

外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium  
(MK-0787/MK-0791) の組織内濃度と臨床効果

谷村 弘・小林展章・斎藤 徹

吉田圭介・黄 文芳・小澤和恵

京都大学医学部外科学教室第二講座

岡本美穂二

国立京都病院外科

松本浩生・大谷 博

大阪赤十字病院外科

鎌田寿夫・西嶋義信・木元道雄・恒川昭二

大和高田市立病院外科

邊見公雄・山本雄造

赤穂市民病院外科

端野博康・頼 文夫

神鋼病院外科

片岡三朗

神戸海星病院外科

石川稔晃・小縣正明

神戸市立中央市民病院外科

金子 巖・片岡正人・財間正純・一ノ瀬 庸

公立豊岡病院外科

長嶺 慎一・中村吉昭

和歌山赤十字病院外科

Carbapenem 系抗生物質 imipenem (MK-0787) は極めて優れた抗菌力を有するにも拘らず、体内での安定性に問題があり、cilastatin sodium (MK-0791) との配合剤として始めて臨床応用可能となった。またそのヒト組織内移行は測定が困難であった。今回、われわれは、胆嚢組織内・胆汁中濃度を測定するとともに、腹腔内感染症における臨床効果を検討した。

1) 胆嚢摘出症例 19 例に MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分点滴静注し、投与終了 60~310 分後に胆嚢組織および胆嚢・胆管胆汁を採取し、前処理として緩衝液 MES/EG を加えてドライアイス・アセトンにて  $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結して安定させ、bioassay 法にて測定可能となった。その結果、MK-0787 の胆嚢組織内濃度は平均  $3.1\text{ }\mu\text{g/g}$  であった。

2) MK-0787 の血中濃度は点滴終了時平均  $55.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢摘出時平均  $9.2\text{ }\mu\text{g/ml}$  であった。MK-0787 の胆嚢胆汁中濃度は  $3.6\pm 0.4\text{ }\mu\text{g/ml}$  であり、MK-0791 の胆汁中濃度は  $3.9\sim 60.1\text{ }\mu\text{g/ml}$  であった。

3) T-tube 挿入 3 例において、経時的胆汁中濃度を 6 時間測定した結果、MK-0787 の胆汁中最高濃度は 1~2 時間後に  $3.5\sim 5.6\text{ }\mu\text{g/ml}$  であり、MK-0791 の胆汁中濃度は  $3.0\sim 33.2\text{ }\mu\text{g/ml}$  であった。

4) 胆道感染症 19 例 (2 例は再使用)、腹膜炎 9 例、術後創感染 2 例、腹腔内膿瘍、膿胸各 1 例計 32 例に本剤 500 mg/500 mg 1 日 2~3 回、3~11 日間投与し、著効 6 例、有効 23 例と 96.7%

の有効率を得た。MIC を測定できた 26 株では、そのうち 20 株の MK-0787 に対する感受性は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

5) しかし発疹・嘔気のため中止したものが 1 例あり、また肝機能異常値が疑われたものが 3 例あった。

最近、多数の cephem 系抗生物質が開発されたが、グラム陰性菌、特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力はまだ不十分であり、*S. faecalis* はかえって増加しており、これらの菌に対しても抗菌力のある抗生物質が望まれていた。

従来の二環系 penicillin 骨格あるいは cephalosporin 骨格とは異なり、従来の  $\beta$ -lactam 剤とは別のカテゴリーに分類される carbapenem 系抗生物質 imipenem (MK-0787) は、米国メルク社で開発され<sup>2)</sup>、わが国では、日本メルク 萬有(株)と鳥居薬品(株)が共同開発を行っている。これは、Fig. 1 に示すような化学構造式を持った新しいタイプの抗生物質であり、各種細菌が産生する  $\beta$ -lactamase に対して極めて安定であり、*P. maltophilia* を除く殆どすべてのグラム陰性菌のほか、グラム陽性球菌や嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すという極めて広範囲の抗菌スペクトラムを有する。臨床応用の製剤としては、その MK-0787 とそれが生体内で主として腎における dehydropeptidase により加水分解されるのでその特異的阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) との 1:1 配合剤 (MK-0787/MK-0791 500mg/500mg) となっている<sup>3)</sup>。しかし、MK-0787 が体内で不安定であるため、そのヒト組織内濃度の測定が殆どできなかった。

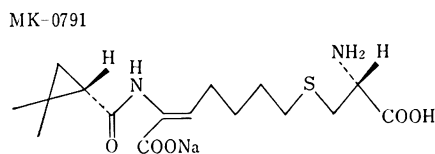
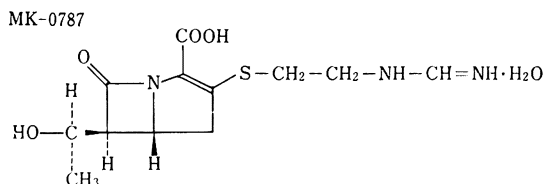
今回、われわれは、胆嚢組織内・胆汁中濃度を測定するとともに、各種グラム陰性桿菌による感染例が殆どを占める腹腔内感染症における MK-0787/MK-0791 の臨床効果を検討した。

## I. 対象と方法

昭和 59 年 6 月より 12 月までの 6 か月間に、京都大学医学部付属病院第 2 外科および関連施設において入院加療を受けた症例のうち、胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患 41 例と腹膜炎 9 例、その他 4 例計 54 例を対象とした。男 40 例、女 14 例であり、年齢は 11 歳から 86 歳であった。なお、胆汁中移行については 3 例に、また胆嚢組織内濃度は 19 例において測定した。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき症例 17 例において、手術 2 時間前に MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg [imipenem/cilastatin sodium 500 mg (力価)/500 mg および  $\text{NaHCO}_3$  20 mg を含有] を添付の生理食塩液 100 ml で溶解後、30 分点滴静注にて投与した。点滴終了後および胆嚢胆汁採取時に反対側腕より 7 ml 採血し、血中濃度

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



測定用として血漿を分離した。血漿を 1 ml と 2.5 ml に 2 分割し、それぞれに等量の緩衝液 MES/EG [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene-glycol (1:1 v/v)] を加え、MK-0787 測定用検体と MK-0791 測定用検体とし、ドライアイス・アセトン処理にて、 $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。開腹後 (投与終了 60~140 分後) 直ちに胆嚢底部より穿刺して胆嚢胆汁を採取した。胆嚢胆汁も 5 ml に等量の MES/EG を加え、MK-0787 測定用検体と MK-0791 測定用検体として 2 分割し、同様にドライアイス・アセトン処理にて  $-80^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。

次いで胆嚢動脈を結紮後、胆嚢を摘出し、30 分以内に胆嚢底部と頸部の 2 箇所より胆嚢壁の  $1 \times 2 \text{ cm}$  片を採取し、滅菌生理食塩液中で軽く洗浄し、附着している胆汁や血液を除去し、乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った後、秤量し、4 倍量の MES/EG を加えホモジナイズした。これを  $4^{\circ}\text{C}$  3000 rpm で 5 分間遠心分離し、上清をドライアイス・アセトンにて凍結後  $-80^{\circ}\text{C}$  の超冷凍庫内に保存した。

$-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存していた MK-0787 測定用検体は 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液 (pH 7.0) (MOPS) にて希釈したものを遠心分離し、その上清をそれぞれ *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌としたペーバーディスク法による bioassay にて測定した。

MK-0791 測定用検体は、血漿、胆汁中、胆嚢組織とも高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により以下の方法で測定した。

まず、血漿試料の場合は、10 ml の丸底試験管に緩衝化試料 2.0 ml [血漿 1.0 ml と 1 M MES (pH 6.0)/EG (1:1 v/v) 1.0 ml] をとり、内部標準物質としての S-(p-methylbenzyl)-L-cysteine 水溶液 0.1 ml (4.0 µg/0.1 ml) を加えた後攪拌した。次にメタノール 3.0 ml を加え 1 分間攪拌し、4°C で 15 分間遠心分離 (3,000 rpm) した。上清約 4 ml を別の 10 ml 細引試験管に移し、50°C の水浴中で N<sub>2</sub> 気流下約 0.5 ml まで濃縮した。よく攪拌した後、再び 4°C で 15 分間遠心分離 (3,000 rpm) し上清をフィルター (濾過孔径 0.45 µm) で濾過後、その濾液をオートサンプラー用マイクロバイアルに移し 50 µl を HPLC に供した。

また、胆汁、胆嚢組織の場合は、10 ml の丸底試験管に、緩衝化試料すなわち胆汁/1 M MOPS (pH 6.8)/EG (1.0/0.5/0.5, v/v) 2.0 ml もしくは、組織/1 M MES (pH 6.0)/EG (1/2/2, w/v/v) のホモジネートを 15 分間遠心分離して得られた上清をとり、内部標準物質としての S-(p-methylbenzyl)-L-cysteine 水溶液 0.1 ml (4.0 µg/0.1 ml) を加えた後、vortex mixer で攪拌した。次に 5 N HCl 0.2 ml を加え攪拌した後クロロホルム 5 ml を加え 10 分間振盪した。4°C 3,000 rpm で 15 分間遠心分離し、上層を SEP-PAK (C<sub>18</sub> カートリッジ) に注入し、水 0.5 ml を通した後、N<sub>2</sub> 気流下で SEP-PAK 内の水を除去した。SEP-PAK にアセトニトリル:イソプロピルアルコール (25:1) 混合液 8.0 ml を通し、その溶出液を別の 10 ml 細引試験管に採り、40°C の水浴中で N<sub>2</sub> 気流下に蒸発乾固させた。移動層 0.3 ml を加え攪拌した後、4°C 3,000 rpm で 15 分間遠心分離し、その上清を 0.45 µm フィルターで濾過後、その濾液をオートサンプラー用マイクロバイアルに移し、その 25 µl を HPLC に注入した。

HPLC 装置は Waters 社 6000 A 型高速液体クロマトグラフに ERC-ODS-1162 (5 µm) を充填したステンレススチールカラム 100×6 mm I. D. (Erma Optical Works 社) を装着したものを使用した。ガードカラムとして MPLC RP-18, SPHERI-10, 18-GU を使用した。水:リン酸:イソプロピルアルコール (91.8:0.2:8.0 v/v%) を移動相として、流速 2.0 ml/min にて分離後、Waters 社 45 型ルーチン専用ポンプにて反応試薬オルトフタルアルデヒド/2-メルカプトエタノールを流速 1.0 ml/min にて反応させ、日立蛍光分光光度計 650-10 LC にて励起 335 nm, 蛍光 455 nm で検出した。保持時間は内部標準物質が 6.5 分, MK-0791 が 9.3 分であった。

2) 経時的胆汁中移行は、総胆管に T-tube を挿入した 3 例において、胆道ドレナージ効果が十分認められた時点から 3~5 日間 T-tube の外脚部を閉鎖し、胆汁酸を始めとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた後 MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を 30 分点滴静注後、投与開始時を 0 時とし、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後に胆汁を採取し、胆汁中薬剤濃度をそれぞれ bioassay 法と HPLC 法にて測定した。

3) 臨床的検討は、MK-0787/MK-0791 を 1 日 2~3 回、点滴静注した症例にて行い、その臨床効果の判定は、原則として疼痛 (右季肋部、心窩部痛) など自覚的症状の寛解、解熱、白血球数、肝機能の改善、CRP の正常化、および触診による圧痛、腹壁筋性防禦、Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善が得られたものを著効、これらの炎症症状の改善が認められたものを有効、一部の改善のみのものをやや有効とし、症状の改善が得られなかったものを無効とした。

また、菌検索のため、手術時または T-tube あるいは腹腔ドレーンから得られた試料 (胆汁または腹水) 2 ml を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーターに採り一箇所に集めて菌の分離、同定を行ない、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量 10<sup>6</sup>/ml および 10<sup>8</sup>/ml にて MK-0787 の MIC を測定し、CPZ, CMX, CAZ, LMOX, PIPC の MIC と、さらに *P. aeruginosa* については CFS の MIC と比較検討した。

さらに、投与期間中、自覚症状・他覚所見を観察し、また投与前後に血液生化学的検査を行い、副作用や検査値異常をチェックした。

## II. 成績

### 1. 基礎的検討

#### 1) 胆嚢組織内濃度測定法の検討

胆汁中濃度 MK-0787 の不安定性から、まず胆嚢摘出症例に MK-0787/MK-0791 を投与し、摘出した胆嚢組織の前処理として、①そのままドライアイス・アセトンにて -80°C に凍結したもの、②緩衝液 MES/EG を加えて凍結したもの、③緩衝液 MES/EG を加えホモジナイズして凍結したものに分けて測定した。その結果、いずれも MK-0787 の測定値に差がなかったため、以後②の前処理法を行なって bioassay 法にて測定した (Table 1)。

MK-0791 の胆汁中濃度を HPLC にて測定する際、胆汁中存在する胆汁酸の影響により保持時間が延長するので、連続測定には毎回 30 分間の洗浄を要することが判明した (Fig. 2)。

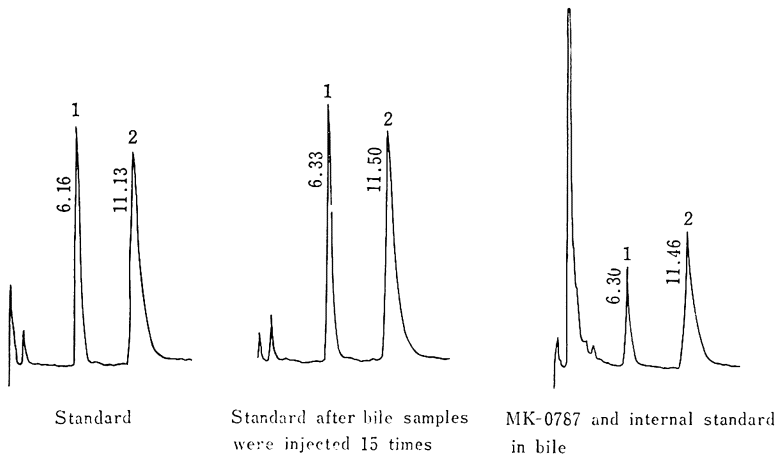
2) MK-0787 と MK-0791 の胆嚢組織内濃度  
MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 点滴静注 2 時間後

Table 1 Gallbladder tissue levels of MK-0787  
(500mg/500mg, D.I. 30min.)

Case (Age, Sex)	Time (min.)	Localization	MES/EG Homogenized	Freezed (−80°C)		Results (μg/g)
				MES/EG	Direct	
M. M. 50 M	90	Fundus	1.7	2.2		2.2*
H. M. 31 M	90	Fundus Neck	1.1 0.3	1.4, 1.3 0.9, 0.3		1.4 (0.9)
T. H. 65 M	115	Fundus	2.6	2.6	2.4	2.6
T. Y. 35 M	120	Fundus Neck	1.7 2.1	1.8 2.1		1.8 (2.1)
S. R. 79 M	125	Fundus	1.0	1.1	0.5	1.1

\* Urinary recovery 26% (2.5hr)

Fig.2 HPLC chromatograms  
peaks : 1=MK-0791, 2=S-(P-methylbenzyl)-L-cysteine (I. S.)



に採取したヒト胆嚢組織内濃度を②の方法で前処理し測定した17例では、MK-0787 が bioassay 法にて  $3.1 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ 、HPLC 法にて測定した MK-0791 は  $2.7 \sim 14.6 \mu\text{g/g}$ 、平均  $5.5 \mu\text{g/g}$  であった (Table 2, Fig.3)。

なお、MK-0787 の胆嚢組織内濃度を底部と頸部に分けて測定した2例では、底部と頸部における濃度に差を認めなかった。

3) MK-0787 と MK-0791 の胆嚢胆汁中濃度  
MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 点滴静注2時間後に採取したヒト胆嚢胆汁中濃度を測定した結果、MK-0787は最高  $6.0 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $3.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  であった。MK-0791 の胆汁中濃度は  $3.9 \sim 60.1$  (平均  $25.5$ )  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 3, Fig.3)。

4) T-tube 挿入例における MK-0787 と MK-0791 の経時的胆汁中濃度

T-tube 挿入3例に対し MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴静注後における MK-0787 の経時的胆汁中濃度は、各症例とも  $3 \sim 6 \mu\text{g/ml}$  の最高胆汁中濃度が1～2 時間後に認められた (Table 4, Fig.4)。

2. 臨床効果

胆道感染症 19 例 (2 例は再使用)、腹膜炎 9 例、術後創感染 2 例、腹腔内膿瘍、膿胸各 1 例計 32 例に、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 点滴静注、1 日 2～3 回、3～11 日間投与した際の臨床効果は、著効 6 例、有効 23 例と 96.7% の有効率を得た。薬疹のため中止した 1 例と結核性膿胸の 1 例とは MK-0787/MK-0791 について効果判定不能とした。

個々の症例における臨床症状の経過、胆汁中検出菌については Table 5 にまとめた。そのうち、代表的な症例を紹介する。

Table 2 Gallbladder tissue levels of MK-0787/MK-0791

(500mg/500mg, D.I. 30min.)

Case (Age, Sex)	Plasma (μg/ml)				Gallbladder tissue (μg/g)		
	The end of infusion		Tissue collection		Time (min.)	MES/EG→Freezed(−80°C)	
	MK-0787	MK-0791	MK-0787	MK-0791		MK-0787	MK-0791
M.M. 50 M					90	2.2	3.5
H.M. 31 M					90	1.4(0.9)	N.D.(N.D.)
Y.S. 72 F	61.9	65.7	15.0	10.3	95	5.2	7.5
K.S. 72 F	90.6	58.2	13.4	10.1	95	11.4	6.9
Z.Y. 65 M	50.5	42.9	10.9	6.0	105	4.0	4.0
I.N. 60 F	51.0	47.9	11.5	6.9	110	3.4	5.0
K.M. 59 M	46.4	57.2	8.9	7.5	112	3.3	6.3
T.H. 65 M					115	2.6	2.7
G.A. 56 M	50.5	54.6	11.2	9.2	115	3.5	4.3
T.Y. 35 M					120	1.8(2.1)	N.D.(N.D.)
M.K. 51 M	66.4	53.9	13.0	2.8	120	4.1	2.7
S.R. 79 M					125	1.1	N.D.
T.D. 66 M	60.7	89.5	8.9	13.0	128	5.0	14.6
T.K. 43 M	29.4	29.4	4.1	3.2	140	0.9	5.1
M.Y. 71 M	74.8	47.4	7.9	4.3	173	1.8	3.1
T.Y. 47 F	37.0	46.3	3.8	2.1	180	0.6	N.D.
S.W. 52 M	51.0	32.9	1.2	0.9	310	0.5	N.D.
Mean±S.E.	55.9 ±4.8	52.2 ±4.5	9.2 ±1.2	6.4 ±1.1		3.1 ±0.6	5.5 ±0.9

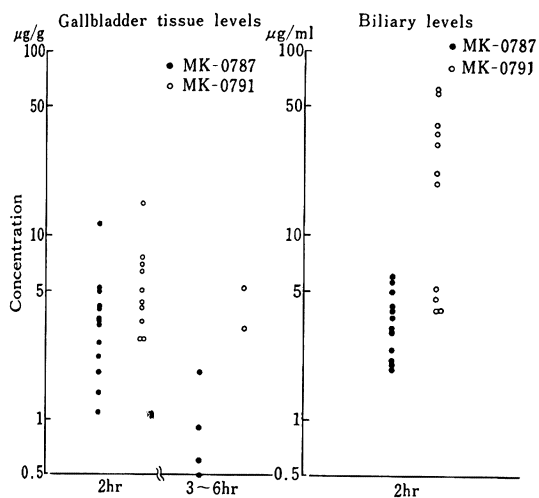
Localization : Fundus

( ) Neck

Time : Time after administration

N.D. : Not detected

Fig.3 Concentrations of MK-0787/MK-0791 in gallbladder tissue and bile



症例1は、胆嚢内に多数の結石があり、総胆管切開を施行し、術中胆道造影や胆道内圧を測定した後、一次的に閉鎖した胆嚢・胆管炎症例である。胆汁の細菌検査で *S.aureus*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae* が検出されていたが、臨床経過は良好であった。

症例3は、ERCP 施行翌日に採取した胆汁中には *P.aeruginosa*, *Flavobacterium* のほか *P.maltophilia* も検出された胆嚢・胆管炎であるが、*P.aeruginosa* の MIC は 0.39 µg/ml であり、投与6日後には解熱、白血球数も正常化し、臨床経過は良好であった。

症例4は、激痛ではないが圧痛と筋性防禦を伴う胆嚢炎の症状があり、熱発と CRP+5.3 と高かったので、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg、1日2回、6日間点滴静注による治療を行ったところ、その手術（8日目に手術を施行）の前日までまったく自覚症状も腹部所見も消失し、白血球数も 13,200 から 5,100 と正常化した。CRP は +1.4、胆嚢胆汁の培養では *S.faecalis* が僅かに残ったに過ぎなかった。

症例5は、初診時に典型的な急性胆嚢炎にアミラーゼが上昇して脾炎を伴い、白血球数が 12,700、CRP が +6 と圧痛があり、緊急手術を要する可能性もあったが、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg、1日2回、点滴静注を開始したところ、症状改善の徴候が見られたので引続いて10日間投与した。殆ど胆嚢炎症状が消退してから手術を施行できた著効例である (Fig.5)。

症例6は、急性胆嚢炎の症状があつてすぐに来院したので、直ちに MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg、1日2回点滴静注を開始して、白血球数も 13,200 から術前には 5,300 と正常化した。5日間の治療により症状もと

Table 3 Biliary levels of MK-0787/MK-0791 (500mg/500mg, D.I. 30min.)

Case (Age, Sex)	Time (min.)	Gallbladder bile (µg/ml)	
		MK-0787	MK-0791
H.M. 31 M	60	1.9	19.1
Y.S. 72 F	90	4.9	21.7
Z.Y. 65 M	100	2.1	30.3
T.D. 66 M	105	3.9	60.1
I.N. 60 F	110	4.1	34.9
K.M. 59 M	111	6.0	38.7
G.A. 56 M	115	3.6	3.9
T.Y. 35 M	120	2.0	N.T.
M.K. 51 M	120	5.6	4.5
S.H. 47 M	120	3.1	5.2
I.T. 43 M	120	2.4	3.9
T.K. 43 M	140	3.0	58.5
Mean±S.E.		3.6±0.4	25.5±6.3

Time : Time after administration

N.T. : Not tested

Method : MK-0787 : Bioassay  
MK-0791 : HPLC

れ、安定した状態になったので手術を行った。

症例10は、10年前に硬膜外血腫にて手術を受けている78歳の男性である。内科入院時に最初にCMZを投与されたが症状は改善せず、白血球数は12,200、CRPが21.0で、赤沈は1時間値126であり、右上腹部の筋性防禦と右季肋部下4横指に胆嚢を触知したので、急性胆嚢炎と診断し、高齢者でもあるので緊急手術した。術中に摂取した胆汁から *K.pneumoniae* と *E.coli* が検出され、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg、1日1~3回、点滴静注をドレーン抜去の段階まで9日間投与した。3日目から殆ど自覚症状もない位にまで腹部所見は改善した。

症例11は、ERCPの翌朝に発熱と白血球増加があり、

Table 4 Plasma and biliary levels of MK-0787/MK-0791

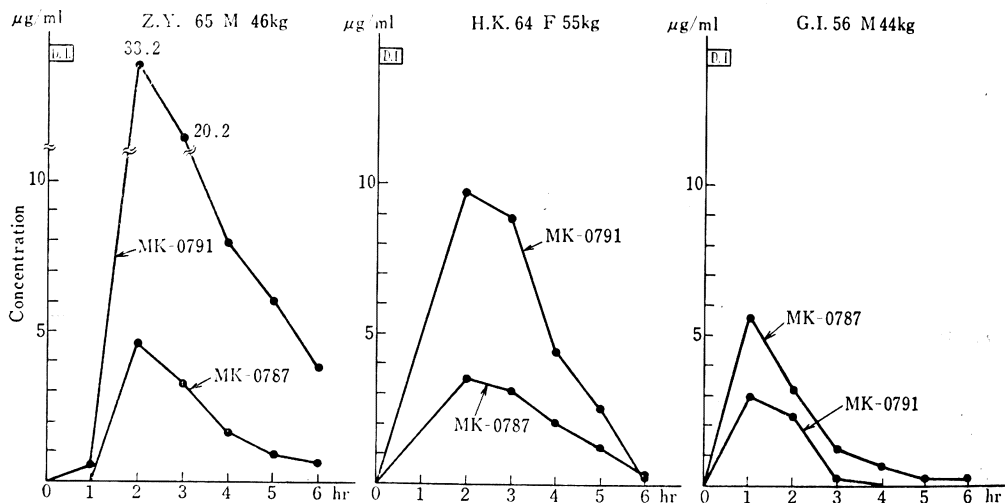
(500mg/500mg, D.I. 30min.)

Case			1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Z.Y. 65 M	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787		10.2		3.0		1.0
		MK-0791		9.9		2.8		1.3
	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787	N.D.	4.6	3.3	1.6	0.9	0.6
		MK-0791	0.5	33.2	20.2	8.0	6.0	3.8
H.K. 64 F	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787		6.4		1.8		0.6
		MK-0791		3.8		0.8		0.4
	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787	N.T.	3.5	3.1	2.0	1.2	0.3
		MK-0791	N.T.	9.7	8.9	4.4	2.5	0.2
G.I. 56 M	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787		6.7		1.5		0.6
		MK-0791		5.0		1.1		N.D.
	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	MK-0787	5.6	3.2	1.2	0.6	0.2	0.2
		MK-0791	3.0	2.3	0.2	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. : Not detected

N.T. : Not tested

Fig. 4 Biliary levels of MK-0787/MK-0791 (500mg/500mg 30min. D.I.)



逆行性胆管炎を起したと判断した。T-tube を挿入し、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 3 回投与を 3 日間だけ行い、胆汁培養にて検出された *Streptococcus* (MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) は MK-0787 投与中に消失し、3 日で解熱した有効例である。しかし、10 日間投与終了後 4 日目に、MIC が異なる *Streptococcus* (MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) が出現し、白血球数 13,600 と上昇した。

症例 14 は、1 年前から心窩部痛があり胃炎との診断を受けていたが、夜間に突然強度の心窩部痛と嘔吐をきたし、潰瘍穿孔の疑いで緊急入院した。入院時直ちに測定した GOT, GPT が 517 と 457, Al-P が 20.4 K. A.

単位、総ビリルビン値が 7.1 mg/dl という状態であり、立位 X 線撮影で free air は否定された。むしろ右季肋部に筋性防禦が非常に強く、急性胆嚢炎と診断変更され、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注を開始し、自・他覚症状は急速に改善された有効例である。その後の診断は総胆管結石症と判明し、手術は 2 週間後に行ったが、*E. faecalis* が胆嚢、胆管胆汁両方から検出された (Fig. 6)。

症例 15 は、2 日前の夕刻にコーヒーを飲んで突然心窩部痛をきたし、その後再び心窩部痛と 38.2°C の発熱をきたした。15 年前に胃潰瘍にて胃切除術を受けている

Table 5-1 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

Case	Diagnosis /Complication	Pretreatment	MK-0787/MK-0791			Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
			Route	Dose	Days	Total		
1) M.S. 54y F 53kg	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1vial×2 1×1	4 2	5g/5g	Good	—
2) M.N. 41 M 66	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	6	5.5/5.5	Good	(GOT↑ GPT↑)
3) F.Y. 62 M 56	Cholecystitis /Ga-Ca (ERCP)	—	DI	1×2	8	8/8	Good	—
4) S.Y. 63 M 61	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	6	6/6	Good	—
5) M.K. 53 F 62	Cholecystitis /GB-stone, Pancreatitis	—	DI	1×2	10	10/10	Excellent	—
6) S.N. 47 F 63	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	5	5/5	Good	—
7) G.K. 51 M 55	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	6	6/6	Excellent	—
8) K.K. 47 M 66	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	7	7/7	Good	—
9) I.T. 45 M 53	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1×2	7	7/7	Good	—
10) C.M. 78 M 52	Cholecystitis /GB-stone	CMZ 3g	DI	1×3 1×2	4 5	10/10	Good	—
11) M.E. 62 F 54	Cholangitis (ERCP) /CBD-stone	—	DI	1×2 1×3 1×2	2 3 5	11/11	Good	—
12) H.H. 37 M 60	Cholangitis (ERCP) /GB-stone	—	DI	1×2	7	6.5/6.5	Good	—



Table 5-2 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

Case	Diagnosis /Complication	Pretreatment	MK-0787/MK-0791			Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
			Route	Dose	Days	Total		
13) S.H. 50y F 64kg	Cholangitis /GB-stone (ERCP)	CZX 2 g	DI	1 vial × 2	7	7g/7g	(-)	Good
14) Y.Y. 32 M 57	Cholangitis /CBD-stone	—	DI	1 × 2	5	4.5/4.5	→ <i>E. faecalis</i>	Good
15) T.Y. 72 M 47.5	Cholangitis /GB-stone, DM	—	DI	1 × 2	5	5 / 5		Good
16) Y.K. 72 M 59	Cholangitis (Liver abscess) /GB, CBD-stone	CPZ 2 g	DI	1 × 2	8	8 / 8	<i>C. freundii</i> → <i>S. faecalis</i>	Good
17) S.H. 46 M 48	Cholangitis /Carcinoma of papilla	—	DI	1 × 2	6	5 / 5		Good
17') S.H. 47 M 39	Cholangitis /Carcinoma of papilla	—	DI	1 × 2	6	6 / 6	$\begin{pmatrix} E. coli \\ P. morganii \\ C. diversus \\ E. faecalis \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} P. morganii \\ P. putrefaciens \\ E. faecalis \end{pmatrix}$	Good
18) K.H. 41 F 53	Cholangitis /GB-stone	LMOX 4 g	DI	1 × 2	7	6.5/6.5	$\begin{pmatrix} E. faecium \\ P. aeruginosa \\ Flavobacterium \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} E. faecium \\ Flavobacterium \end{pmatrix}$	Good
18') K.H. 41 F 49.5	Cholangitis /GB-stone	CZX 4 g GM 80mg	DI	1 × 2	8	7 / 7	<i>S. epidermidis</i>	Good
19) M.I. 77 F 25	Localized peritonitis /Appendicitis	—	DI	1 × 2	4	3.5/3.5	$\begin{pmatrix} E. coli \\ Bacteroides \end{pmatrix}$	Excellent
20) T.N. 44 M 54	Localized peritonitis /Appendicitis	—	DI	1 × 2	5	4 / 4	$\begin{pmatrix} E. coli \\ B. fragilis \end{pmatrix} \rightarrow (-)$	Good
21) Y.F. 61 M 60	Localized peritonitis /Appendicitis, Crohn's disease	—	DI	1 × 3	6	7.5/7.5	Anaerobic bacteria → <i>S. epidermidis</i>	Poor
22) H.S. 70 F 57	Perforated peritonitis /Appendicitis	CMZ	DI	$\begin{pmatrix} 1 \times 3 \\ 1 \times 2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix}$	3.5/3.5	<i>E. coli</i> → (-)	Excellent

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

Case	Diagnosis /Complication	Pretreatment	MK-0787/MK-0791			Isolated organisms	Clinical effect	Adverse effect
			Route	Dose	Days	Total		
23) M.F. 23y M 58kg	Perforated peritonitis /Duodenal ulcer	CEZ 4 g	DI	1vial× 2	8	8g/8g	Good	—
24) O.N. 12 M 28	Diffuse peritonitis /Appendicitis	—	DI	1 × 2	6	5.5/5.5	Excellent	—
25) K.I. 86 M 45	Diffuse peritonitis /Appendicitis	—	DI	1 × 2	7	6.5/6.5	Good	—
26) H.T. 65 M 51	Diffuse peritonitis /Appendicitis	—	DI	1 × 3	6	9 / 9	Excellent	—
27) Y.Y. 49 M 68	Perityphilitic abscess /(Ga-Ca)	—	DI	1 × 2	8	7.5/7.5	Good	(GPT ↑)
28) C.N. 11 F 39.5	Wound infection /Peritonitis, Appendicitis	CMX 3 g CET 4 g GM 120mg CTM 2 g	DI	1 × 2	7	6.5/6.5	Good	—
29) E.O. 83 M 46.6	Wound infection /Sigmoid perforation	CTX 2 g	DI	1 × 2	5	5 / 5	Good	—
30) M.K. 53 M	Peritonitis /Ileus, (DM, Ga-ML)	—	DI	1 × 2	8	7 / 7	Good	(GOT ↑)
31) Y.O. 53 M 40.5	Pyothorax /Lung TB	LMOX 2 g	DI	1 × 2	10	10/10	Unknown*	—
32) A.M. 31 M 67	Cholecystitis /GB-stone	—	DI	1 × 1	1	0.5/0.5	—	Eruption Nausea

GB : Gallbladder CBD : Common bile duct Ga-Ca : Gastric cancer DM : Diabetes mellitus ML : Malignant lymphoma

\* Combination therapy with SM, RFP, INAH. 17)17' : Same patient. 18)18' : Same patient.

Fig. 5 Case 5 M. K., 53y. o., Female, 62kg, Cholecystitis, GB-stone, Pancreatitis

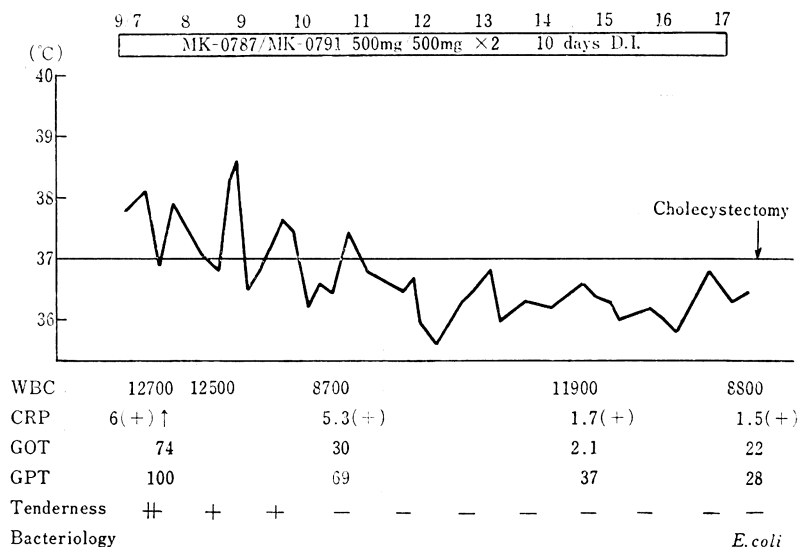
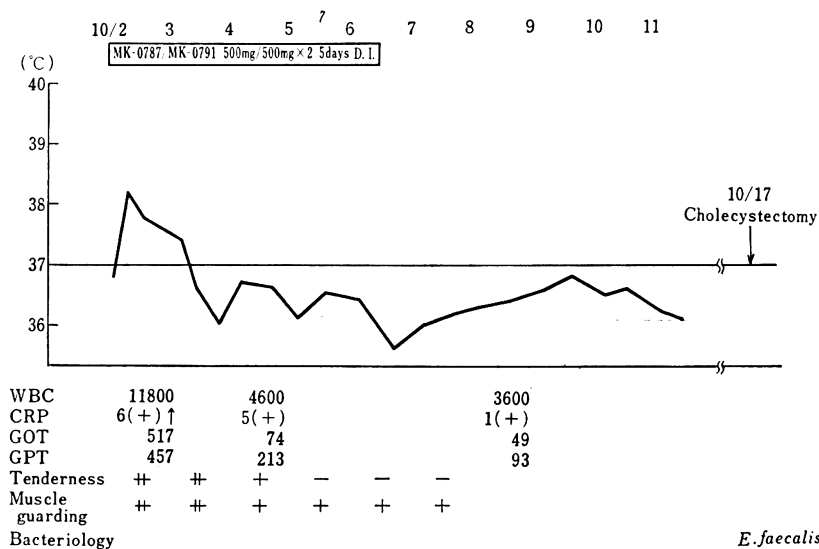


Fig. 6 Case 14 Y. Y., 32y. o., Male, 57kg, Cholangitis, CBD-stone



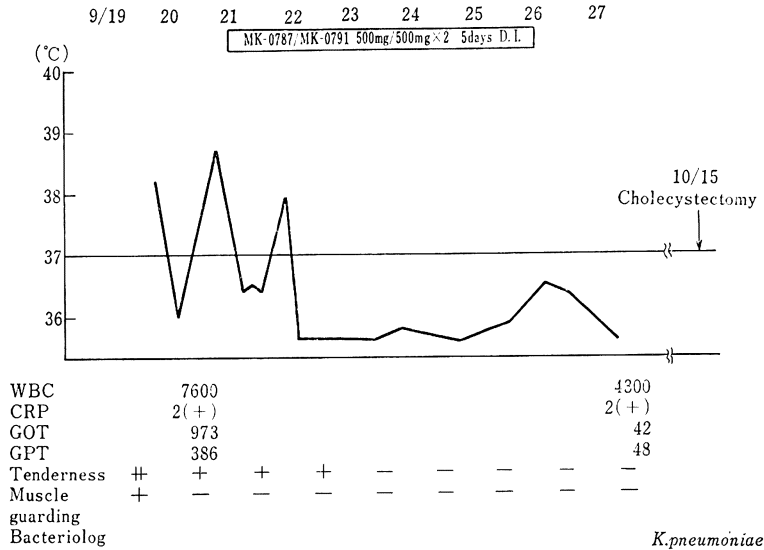
ことから、最初、胃疾患を疑った。入院翌日から高熱が持続し、CRP が +2、圧痛と筋性防禦があり、糖尿病を伴う胆石症ではないかと診断を変更した。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1日2回、点滴静注を開始したところ、1日で解熱し、最終的に術中に採取した胆嚢胆汁から *K. pneumoniae* が検出された (Fig. 7)。

症例 16 は、初め内科で超音波にて急性胆嚢炎、胆管炎と肝右葉後区域に局限した肝膿瘍と診断され、肝膿瘍の超音波穿刺液から *K. pneumoniae* と *Citrobacter* が検出され、CPZ を使用して一応これが治ったとして、外科的原因排除を依頼された。しかし、手術日には白血球

数 12,200 もあり、胆管胆汁に *C. freundii* が残存していた。手術は胆嚢癌が疑われるような萎縮胆嚢で、胆管末端にビリルビン石と胆砂があり、拡大胆嚢摘出術と胆管切開ドレナージ術を施行した。術後胆管炎に対して MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1日2回、点滴静注にて、2日目には *C. freundii* が消失し、*E. faecalis* に交代した。

症例 19 は、急性虫垂炎による限局性腹膜炎の 77 歳の女性である。*E. coli* と *Bacteroides* が検出され、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1日2回、点滴静注、4日間にて、臨床経過が非常に良好で9日目に退院でき

Fig. 7 Case 15 T. Y., 72 y. o., Male, 47.5 kg, Cholangitis, GB-stone, Diabetes mellitus



た著効例である。

症例 20 も、急性虫垂炎の穿孔した限局性腹膜炎で、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注にて、手術日には *E. coli*, 2 日後に *Bacteroides* に代り、5 日間使用により陰性となり、臨床経過は良好であった有効例である。

症例 21 は、Crohn 病による盲腸穿孔で限局性腹膜炎を来した 61 歳の男性である。回盲部切除と腹腔ドレナージを施行し、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 1~3 回、点滴静注を 6 日間投与し、白血球数も 16,100 から 5 日目には 6,900 となり、膿から検出されていた嫌気性菌が翌日には消失した。腹腔内は治癒しドレーンを抜去したが、4 日目後から創感染が起り、*S. epidermidis* が検出され創が哆開した。

症例 22 は、70 歳の急性虫垂炎に対して 2 日間保存的に観察していたが、治癒しないので手術を決めた。開腹時には穿孔性腹膜炎となっており、*E. coli* が検出されたので、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2~3 回、3 日間点滴静注し、*E. coli* が 2 日後に消失した著効例である。

症例 23 は、十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎で、胃部分切除と腹腔ドレナージを施行した。術当日から CEZ 4g を 2 日間投与したが副作用が生じ、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg に変更した。MK-0787/MK-0791 投与前は 37.8°C の発熱があり、腹部に圧痛もあったが、その後の経過は良好で無事退院できた。

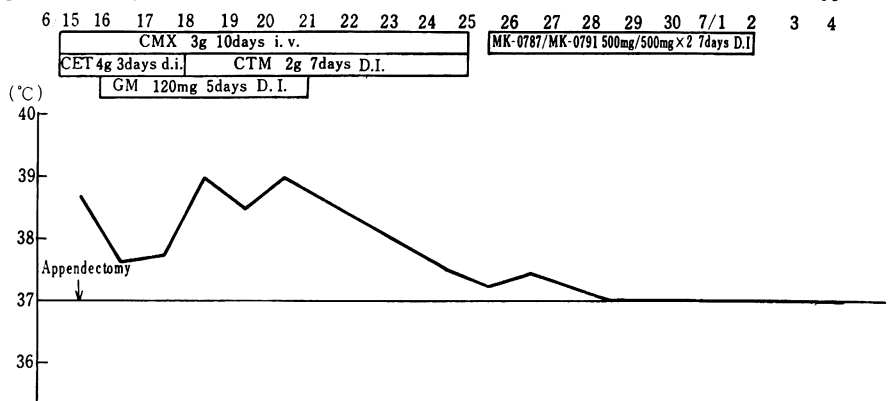
症例 24 は、開腹時に腹腔ドレナージを必要とするような汎発性腹膜炎を伴った典型的な虫垂炎で、MK-

0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注にて、白血球数も 20,200 から 3 日後に 6,100 と正常化し、臨床経過も良好で著効とした。手術時の腹水から *E. coli*,  $\alpha$ -*Streptococcus*, *B. vulgatus* の 3 種の菌が検出されたが、5 日目には 2 菌は消失し少数の *E. coli* となった。

症例 25 は、86 歳という高齢の急性虫垂炎穿孔例である。症状は虫垂炎を疑わせるが白血球数の増加がないとのことで、外科に紹介された。直ちに開腹すると、殆んど腹腔全体に膿汁が拡散している汎発性腹膜炎の状態であり、*E. coli* と *Pseudomonas* が検出された。来院時の白血球数は 2,800 であったが翌日には 12,300 になり、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注にて 7 日間投与し、順調に解熱、軽快した。投与中止 6 日後に腹腔ドレーンからの膿汁排出が極少量になった時点での培養結果は *P. aeruginosa* 少数であった。

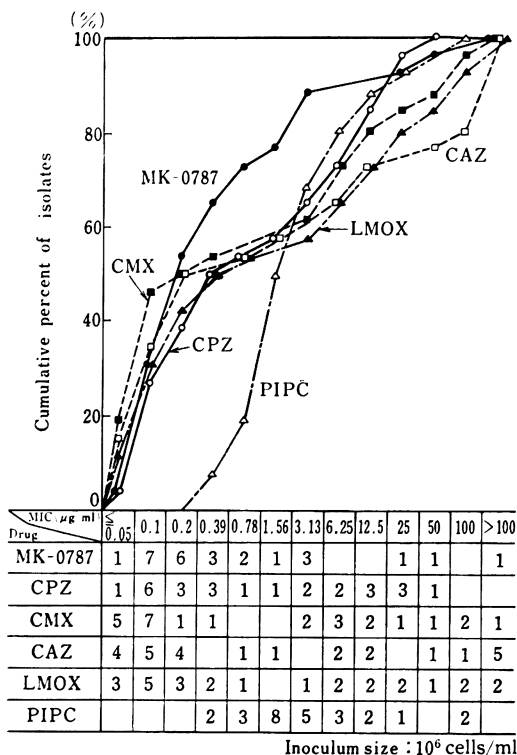
症例 27 は、1 年前に胃切除術を受けている 49 歳の男性で、12 日前に回盲部痛があったが白血球増多がなかったため放置していたところ、前日より再び回盲部痛を来し、今回は発熱を伴ったので、入院した。白血球数は 9,600 であったが、腹部所見は回盲部に典型的な圧痛と筋性防禦を示した。すでに盲腸周囲膿瘍になって回盲部にかなりの膿貯留があったので、回盲部切除を行ない、腹腔ドレーンを挿入した。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注、8 日間投与し、*Peptococcus* は消失、*E. coli* も (卅) から (+) と減少したが、ドレーン抜去時には *B. vulgatus* に菌交代していた。その間、GPT が 8 から 62 になった。

Fig. 8 Case 28, T.N. 11y. o., Female, 39.5kg, Wound infection, Peritonitis, Appendicitis



WBC	16200	8200	6800	5800	3300
CRP	35.07			1.38	5.32
Tenderness	+	+	-	-	-
Muscle guarding	+	-	-	-	-
Bacteriology	<i>K. pneumoniae</i> (+)	(-)	(-)	(-)	(-)

Fig. 9 MICs against isolated organisms



症例 28 は、体重 39.5 kg, 11 歳の女児。6 日前に腹痛を来し、嘔気・嘔吐に下痢を伴っていたので近医で「寝冷え」として処置を受けた。2 日前には 38.7°C の発熱を来し、外科受診日に即日緊急手術となった。すでに汎発性腹膜炎になっており、術後 CMX, CTM, GM

の大量投与を行っただけでも、39°C を持続し、壁腹創感染を起こしているのに気づき、創の膿汁を培養したところ *K. pneumoniae* が検出され、創とは別に Douglas 窩や回盲部ドレーンからも排膿が持続していたが、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回、点滴静注に変更したところ、Douglas 窩ドレーンからも排膿がなくなり、白血球数も 8,200 から 3,300 と減少した (Fig. 8)。

症例 29 は、6 月 27 日に S 状結腸の特発性穿孔にて来院し、83 歳の高齢者のため“Haltman 手術”と人工肛門造設を施行した。術後経過は年齢の割に順調であったが、1 か月後から発熱し創感染による人工肛門周囲膿瘍という状態になった (後に正中の手術創と交通していることが判明)。*E. aerogenes* と *S. faecalis* が検出され、8 月 12 日より MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg, 1 日 2 回投与して、解熱と白血球数が 13,800 から 8,300 に低下してこの MK-0787/MK-0791 投与で軽快した。

### 3. 細菌学的効果

分離菌別臨床効果では、単独感染 9 例における 89% はもちろん、とくに複数菌感染 12 例でも有効率が 100% と優れていた。

分離菌 26 株に対する各薬剤の MIC の累積百分率を Fig. 9 に示した。また、得られた菌の MK-0787, CPZ, CMX, CAZ, LMOX, PIPC の MIC を、また *P. aeruginosa* 検出例では、CFS の MIC も Table 6 にまとめた。MK-0787 は広範囲のグラム陰性桿菌に極めて強い抗菌力を示し、*E. coli*, *P. aeruginosa* に、第 3 世代の cephem 系抗生物質に勝るとも劣らない抗菌力を示

Table 6 MICs of antibiotics against isolated organisms

Isolated organisms before treatment	M I C						10 <sup>6</sup> cells/ml
	MK-0787	CPZ	CMX	CAZ	LMOX	PIPC	
<i>S. epidermidis</i>	< 0.013	0.78	0.39	6.25	6.25	0.78	
<i>E. faecalis</i>	0.78	50	100	>100	>100	3.13	
<i>E. faecium</i>	3.13	25	>100	>100	>100	12.5	
<i>Streptococcus</i>	0.39	6.25	3.13	>100	100	3.13	
<i>E. coli</i>	0.2	0.1	0.1	0.2	0.39	1.56	
	0.1	0.025	0.025	0.05	0.025	0.39	
	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	1.56	
	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.56	
	0.1	0.1	0.05	0.05	0.1	1.56	
	0.2	0.1	0.025	0.05	0.1	0.78	
	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	1.56	
	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	1.56	
	0.1	0.39	0.2	0.1	0.1	3.13	
<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.39	0.1	0.2	0.2	6.25	
	0.2	0.1	0.05	0.05	0.05	1.56	
<i>E. cloacae</i>	0.78	0.2	0.05	0.1	0.05	0.78	
<i>E. aerogenes</i>	0.2	12.5	6.25	50	3.13	100	
<i>P. aeruginosa</i>	0.39	3.13	12.5	1.56	12.5	3.13	1.56
	3.13	1.56	6.25	0.78	12.5	1.56	0.78
	3.13	25	100	6.25	50	25	3.13
	1.56	3.13	25	12.5	25	6.25	3.13
<i>P. putrefaciens</i>	0.2	0.39	0.1	0.1	0.39	0.39	
<i>P. maltophilia</i>	>100	12.5	50	100	6.25	100	
<i>B. fragilis</i>	0.1	6.25	3.13	12.5	0.78	3.13	
<i>Flavobacterium</i>	25	12.5	6.25	>100	25	6.25	
	50	25	12.5	>100	100	12.5	

Isolated organisms after treatment	M I C						10 <sup>6</sup> cells/ml
	MK-0787	CPZ	CMX	CAZ	LMOX	PIPC	
<i>E. faecalis</i>	0.78	12.5	1.56	12.5	>100	1.56	
	1.56	25	>100	>100	>100	6.25	
<i>E. faecium</i>	6.25	50	>100	>100	>100	25	
<i>E. coli</i>	0.1	0.78	0.1	0.39	0.2	50	
	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.78	
<i>P. putrefaciens</i>	0.78	0.39	0.1	0.05	0.78	0.78	100
<i>P. maltophilia</i>	>100	25	50	25	6.25	>100	
<i>Flavobacterium</i>	25	12.5	6.25	>100	25	6.25	

した。特に *Streptococcus* に他の薬剤より強い抗菌力を示した。

#### 4. 副作用

32 例中 1 例に副作用を認めた。すなわち、症例 32 で、皮内反応試験時に両眼瞼部の搔痒感を 10 分後に訴えたが、その時は著明な発赤もなかったため、翌日 MK-0787/MK-0791 の投与を開始した。しかし、MK-0787/MK-0791 投与 5 分後に両眼瞼部と胸部に発疹と強い搔痒感が出現し、その 10 分後に激しい嘔気を訴えた。ソルコーテフ 100 mg、強力ネオミノファーゲン C とタチオンを静注して 1 時間後に軽減したが、それ以後の継続を断念した。本人の申告で以前にペニシリン・アレルギーの既往があったとのことで、その後に皮内反応を再施行したが、発赤程度で著明な搔痒感は出現しなかった。

また、血清生化学検査値異常として、GOT・GPT 上昇例が 3 例あった。症例 2 は、GOT 12→99→11 に、GPT が 9→70→21。症例 30 は GOT が 52→104 に上昇した。

### III. 考 察

腹腔内感染症のうち、最も一般的なものは急性化膿性腹膜炎と胆道感染症である。その起炎菌に関して、従来は好気性菌が検出されたら嫌気性菌は無視されがちであったが、急性化膿性腹膜炎 112 例に開腹時に採取した分離菌について、好気性菌のみは 28.1% であり、嫌気性菌は単独感染を含めて 71.9% も検出され<sup>4)</sup>、また胆道感染症においても、60~70% が好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染である<sup>5)</sup>。

腹腔内感染症に使用する抗生物質は、培養検査から細菌の種類が判明するまで 24 時間、菌の感受性までさらに 24 時間を必要とする現状では、失敗を少なくするため抗菌スペクトラムの広いものを選んだほうがよいとされてきた。その意味で、抗菌スペクトラムが広い cephem 剤が選択されることが多くなってきた。それによってもたらされる腸内細菌叢の変化が外科感染症における検出菌にも反映し、*E. faecalis* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が増加し、また閉塞性黄疸や難治性腹腔感染症例に多く検出される *P. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を示す薬剤が殆どなかったために、1 週間で容易に菌交代現象を起し、また一度出現すると除菌され難い現状となっている。それゆえ、これら cephem 剤が無効である *E. faecalis*, *P. aeruginosa* など、広範囲のグラム陽性および陰性菌に対して強い抗菌力を示す抗生物質の出現が期待されていた。

1969 年、米国メルク社の研究所で *Streptomyces catleya* より得られた thienamycin が、5, 6 位の H の立体

配置が cephem, penicillin が cis 配位であるのに対し trans 配位の関係にあり、4 位が従来の penicillin, cephem と異なり CH<sub>2</sub> 基という特異な構造から、第 3 の  $\beta$ -lactam 剤ともいうべき carbapenem として注目されたが、その不安定性から臨床応用にいたらなかった<sup>6)</sup>。その改良に努力した同研究所は thienamycin の N-formimidoyl 誘導体である imipenem (MK-0787) を開発し、さらにそれを分解する腎の dehydropeptidase の特異的阻害剤として cilastatin sodium (MK-0791) も開発し、MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合した MK-0787/MK-0791 になって、はじめて臨床検討実施に到達した<sup>7)</sup>。

MK-0787 の構造は、古典的な抗生物質にみられるアミド側鎖に代わり hydroxyethyl 基を持つこと、 $\beta$ -lactam 環に融合した不飽和の環張力の大きな 5 員環があり、4 位の S が CH<sub>2</sub> 基によって置換されていることであり、N-formimidoyl 誘導体は thienamycin の 2 倍の抗菌力があり、各種  $\beta$ -lactamase に安定でかつ阻害活性を有するという特徴がある。その結果、MK-0787 は、*E. faecalis* を含むグラム陽性菌、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌の広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示し、 $\beta$ -lactam 剤ではフィラメント化するが、MK-0787 はスフェロプラスト化し溶菌するという強い殺菌作用がある<sup>8)</sup>。

MK-0787/MK-0791 の臨床成績を評価するには、この薬剤が 2 剤の配合剤であることから、それぞれの薬剤のヒトにおける体内代謝を明らかにする必要がある<sup>9)</sup>。しかし、MK-0787 が体内における安定性に関してまったくといってよいほど解明されていなかったため、まずその測定法から開発しなければならない<sup>10)</sup>。

ヒト組織中の抗生物質の濃度は HPLC の測定値と bioassay 測定値とがよく相関するので、いずれの測定法でもよいと考えられるが、われわれの症例における MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴静注後の MK-0787 の bioassay で測定した血中濃度は 55.9  $\pm$  4.8  $\mu$ g/ml に達し、120 分後 9.2  $\pm$  1.2  $\mu$ g/ml という成績を得たが、健康成人のそれとはほぼ同様であった<sup>11)</sup>。

しかし、HPLC による MK-0787 の組織内濃度の測定は現状では困難であったため、bioassay 法で行った。われわれの検討では測定時までの保存方法が最も重要であり、緩衝液 MES/EG を添加して直ちにドライアイス・アセトン処理後 -80°C に凍結保存すればよいことを立証し、この基礎的検討から、17 例において測定した MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴静注時のヒト胆嚢組織内濃度は最高 11.4  $\mu$ g/g、平均 3.1  $\pm$  0.6  $\mu$ g/g であった。

胆管炎に対する抗生物質の胆汁中移行については、薬剤の構造上の特性や用量依存性がある<sup>12)</sup>。動物実験では、ラットにおける胆汁中移行は、MK-0791 は約 50% であるが、MK-0787 は認められないこと、<sup>35</sup>S 標識 MK-0787 を 5 mg/40  $\mu$ Ci/kg をラットに投与した際、肝には数  $\mu$ g/g が持続するにも拘らず、MK-0787 の胆汁中移行は 0.1~0.3% に過ぎないこと、さらに血清蛋白結合率も MK-0791 は 28~68% であるが MK-0787 は殆んど結合しないということから、MK-0787 の胆汁中移行はあまり期待できないとされている<sup>8)</sup>。しかし、ラットのオートラジオグラムでは胆汁由来の RI が 24 時間後に大腸に認められることや、MK-0791 を併用して <sup>14</sup>C 標識 MK-0787 を投与して測定したラットにおける MK-0787 の組織内濃度は、いずれの臓器でも MK-0791 の併用によって MK-0787 の組織中濃度が持続することから、ラットでもある程度は胆汁中に移行するはずである。さらに、ヒトでも <sup>14</sup>C 標識物質を投与した検討で糞便中にかなりの移行が認められている<sup>13)</sup>。

われわれの測定成績では、T-tube 挿入の 3 例において MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴静注にてピークが 3.5~5.6  $\mu$ g/ml という胆汁中移行が認められた。しかし、胆汁中検出菌の MIC を測定して累積カーブを見ると、同時に測定した他の cephem 剤では耐性菌が 3 割近くあるのに比較して MK-0787 は 1.56  $\mu$ g/ml までに殆んど菌があって、MK-0787 の抗菌力から考えると、この濃度は十分効果が期待できるといえる。

そのものは抗菌活性がなく、renal dipeptidase を選択的、可逆的に阻害する MK-0791<sup>14),15)</sup> の排泄についても検討する必要がある。本邦における臨床第 1 相試験における 6 時間尿中回収率が MK-0787 は 76.1% と MK-0791 の 58.3% と 2 剤間に 10% 以上の差があり、ヒトでも MK-0791 が尿路以外すなわち胆汁中にも排出されることが推測される。われわれの症例でも、MK-0787 より多くの MK-0791 が胆汁中に移行し、胆汁中濃度は平均で 25.5 $\pm$ 6.3  $\mu$ g/ml、最高 60.1  $\mu$ g/ml に達した。

MK-0787 の代謝物としては、MK-0787 が dehydropeptidase で分解され  $\beta$ -lactam 環が開環する metabolite-I が主なものであるとされているが、その他にも 3 種の metabolite-II~IV が知られている。MK-0791 を併用して <sup>14</sup>C 標識 MK-0787 を投与して、ラットにおける主要代謝物 metabolite-I の生成を検討した際には、MK-0791 の併用により組織における metabolite-I の生成は低く抑制されるが、肝における metabolite-I の生成は 30 分後からかえって増加する点が特異的である。一方、N-acetyl 化された MK-0791 の代謝物は dehydropeptidase の阻害作用が MK-0791 の 1.4 倍もあり、

決して不利ではない。今回、残念ながらこれら代謝物の胆汁中移行の追及はできなかったが、検討すべき重要課題の 1 つといえよう。

MK-0787 と MK-0791 は尿細管分泌の過程で陰イオンの能動輸送と競合し、MK-0791 が競り勝って dehydropeptidase を阻害して MK-0787 の代謝を抑制するので、その配合剤である MK-0787/MK-0791 は、MK-0787 の尿中回収率を高め、動物実験で観察された腎毒性 (tubular necrosis) が軽減し、MK-0787 の安全性を高められるという特徴がある<sup>16)</sup>。さらに弱いながらも同様の作用がある fosfomycin についてこの面における副作用が指摘されていないことが、MK-0791 の安全性においても同様であろうとして強調されている。

しかし、MK-0787 はまったく新しい系統の抗生物質であり、しかも dehydropeptidase を阻害して MK-0787 の代謝を抑制する酵素阻害剤との配合剤である MK-0787/MK-0791 の臨床使用に際しては、特にその副作用に注意して観察する必要がある。われわれは、32 例中 1 例ではあるが、MK-0787/MK-0791 投与 5~10 分後に両眼瞼部と胸部に発疹の強い掻痒感が出現して、その 10 分後に激しい嘔気を訴えた症例を経験した。また血清生化学検査値異常として、GOT、GPT 上昇例が 3 例あった。しかし、MK-0787 と MK-0791 の 2 剤が配合されているので、いずれの薬剤によるものかが問題である。

MK-0787/MK-0791 は溶解度が低いため初めから点滴方式 (30 分以上の点滴静注) であるが、米国における健康志願者第 1 相試験にて 1,000 mg を 20 分間点滴した際に嘔吐が認められたことが理由で、本邦では最初から点滴用注射剤として点滴速度を 30 分以上にかけるとしているが、全国における副作用統計では、消化器症状が比較的多く<sup>2)</sup>、このことは実際には 15 分位で静脈内に注入されたなど点滴の滴下速度と関係がある可能性も否定できない。

MK-0787 や CER が腎毒性を発現するには尿細管上皮細胞内に薬剤が入ることが必要であり、MK-0791 の作用機序は MK-0787 へ尿細管上皮細胞内への薬剤の取り込みを抑制し、その結果腎毒性を抑制するとされている<sup>17)</sup>。しかし、MK-0787 はウサギとアカゲザルに腎障害を惹起するが、ラットでは腎臓の変化は起らないなど動物の種差が明白である。このほか、MK-0791 に関しても、ヒト体内において dipeptidase は亜鉛を持つ金属蛋白であり、dehydropeptidase の比較的多い脾にいかなる影響があるか、また小腸絨毛の brush border にある dipeptidase も尿細管の管腔面の brush border にある dipeptidase と同様の機能であり<sup>18)</sup>、dehydropepti-



dase を一過性とはいえ、全身的に阻害した際の影響は不明であるなど、MK-0787, MK-0791 もも現在、絶対に安全であるとはいへず、今後の慎重な臨床使用と詳細な観察が必要であろう。幸いにも、腎臓の dehydropeptidase による分解速度は同じ carbapenem でも MK-0787 より安定なものも知られており、今後薬剤そのものの改良もあり得よう。

以上、腹腔内感染症における抗生物質は、その施設における検出菌の頻度を参考にして選択するが、今回、われわれの基礎的・臨床的検討成績から、極めて広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力と殺菌力を持ち、かつ  $\beta$ -lactamase に安定な carbapenem 系薬剤である MK-0787/MK-0791 は、腹腔内感染症にも十分に期待される薬剤のひとつであるといえる。

#### 文 献

- 1) 谷村 弘：外科領域における術後感染症。臨床医薬情報 3 : 17~23, 1984
- 2) 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
- 3) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM : Thienamycin : development of imipenem-cilastatin. J. Antimicrob. Chemother. 12 (Suppl. D) : 1~35, 1983
- 4) 谷村 弘：腹膜炎の化学療法，外科治療 48 : 29~36, 1983
- 5) 谷村 弘：臨床細菌検査，肝・胆道，臨床検査 27 : 1268~1276, 1983
- 6) KAHAN, J. S. et al. : Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic. I. discovery, taxonomy, isolation and physical properties. J. Antibiot. 32 : 1~12, 1979
- 7) NORRBY, S. R. 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
- 8) MK-0787/MK-0791 臨床第 2 相試験説明会記録，1984
- 9) 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
- 10) MYERS, C. M. & J. L. BLUMER : Determination of imipenem and cilastatin in serum by high-pressure liquid chromatography. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 78~81, 1984
- 11) NORRBY, S. R.; B. BJORNEGARD, F. FERBER & K. H. JONES : Pharmacokinetics of imipenem in healthy volunteers. J. Antimicrob. Chemother. 12 (Suppl. D) : 109~124, 1983
- 12) 谷村 弘：外科領域における抗生物質の体内動態。感染症叢書，6，術後感染症，101~116 頁，医典社，東京，1984
- 13) NORRBY, S. R.; J. D. ROGER, F. FERBER, K. H. JONES, A. G. ZACCHEL, L. L. WEIDNER, J. L. DEMETRIADES, D. A. GRAVALLESE & J. Y.-K. HSIEH : Disposition of radiolabeled imipenem and cilastatin in normal human volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 707~714, 1984
- 14) CHOW, A. W.; K. R. FINLAY, H. G. STIVER & C. L. CARLSON : Intrathecal penetration of *N*-formimidoyl thienamycin in normal rabbits : Potentiation by coadministration of renal dipeptidase enzyme inhibitor. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 634~636, 1983
- 15) VERPOOTEN, G. A.; L. VERBIST, A. P. BUNTINX, L. A. ENTWISTLE, K. H. JONES & M. E. DEBROE : The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. Br. J. Clin. Pharmacol. 18 : 183~193, 1984
- 16) DRUSANO, G. L. et al. : Multiple-dose pharmacokinetics of imipenem-cilastatin. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 715~721, 1984
- 17) WELCH, C. L. & B. J. CAMPBELL : Uptake of glycine from L-alanylglycine into renal brush border vesicles. J. Membr. Biol. 54 : 39~50, 1980
- 18) E. E. STERCHI & J. F. WOODLEY : Peptide hydrolases of the human small intestinal mucosa : Identification of six distinct enzymes in the brush border membrane. Clin. Chim. Acta 102 : 57~65, 1980

## TISSUE CONCENTRATIONS AND CLINICAL EFFICACY OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN SURGICAL INFECTIONS

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, TOHRU SAITO,

KEISUKE YOSHIDA, WU-FANG HUANG and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

MIHOJI OKAMOTO

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

HIROMI MATSUMOTO and HIROSHI OHTANI

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

TOSHIO KAMATA, YOSHINOBU NISHIJIMA, MICHIO KIMOTO and SYOJI TSUNEKAWA

Department of Surgery, Yamatotakada City Hospital

KIMIO HENMI and YUZO YAMAMOTO

Department of Surgery, Akoh City Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI

Department of Surgery, Shinkoh Hospital

SABURO KATAOKA

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

AKIMITSU ISHIKAWA and MASAOKI OGATA

Department of Surgery, Kobe Municipal Central City Hospital

IWAO KANEKO, MASATO KATAOKA, MASAZUMI ZAIMA and ISAO ICHINOSE

Department of Surgery, Public Toyooka Hospital

SHINICHI NAGAMINE and YOSHIKI NAKAMURA

Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

Imipenem (MK-0787), a carbapenem antibiotic, has a broad spectrum of activity against aerobic and anaerobic bacteria. However, there have been few studies of the biliary excretion and tissue distribution of MK-0787 because of problems with its stability. Clinical application became possible only when MK-0787 was combined with cilastatin sodium (MK-0791).

We measured the concentrations of MK-0787 and MK-0791 in the bile and gallbladder tissue of patients undergoing cholecystectomy. Clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in intraabdominal infections was also evaluated.

1) Before cholecystectomy, each of 19 patients received 500 mg/500 mg of MK-0787/MK-0791 by a 30-minute drip infusion. Gallbladder tissue and gallbladder bile were obtained 60-310 minutes after start of the infusion. Specimens were mixed with MES/EG buffer solution and then frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ . MK-0787 levels in gallbladder tissue were determined by bioassay. The mean concentration was  $3.1 \mu\text{g/g}$ .

2) MK-0787 plasma levels at the end of the infusion and the completion of cholecystectomy were  $55.9 \mu\text{g/ml}$  and  $9.2 \mu\text{g/ml}$ , respectively. The mean MK-0787 level in gallbladder bile was  $3.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  and the mean MK-0791 level was  $3.9-60.1 \mu\text{g/ml}$ .

3) The peak biliary levels of MK-0787 in 3 patients with T-tube drainage were  $3.5-5.6 \mu\text{g/ml}$  1-2 hours after the infusion and the mean MK-0791 level was  $3.0-33.2 \mu\text{g/ml}$ .

4) MK-0787/MK-0791 was given twice a day for 3-11 days to total of 32 patients; 19 patients with biliary tract infections, 9 with peritonitis and 4 with other surgical infections. The clinical results

---

were : excellent in 6, good in 23, with a clinical efficacy rating of 96.7%. Bacteriologically, MIC were determined for 26 strains. The MIC of MK-0787 against 20 strains was  $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ .

5) Treatment was discontinued in one patient due to a rash and vomiting. Abnormal liver function test values were noted in 3 patients.