皮内反応陰性例の 12 例では、投与に関連する悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などの過敏症状も認められなかった。

### IV. 考察

MK-0787 は新カルバペネム系抗生剤で、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い殺菌性を有すとされている<sup>1)</sup>が、今回の我々の検討でも *S. aureus* 6 株、*S. epidermidis* 1 株、*S. faecalis* 1 株のグラム陽性球菌に対しても有効であった。またグラム陰性桿菌に対しても有効で、*E. coli* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*Citrobacter* 2 株が除菌された。また *B. fragilis*

4 株を主体とする嫌気性菌に対しても有効であった。12 症例 13 感染巣より複数の起原菌が検出されたのは 7 例 (53.8%) であったが、*S. faecalis* と *P. aeruginosa* の混合感染例 1 例を除き、他はすべて除菌された。

MK-0791 は抗菌活性はなく、選択的に renal dipeptidase を阻害し、MK-0787 の腎毒性を軽減させるとされている<sup>2)</sup>が、今回我々の検討でも、本剤投与後血清 BUN、Creatinine の異常値を示した症例は 1 例も認めず、MK-0787/MK-0791 の配合剤は安全性の高い薬剤と考えられる。

### V. 結 語

MK-0787/MK-0791 を 12 例の外科的感染症に使用し、13 病巣に対して著効 1 例、有効 11 例、やや有効 1 例の成績を得た。本剤投与による副作用ならびに臨床諸検査値への影響はみられなかった。

### 文 献

- 1) NEU, H. C. ; P. LABTHAVIKUL : Comparative *in vitro* activity of *N*-formimidoyl Thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its  $\beta$ -lactamase stability. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 : 180~187, 1982
- 2) CALANDRA, G. B. ; F. M. RICCI & C. WANG et al. : Safety and tolerance comparison of imipenem-cilastatin to cephalothin and cefazolin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (S-D) : 125~131, 1983
- 3) NORRBY, S. R. ; K. ALESTIG & F. FERBER et al. : Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 293~299, 1983
- 4) NORRBY, S. R. ; K. ALESTIG & B. BJÖRNEGÅRD et al. : Urinary recovery of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl Thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 300~307, 1983

## CLINICAL STUDIES ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA,  
MOTOHIKO ISHIDA and SEIICHI HIROBE  
Department of Surgery, Tokyo Dental College

Clinical studies were performed on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) in 13 patients with surgical infections and the following conclusions were obtained.

MK-0787/MK-0791 was administrated intravenously at a dose of 500 mg/500 mg twice a day for 5 to 22 days in 4 cases of phlegmon (1 cases with facial furunculosis), 3 cases of post-operative wound infection, 2 cases of periproctal abscess, 2 cases of mastitis, one case of intraabdominal abscess.

Clinical response was obtained in 12 out of 13 cases, effective rate was 92.3%.

One case was taken out of the study because of its hypersensitivity by intracutaneous injection of this drug.

Any side effects were recognized with the drug neither in subjective signs nor objective findings, and none of the safety laboratory parameters were affected.