

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

由良二郎・品川長夫・石川 周・城 義政  
河辺章夫・柴田純孝・真下啓二  
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

吉見 治・杉村公平  
東海通信病院外科

渡辺 晋  
名古屋市立緑市民病院外科

伊藤忠夫  
多治見市民病院外科

犬飼昭夫・松垣啓司  
員弁厚生病院外科

田辺克彦・細野 進  
臨港病院外科

宇佐見詞津夫  
刈谷総合病院外科

新しく開発された thienamycin の誘導体である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について外科領域における基礎的, 臨床的検討を行い次の結果が得られた。

(1) 抗菌力: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa* に対する MK-0787 の MIC のピークはそれぞれ 0.05, 0.2, 0.2, 0.8 µg/ml であり, *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対しては latamoxef (LMOX), gentamicin (GM), piperacillin (PIPC) より優れていた。

(2) 胆汁中移行: MK-0787/MK-0791 投与時の MK-0787 の胆汁移行は cefoxitin (CFX) と比較しやや劣るが MIC よりみて十分な濃度が得られた。

(3) 臨床使用成績: 外科的感染症 38 例に使用し, 著効 6 例, 有効 22 例, やや有効 6 例, 無効 2 例, 不明 2 例であった。自覚的副作用は認められなかったが, 7 例に肝機能異常を中心とする臨床検査値異常が認められた。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社にて開発された新しい系統の抗生物質であり, *Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の誘導体である。体内においては主として腎にて dehydropeptidase-I により不活化されるが, この不活化酵素に対する阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) も同時に開発された。MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合剤は動物実験においてもその有用性が証明された。

今回, われわれは, MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合剤 (以下本剤と略す) の提供をうけ, 外科領域に

における基礎的, 臨床的検討を行い, 若干の結果を得たので報告する。

#### I. 方 法

1. 抗菌力: 外科病巣分離の *S. aureus* 18 株, *E. coli* 3 株, *Klebsiella* sp. 23 株および *P. aeruginosa* 13 株について MK-0787, LMOX, GM, PIPC の抗菌力を測定した。測定方法は Müller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり, 最終接種菌量は  $10^5$  個/ml である。抗菌力は最小発育阻止濃度 (MIC) で示した。

2. 胆汁中移行:胆石症術後の総胆管Tチューブドレナージの3症例および脾頭部十二指腸切除術後の症例で肝内胆管にチューブの挿入された1例の合計4例について本剤の胆汁中移行を測定した。胆石症術後の3例についてはCFXとのcross overを施行した。本剤ではそれぞれ500mgの配合剤を生理食塩液100mlに溶解し30分かけて点滴で静脈内投与した。CFXは1gを生理食塩液100mlに溶解し30分かけて点滴で静脈内投与した。検体の採取時間は、まず血中濃度については本剤およびCFXともに投与開始後30分(投与終了時),1,2,4,6時間である。胆汁の採取は投与開始より6時間まで1時間ごとに全量を採取し,その一部を濃度測定した。検体である血液は直ちに遠心分離し,1M Morpholino-ethane sulfonate緩衝液(pH6.0)/Ethylene-glycol(1:1v/v)(MES/EG)を等量加え,また胆汁は同様に1M Morpholino-propane sulfonate緩衝液(pH7.0)/Ethylene-glycol(1:1v/v)(MOPS/EG)を等量加え,測定まで-80°Cに保存した。測定方法はMK-0787では,*Bacillus subtilis* ATCC12432を用いたペーパーディスク法であり,用いた培地はMüller-Hinton agar,標準曲線作製にあたり用いた希釈液は人血漿では0.05M MOPS緩衝液(pH7.0),胆汁ではブールした人胆汁である。CFXの測定方法は,*S. aureus* MB2786を用いたペーパーディスク法であり,用いた培地はHeart Infusion agar,標準曲線作製にあたり用いた希釈液は人血漿では0.15M PBS(pH6.0),胆汁ではブールした人胆汁である。MK-0791の測定はHPLC法であり,日本メルク萬有(株)研究所に依頼し

Fig. 1 Susceptibility distribution of *S. aureus* (18 strains)

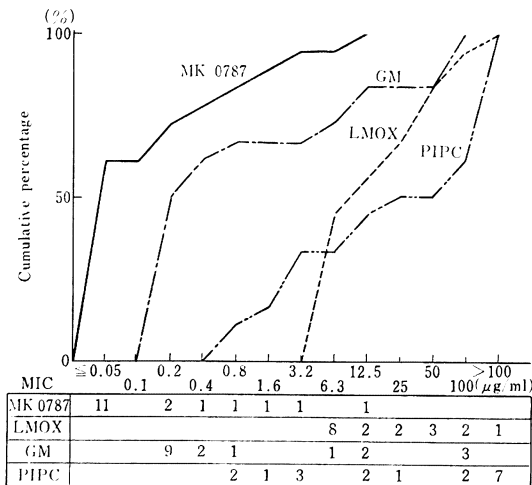


Fig. 2 Susceptibility distribution of *E. coli* (23 strains)

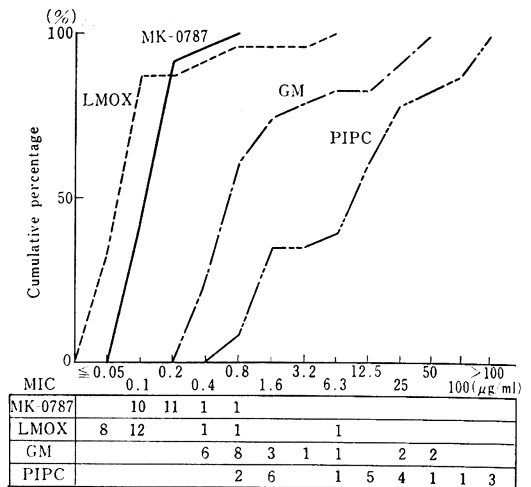
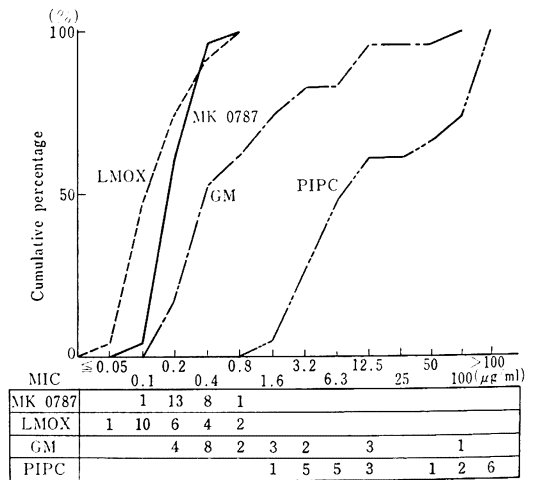


Fig. 3 Susceptibility distribution of *Klebsiella* sp. (23 strains)



た。分析機器はウォーターズの液体クロマトグラフ用600Aポンプ, サンプルプロセッサー710B, システムコントローラー720, データーモジュールM730および日立蛍光分光光度計650-10LCを用い, 分析カラムはエルマー光学社のERC-ODS-1162充填ステンレスカラム, ガードカラムはバイオラッド社のBIO-SIL ODS-10カートリッジ, 反応カラムはワットマン社のガラスビーズ充填ステンレスカラムを用いた。移動相としては水:リン酸(85%):イソプロピルアルコール(91.8:0.2:8.0, v/v%)を用いた。

3. 臨床使用: 外科領域における代表的な感染症を中

Fig. 4 Susceptibility distribution of *P. aeruginosa* (13 strains)

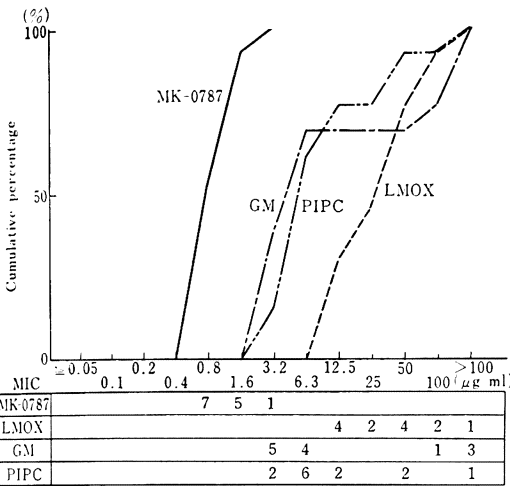
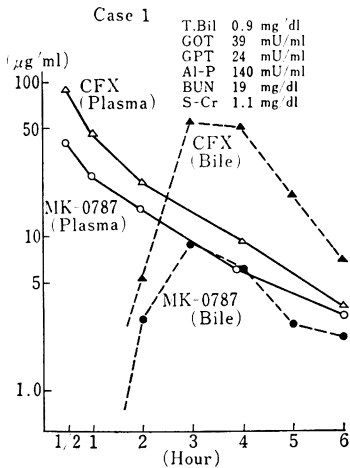


Fig. 5 Plasma and bile levels of MK-0787 and CFX



25 μg/ml かまたはそれ以上の値であり、MK-0787 より劣った成績であった (Fig. 2)。

*Klebsiella* sp. 23 株については、MK-0787 の MIC のピークは 0.2 μg/ml であり、LMOX のそれは 0.1 μg/ml であった。両剤とも全ての株は MIC 0.8 μg/ml かまたはそれ以下という良好な抗菌力を示した。GM では MIC のピークは 0.4 μg/ml であり、PIPC では MIC が 50 μg/ml かまたはそれ以上の株が 23 株中 9 株認められた (Fig. 3)。

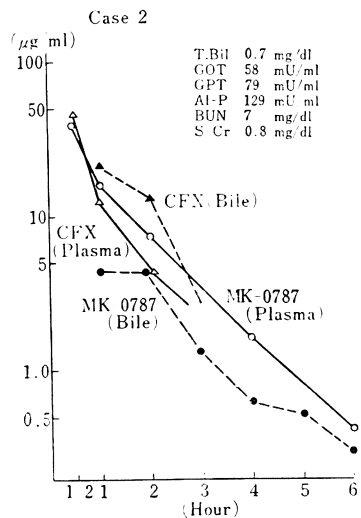
*P. aeruginosa* 13 株については MK-0787 の MIC のピークは 0.8 μg/ml であり、GM では 3.2 μg/ml であった。MK-0787 は GM, LMOX, PIPC より優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。

2. 胆汁中移行

症例 1 73 歳、男性、体重 40 kg、胆石症術後 T チューブドレナージの症例である。濃度測定時の肝機能は GOT 39 mU/ml, GPT 24 mU/ml, Al-P 140 mU/ml であった。本剤は 30 分かけて点滴静注されたが、投与終了時には、MK-0787 の血中濃度は 39.0 μg/ml を示した。MK-0787 の胆汁中濃度のピークは投与開始後 2~3 時間にあり 9.0 μg/ml の濃度を示した。CFX は 1g 投与されたが、その胆汁中濃度のピーク値は 55.2 μg/ml であり本剤より良好な移行を示した (Fig. 5)。

症例 2 50 歳、男性、体重 54 kg、胆石症術後の総胆管 T チューブドレナージの症例である。濃度測定時の肝機能は GOT 58 mU/ml, GPT 79 mU/ml, Al-P 129 mU/ml であった。MK-0787 の胆汁中濃度のピークは投与開始後 0~1 時間にあり 4.3 μg/ml を示している。CFX の胆汁中濃度のピークも同様に投与開始後 0~1 時

Fig. 6 Plasma and bile levels of MK-0787 and CFX



心に 38 症例に本剤を使用し、その安全性、有用性について検討した。

II. 成績

1. 抗菌力: *S. aureus* 18 株に対する MK-0787 の MIC は、ピークが 0.05 μg/ml かまたはそれ以下という良好な抗菌力を示した。続いて GM の抗菌力が良好であったが、LMOX では MIC のピークは 6.3 μg/ml であり PIPC では、18 株中 9 株が MIC 100 μg/ml かまたはそれ以上を示した (Fig. 1)。

*E. coli* 23 株については MK-0787 の MIC のピークは 0.2 μg/ml であり、すべての株は 0.8 μg/ml 以下であった。LMOX の MIC のピークも 0.1 μg/ml であり良好な抗菌力を示した。しかし、GM では MIC のピークは 0.8 μg/ml であり、PIPC では 23 株中 9 株が MIC

Fig. 7 Plasma and bile levels of MK-0787 and CFX

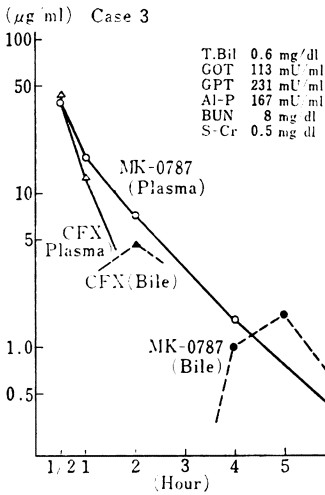
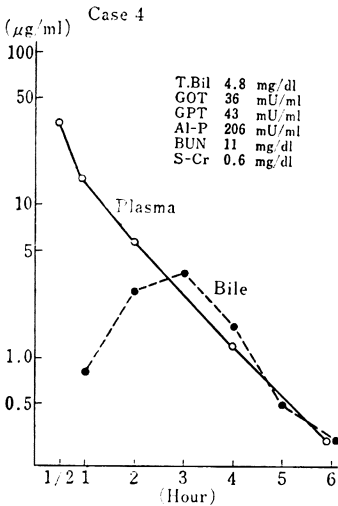


Fig. 8 Plasma and bile levels of MK-0787



間であったが 20.9 µg/ml の高い濃度であった (Fig. 6)。

症例 3 59 歳, 女性, 体重 52kg, 同じく胆石症術後の総胆管Tチューブドレナージの症例である。濃度測定時の肝機能は GOT 113 mU/ml, GPT 231 mU/ml, Al-P 167 mU/ml であり, MK-0787 の血中濃度は点滴終了時で 39.3 µg/ml を示した。MK-0787 の胆汁中のピークは CFX より遅れており投与開始後 4~5 時間で 1.6 µg/ml であり, CFX のピーク値の約 1/3 であった。肝機能障害もあり MK-0787 および CFX とともに胆汁中への移行は不良であった (Fig. 7)。

症例 4 34 歳, 男性, 体重 48.5kg, 臍頭部腫瘍にて臍頭十二指腸切除術後の症例である。肝内胆管に挿入されたチューブより胆汁は採取された。濃度測定時の肝

Table 1 Plasma and bile levels of MK-0787/MK-0791

Plasma levels of MK-0787/MK-0791 (µg/ml)

Case No.	Drug	Hour				
		1/2	1	2	4	6
1	MK-0787	39.0	24.1	14.8	6.1	3.0
	MK-0791	47.3	16.3	5.8	1.7	0.3
2	MK-0787	38.4	15.7	7.3	1.6	0.4
	MK-0791	51.7	29.3	17.5	7.4	3.9
3	MK-0787	39.3	16.8	7.1	1.5	0.4
	MK-0791	39.5	13.4	5.7	1.0	N.D.
4	MK-0787	34.5	14.7	5.8	1.2	0.3
	MK-0791	48.6	15.6	5.4	1.4	N.D.

Bile levels of MK-0787 (µg/ml)

Case No.	Hour	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
		1	N.D.	2.9	9.0	6.1	2.7
2	4.3	4.2	1.3	0.6	0.5	0.3	
3	N.D.	N.D.	N.D.	1.0	1.6	0.6	
4	0.8	2.7	3.5	1.6	0.5	0.3	

N.D.: not detected

Table 2 Plasma and bile levels of cefoxitin

Plasma levels of cefoxitin (µg/ml)

Case No.	Hour	1/2	1	2	4	6
		1	88.0	45.7	22.1	9.3
2	45.7	12.2	4.3	N.D.	N.D.	
3	41.6	12.9	N.D.	N.D.	N.D.	

Bile levels of cefoxitin (µg/ml)

Case No.	Hour	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
		1	N.D.	5.3	55.2	50.5	18.3
2	20.9	13.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
3	N.D.	4.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	

N.D.: not detected

機能は GOT 36 mU/ml, GPT 43 mU/ml, Al-P 206 mU/ml であった。MK-0787 の血中濃度は点滴終了時で 34.5 µg/ml であり, 胆汁中濃度のピークは点滴開始後 2~3 時間であり 3.5 µg/ml の値を示した (Fig. 8)。

本剤と CFX を cross over した成績をみると, まず本剤の投与量は MK-0787 として 500mg であり, CFX は 1g という相違はあるが, 胆汁移行は MK-0787 で

Table 3-1 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age (y. o)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	MIC (μg/ml)	Treatment				Clinical effect	Side effect	Remarks
							Route	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1. H.H.	18	M	Acute peritonitis (appendicitis)	—	<i>E. coli</i>	0.2	D.I.	500/500×2	6	5.5.5.5	Good	(-)	GPT 1→15→39
2. H.I.	51	F	Acute peritonitis (appendicitis)	—	<i>E. faecalis</i> <i>P. fauctmobilis</i>		D.I.	500/500×2	10	10/10	Good	(-)	
3. M.K.	34	F	Acute peritonitis (appendicitis)	—	Unknown		D.I.	250/250×2	4	1.75/1.75	Good	(-)	Eosino 0→6→4
4. A.M.	66	F	Acute peritonitis (appendicitis)	—	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)	0.1 0.1 0.39	D.I.	250/250×2	10	5/5	Good	(-)	
5. G.A.	40	M	Acute peritonitis (appendicitis)	—	<i>Streptococcus</i> <i>E. coli</i>	0.39	D.I.	500/500×2	8	8/8	Good	(-)	
6. Y.O.	39	M	Acute peritonitis (appendicitis)	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i> ↓ (-)	0.78 0.2	D.I.	500/500×2	10	10/10	Excellent	(-)	
7. Y.H.	27	M	Acute peritonitis (duodenal ulcer)	—	<i>Candida</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>		D.I.	500/500×3	7	10.5.10.5	Good	(-)	
8. Y.S.	23	M	Acute peritonitis (duodenal ulcer)	—	(-) ↓ <i>S. epidermidis</i>		D.I.	500/500×3	5	7.5 7.5	Good	(-)	
9. A.M.	78	F	Postoperative peritonitis	Diaphragmatic hernia	<i>C. freundii</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>M. Morganii</i>		D.I.	250/250×2	11	5.5.5.5	Poor	(-)	

Table 3-2 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age (y.o)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	MIC (μg/ml)	Treatment			Clinical effect	Side effect	Remarks	
							Route	Daily dose (mg×times)	Duration (days)				Total dose (g)
10. S.A.	50	M	Postoperative peritonitis	Gastric cancer	Unknown		D.I.	500/500×3	14	21/21	Fair	(-)	
11. J.M.	10	F	Postoperative peritonitis	Appendicitis	Unknown		D.I.	250/250×2	10	5/5	Fair	(-)	
12. Y.M.	35	M	Intraabdominal abscess	Appendicitis	<i>S. intermedium</i> ↓ <i>S. aureus</i>		D.I.	500/500×2	7	7/7	Good	(-)	GOT 31→51→87 GPT 34→58→127 Eosino 5→11→8
13. A.B.	62	F	Intraabdominal abscess	Cholecystolithiasis	<i>S. xylosum</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> Fungi ↓ (-)	3.13 0.2 0.2	D.I.	250/250×2 ↓ 500/500×2	3 7	8.25/8.25	Good	(-)	Drainage (2nd day)
14. E.Y.	69	M	Intraabdominal abscess	Gastric cancer	<i>E. cloacae</i> ↓ (-)		D.I.	500/500×3	10	15/15	Good	(-)	
15. N.S.	39	F	Subphrenic abscess	Cholecho-lithiasis	Unknown		D.I.	500/500×3 ↓ 500/500×2	4 3	8.5/8.5	Excellent	(-)	GOT 15→256→80 GPT 14→207→99 Eosino 2→10→18
16. A.O.	35	M	Intraabdominal abscess	Appendicitis	<i>P. aeruginosa</i> Anaerobe ↓ <i>P. aeruginosa</i>		D.I.	500/500×2 ↓ 250/250×2	5 2	5.5/5.5	Good	(-)	GOT 17→366→56 GPT 19→868→172 A1-P 275→852→515 γ-GTP 81→209→215

Table 3.3 Clinical results of MIK 0787/MIK-0791

Case No.	Age (y/o)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	MIC ( $\mu$ g/ml)	Treatment				Clinical effect	Side effect	Remarks
							Route	Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)			
17. I.H.	39	F	Acute cholecystitis	Cholecystolithiasis	<i>E. faecium</i> <i>S. schirri</i> II ↓ (-)	3.13 0.013	D.I.	250/250 $\times$ 2	7	3.5/3.5	Good	(-)	Cholecystectomy (2nd day)
18. A.H.	65	F	Acute cholangitis	Gallbladder cancer	<i>X. multophilus</i> ↓ <i>X. multophilus</i>	>100 >100	D.I.	500/500 $\times$ 2	8	8/8	Poor	(-)	
19. Y.M.	70	F	Acute cholangitis	Common bile duct cancer	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>F. cloacae</i>	0.2	D.I.	500/500 $\times$ 2	8	7.5/7.5	Excellent	(-)	
20. T.N.	57	M	Acute cholangitis	Choledocholithiasis	Unknown		D.I.	500/500 $\times$ 2	6	5.5/5.5	Excellent	(-)	
21. A.A.	56	M	Biliary tract infection	Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i> ↓ <i>S. lactofaciens</i>	0.1	D.I.	500/500 $\times$ 2	7	6.5/6.5	Good	(-)	
22. K.F.	62	M	Biliary tract infection	Gastric cancer Rectal cancer	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	0.1	D.I.	500/500 $\times$ 2 ↓ 500/500 $\times$ 1	3 4	5/5	Good	(-)	
23. T.K.	54	M	Liver abscess	Common bile duct cancer	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ <i>M. morganii</i>	0.1 0.2 1.56	D.I.	250/250 $\times$ 2	10	5/5	Good	(-)	
24. S.S.	38	M	Intraabdominal abscess	---	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.1	D.I.	500/500 $\times$ 2 ↓ 250/250 $\times$ 2	4 1	4/4	Excellent	(-)	
25. F.S.	68	F	Intraabdominal abscess	---	<i>F. nucleatum</i> ↓ (-)	0.05	D.I.	500/500 $\times$ 2	7	6.5/6.5	Good	(-)	
26. K.M.	79	M	Coccygeal abscess	Anal tumor	Unknown		D.I.	500/500 $\times$ 2	14	14/14	Fair	(-)	

Table 3.4 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age (y/o)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Treatment				Clinical effect	Side effect	Remarks
							Route	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)			
27. F.T.	45	M	Perineal abscess	Diabetes mellitus	GNB		D.I.	500/500×2	10	10/10	Good	(-)	
28. Y.U.	29	M	Inguinal abscess	Liposarcoma	<i>P. mirabilis</i> ↓ <i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i>		D.I.	500/500×2	13	13/13	Unknown	(-)	Steroid
29. K.A.	69	M	Periproctal abscess	--	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>B. fragilis</i>		D.I.	250/250×2	10	5/5	Good	(-)	
30. A.K.	73	F	Pelvic abscess	Rectal cancer	<i>E. coli</i> <i>M. morgani</i> ↓ <i>M. morgani</i>	0.2 1.56	D.I.	500/500×2	11	11/11	Fair	(-)	
31. S.K.	84	M	Necrotizing fasciitis	Hypertension	<i>E. coli</i> ↓ <i>B. fragilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.2 0.78 0.05 0.2	D.I.	500/500×2	10	10/10	Fair	(-)	
32. S.A.	74	M	Postoperative pneumonia	Pneumothorax	<i>Streptococcus</i> <i>S. mitis</i> <i>E. agglomerans</i> ↓ <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	3.13 0.1 0.39 3.13 12.5	D.I.	500/500×2	7	6.5/6.5	Good	(-)	
33. Y.Y.	51	M	Postoperative pneumonia	Duodenal ulcer Lung tuberculosis	<i>P. stutzeri</i> <i>A. nitrohalis</i>		D.I.	500/500×3 ↓ 500/500×2 ↓ 500/500×1	8 1 3	14.5/14.5	Excellent	(-)	



Table 3-5 Clinical results of MK 0787/MK 0791

Case No.	Age (y/o)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	MIC (μg/ml)	Treatment				Clinical effect	Side effect	Remarks
							Route	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)			
34. S.I.	74	M	Postoperative pneumonia	Cholecystolithiasis	Unknown		D.I.	250/250×2	8	3.75/3.75	Good	(-)	Eosino 4→9
35. H.S.	58	F	Pyothorax	Lung metastasis (colon cancer)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	0.2 0.05	D.I.	500/500×2	10	10/10	Good	(-)	Drainage (before administration)
36. T.M.	50	M	Mediastinitis	Esophageal cancer	<i>S. xylois</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. nitrat</i> Y.L.O. ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. multophila</i> <i>A. xyloxydans</i>	0.78 0.1 6.25 0.2	D.I.	500/500×2	9	9.9	Good	(-)	
37. T.M.	50	M	Mediastinitis	Esophageal cancer	<i>S. liquefaciens</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.1 0.39 12.5	D.I.	500/500×3	16	24.24	Fair	(-)	
38. H.M.	11	M	Infectious endocarditis	VSD, AR, PDA	<i>P. cepacia</i>		D.I.	250/250×3	14	10.5/10.5	Unknown	(-)	GOT 28→75→45 GPT 28→56→43 WBC 5700→ 3100→4100 Concomitant with other antibiotics

Table 4 Laboratory findings before and after MK-0787/MK-0791 administration (\*K.A.U.)

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Hb (g/dl)	Ht (%)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)
1	527-534	17,900-12,400	15.6-16.0	47 -48	10- 26	1- 39	75- 72	11.6-10.4
2	308-328	10,700- 3,700	12.2-10.7	35 -31	12- 14	9- 20	27- 50	15.9- 8.3
3	408-409	17,900- 6,000	12.8-12.9	39 -37	14- 16	19- 17	32- 30	14.3-10.4
4	418-379	10,700- 7,200	12.9-11.7	-	8- 26	9- 21	189- 163	15.6-14.8
5	-400	12,400- 7,100	-13.6	-39	- 18	- 23	- 90	-15.5
6	524-486	20,900- 5,300	16.0-14.7	48.2-43.7	15- 14	14- 9	*7.8- 6.9	10.5-17.7
7	495-468	6,200- 5,600	14.6-14.2	42.9-40.9	10- 23	14- 14	*5.3- 5.2	14.6-17.5
8	361-470	18,000-17,400	15.1-16.1	45 -46.2	7- 8	8- 15	*6.6- 6.4	13.7-14.2
9	370-	9,500-	11.3-	36 -	36- 14	45- 7	200- 130	7.9- 9.9
10	372-395	14,000- 9,200	12.2-11.9	34 -35	16-277	20-315	73- 184	19.3-14.7
11	395-396	16,700- 6,000	11.7-11.8	35 -35	16- 20	9- 10	79- 81	14.4-10.5
12	462-434	12,800- 6,000	14.9-14.0	43.5-40.6	31- 87	34-127	102- 89	11 - 8
13	360-322	8,300- 8,100	10.8- 9.6	31.9-28.3	142- 84	233-101	231- 145	8 - 7
14	358-377	16,100- 7,500	10.7-10.9	31.5-32.3	43- 30	97- 39	237- 143	14 -14
15	436-456	9,000-10,100	12.2-12.3	37 -38	15- 80	14- 99	48- 62	9.6- 6.6
16	496-	16,900- 7,500	16.3-	46.6-	17-366	19-868	275- 852	- 8.8
17	378-398	8,500- 5,800	9.3-10.0	28.5-30.0	15- 17	10- 24	50- 48	13 - 9
18	374-425	11,900-19,700	11.2-13.0	39.1-39.8	36- 37	21- 14	*21.4- 23.3	8.2-11.1
19	354-349	7,700- 6,500	10.9-10.8	32.0-30.9	55- 59	43- 38	490-1,209	6 - 6
20	421-363	17,000- 4,000	13.7-11.7	40.3-34.4	330- 44	322- 85	501- 318	16 -15
21	272-347	10,500-15,200	8.3-10.5	-31.3	27- 39	10- 13	1,603-1,775	-12.2
22	239-301	15,200- 5,900	8.0-10.0	24.3-29.9	23- 15	19- 7	506- 288	-
23	323-478	6,300- 7,400	11.1-15.0	32.6-43.5	78- 70	121- 91	1,485- 880	19 -10
24	446-439	9,800- 5,400	-14.8	45.3-43.3	18- 34	12- 39	141- 129	13.2-11.1
25	333-327	11,100- 4,100	10.4-10.4	31.5-30.9	7- 20	1- 9	175- 149	14.9-14.7
26	362-317	17,600- 7,800	10.6- 9.6	34 -30	6- 29	11- 20	52- 46	28.8-13.5
27	470-454	12,400- 7,500	14.7-13.8	50 -45	8- 18	- 15	183- 162	17.5-18.5
28	368-373	23,100-12,900	11.7-11.3	33.7-34.1	21- 28	16- 70	134- 153	13 - 8
29	428-454	11,900-10,100	12.5-13.2	38.6-41.0	20- 19	18- 12	*7.9- 9.6	13.8-14.9
30	270-262	4,000-10,700	10.0- 9.8	27.5-26.8	93- 33	71- 27	95- 108	6 - 9
31	386-310	17,600- 8,300	11.9- 9.6	36 -30	33- 30	8- 9	*8.6- 7.7	21.0-20.4
32	281-309	10,800- 6,700	10.2-11.4	28.7-31.8	62-270	27-310	67- 195	22 - 9
33	377-376	14,600- 4,300	11.3-11.5	33.7-33.9	32- 29	8- 39	76- 89	20 -14
34	389-410	5,300- 6,100	12.9-13.2	37.8-39.4	49- 24	33- 8	121- 102	12 -16
35	442-422	17,600- 6,100	11.0-11.4	34.6-34.8	22- 22	2- 3	101- 127	12 - 6
36	361-358	26,500-11,000	11.4-11.7	32.5-33.5	24- 48	47- 40	215- 283	22 -13
37	358-336	10,000-10,500	11.3-11.3	32.5-32.0	37- 45	45- 31	168- 166	24 -14
38	424-433	5,700- 4,100	10.9-11.7	31.4-34.3	28- 45	28- 43	249- 175	18 -16

ピーク値が 1.6~9.0  $\mu\text{g/ml}$ , CFX で 4.6~55.2  $\mu\text{g/ml}$  の値を示しており, MK-0787 は CFX の約 1/3~1/6 の値を示していた。また, 肝機能異常の存在は本剤においてもその胆汁移行をさまたげる傾向にあった (Table 1, 2)。

MK-0791 の血中濃度は MK-0787 のそれよりやや高値を示すが, ほぼ同様な血中濃度の推移を示していた。

### 3. 臨床使用成績

外科的感染症 38 例に本剤を使用しその安全性, 有効性について検討した。対象疾患は腹膜炎 (術後腹膜炎の 3 例を含む) 11 例, 術後腹腔内膿瘍 5 例, 肝・胆道感染症 7 例, 深部膿瘍 7 例, 術後肺炎 3 例, 胸腔内感染 3 例および壊死性筋膜炎と感染性心内膜炎のそれぞれ 1 例であった。年齢は 10 歳から 84 歳 (平均 50.8 歳) で男性 25 例, 女性 13 例であった。本剤の投与方法は全例点滴静注であり, 1 日投与量は MK-0787 として 500 mg $\times$ 2 回が 18 例と最も多く, 続いて 250 mg $\times$ 2 回の 8 例, 500 mg $\times$ 3 回の 5 例, 250 mg $\times$ 3 回の 1 例と 1 日投与量の変更された 6 例であった。投与期間は 4 日から 16 日 (平均 9.1 日) であり, 総投与量は MK-0787 として 1.75 g から 24 g (平均 8.6 g) であった。

分離菌として合計 52 株が分離されているが, このうち嫌気性菌は 6 株, 好気性グラム陽性球菌 (GPC) は 11 株, 好気性グラム陰性桿菌 (GNB) は 35 株であった。好気性 GNB のうちでは *E. coli* が 10 株と最も多く, 続いて *Klebsiella* sp. の 6 株, *Pseudomonas* sp. と *Enterobacter* sp. のそれぞれ 4 株, *P. aeruginosa* および *Proteus* sp. のそれぞれ 3 株となっており, いわゆる弱毒性 GNB が多く分離されていることが特徴の 1 つとしてあげられる。

これらの症例について教室の臨床効果判定基準に従って臨床効果について検討してみた。効果判定基準は, 著効とは投与 3 日目までに主要症状のほとんどが消失ないし軽快したもの, 有効とは投与 5 日目までに主要症状の過半数が消失ないし軽快したもの, やや有効とは投与 7 日目までに何らかの改善がみられたもの, 無効とは上記以外のもので主に 7 日目以降においても症状の改善がみられないかもしくは悪化したものとした。各症例の臨床効果は Table 3 に示したが, 疾患別に有効率をみると, 腹膜炎では 8/11, 72.7%, 術後腹腔内膿瘍では 5/5, 肝・胆道系感染症では 6/7, 深部膿瘍では 4/6, 術後肺炎では 3/3, 胸腔内感染では 2/3, その他では 0/1 であり, 全体として著効 6 例, 有効 22 例, やや有効 6 例, 無効 2 例, 不明 2 例であり, 有効以上の有効率は 77.8% であった。

延べの分離菌別臨床効果をみると, 嫌気性菌では 6/6,

好気性 GPC では 10/11, 90.9% と良好な成績を示した。好気性 GNB では *E. coli* で 8/10, *Klebsiella* sp. で 6/6, *Pseudomonas* sp. で 2/3, *Enterobacter* sp. で 4/4, *P. aeruginosa* で 3/3, *Proteus* sp. で 0/2 であり, 全体として好気性 GNB では 26/33, 78.8% の有効率であった。

症例 28 はステロイド併用のため, また症例 38 は CMX, MINO, ST 合剤などとの併用のため臨床効果は良好であったが, 本剤の臨床効果判定としては不明とした。症例 36 と 37 は同一患者の同一感染症である。食道癌術後の縦隔洞炎であり初回投与時は各種薬剤の投与にもかかわらず膿汁より *S. xylosum*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. anitratus*, Y. L. O. が分離されていた。本剤を使用し有効であった。投与終了後しばらく経過は良好であったが, 約 3 か月後に再び感染症状を呈した。各種の薬剤の使用にても効果がなく, 膿汁より *Serratia liquefaciens* が分離された。このため再度本剤を使用しやや有効であった症例である。

副作用に関しては, 本剤投与によると思われる自他覚的なものは全例に認められなかった。臨床検査値の変動は肝機能異常が症例 1, 12, 15, 16, 38 の 5 症例に, 好酸球増多が症例 3, 12, 15, 34 の 4 症例に, 白血球数の軽度低下 (5700 $\rightarrow$ 3100 $\rightarrow$ 4100) が症例 38 の 1 症例にみられたが, これら 7 症例では本剤投与との関連性が疑われた。その他の症例 (症例 10, 13, 18, 19, 23, 26, 28, 30, 32, 36, 37) において complete blood count, 肝機能などの臨床検査値に異常変動を認めたが, いずれも基礎疾患, 手術の影響, 大量輸血後, 術後合併症 (吻合部出血) などによるものと考えられ本剤により発生した異常変動とは考えられなかった (Table 4)。

### III. 考 察

新しい系統の抗生物質である MK-0787/MK-0791 について, 外科領域での検討を行った。抗菌力に関しては *S. aureus* を初めとする GPC や *E. coli* を初めとする GNB に広く抗菌力を示し, 嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を示すことが知られている<sup>1)</sup>。 *S. aureus* と *P. aeruginosa* についてもわれわれの成績でも LMOX<sup>2)</sup>, GM<sup>3)</sup>, PIPC<sup>4)</sup> より優れた抗菌力が認められた。GPC, GNB, 嫌気性菌に対して広くバランスのとれた抗菌力を示す優れた薬剤であると言える。

胆汁移行に関しては, 本剤の主たる排泄経路が腎であることより胆汁中に高濃度は得られない。CFX の 1g 投与と比較して MK-0787 500 mg の投与では胆汁中濃度のピーク値は CFX の 1/3~1/6 である。しかし MK-0787 の鋭い抗菌力を考えるならば, 充分に MIC 以上の濃度は得られているものと考えられる。一方, 他の

多くの抗生物質と同様に肝障害の存在は本剤の胆汁移行を阻害するようである。MIC と胆汁移行を考慮すれば広く胆道系の感染症に対しても適応となる薬剤と考えられる。

外科的感染症の 38 症例に使用した結果では、まず有効率は 77.8% と良好な成績であり、安全性についても全例に自覚的副作用を認めていない。臨床検査値について、肝機能異常、好酸球増多など 7 症例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

感染症の重症度をみると、重症が 17 例、中等症が 21 例で軽症例はない。対象疾患に重症例が多くみられたにもかかわらず本剤の臨床効果が 77.8% であったことは高く評価される。

以上より MK-0787/MK-0791 は、外科領域において代表となる腹膜炎、胆道感染症をはじめとし、手術後の各種感染症に対しても従来のセフェム剤と比較し同等あ

るいはそれ以上の有効性と安全性をそなえていると推察される。

#### 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) 由良二郎, 品川長夫, 恵美奈実, 土井孝司, 石川周, 花井拓美, 松垣啓司, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域における 6059-S の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-7): 650~660, 1980
- 3) 柴田清人, 花井卓雅, 加藤剛美, 斎藤道夫, 深見武志, 水野貴男, 比江嶋睦典, 藤井修照, 奥田泰夫, 鶴賀信篤: Gentamicin の外科領域における基礎的ならびに臨床的研究. *chemotherapy* 15: 373~377, 1967
- 4) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 恵美奈実, 土井孝司, 石川周, 高岡哲郎: 外科領域における T-1220 の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 25: 1271~1274, 1972

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES  
OF IMPENEM/ CILASTATIN SODIUM IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, YOSHIMASA TACHI,  
AKIO KOBE, YOSHITAKA SHIBATA and KEIJI MASHITA  
First Department of Surgery, Nagoya City University medical School

OSAMU YOSHIMI, KOHEI SUGIMURA  
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital

SUSUMU WATANABE  
Department of Surgery, Nagoya Municipal Midori City Hospital

TADAO ITO  
Department of Surgery, Tajimi City Hospital

AKIO INUKAI, KEIJI MATSUGAKI  
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital

KATSUHIKO TANABE, SUSUMU HOSONO  
Department of Surgery, Rinko Hospital

SHIZUO USAMI  
Department of Surgery, Kariya Sogo Hospital

Fundamental and clinical studies of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) in the surgical field were performed and the following results were obtained:

1) Antibacterial activity

Peak MICs of MK-0787 against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp. and *P. aeruginosa* were 0.05, 0.2, 0.2 and 0.8  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. MICs of MK-0787 against *S. aureus* and *P. aeruginosa* were lower than those of either latamoxef and gentamicin.

2) Biliary excretion

Biliary excretion of MK-0787 was lower than that of cefoxitin in 3 patients with T-tubes in their common bile ducts.

3) Clinical results

MK-0787/MK-0791 was administered to 38 patients with surgical infections, and the clinical results were excellent in 6, good in 22, fair in 6, poor in 2 and unknown in 2. No adverse reaction was demonstrated. Abnormal laboratory findings were noticed in 7 patients during the administration of the drug.