

外科領域における imipenem/cilastatin sodium 筋注用製剤の臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周
真下 啓二・鈴木 勝也・石原 博

名古屋市立大学第一外科学教室*

榊 原 修

孤野厚生病院外科

水 野 章

高浜市立病院外科

岩井 昭彦・水野 裕支・岡田 祐二

知多厚生病院外科

城 義 政

足助病院外科

松 垣 啓 司・荻 野 憲 二

員弁厚生病院外科

伊 藤 昭 敏・保 里 恵 一

掛川市立総合病院外科

大 久 保 憲

刈谷総合病院外科

伊 藤 忠 夫

名古屋市厚生院外科

三 宅 孝

国立浜松病院外科

鶴 賀 信 篤

NTT 東海総合病院外科

鈴 木 一 也

尾西病院外科

田辺 克彦・松本 一明・長谷川正光

臨港病院外科

(平成3年8月5日受付・平成3年9月30日受理)

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の筋注用製剤について、外科領域において臨床的に検討し以下の成績を得た。

① 1988年1月から1990年12月までの期間において、名古屋市立大学第一外科学教室で扱った外科感染病巣より分離された各種菌株に対して imipenem (IPM) は良好な抗菌力を示していたが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* に対してやや耐性化傾向がみられた。

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

② 抗生物質の筋注投与が適応となる中等症以上の外科的感染症として、腹膜炎 12 例、胆道感染 9 例、術後創感染 1 例に本剤を使用し、その有効性、安全性、有用性などについて検討した。その結果、著効 8 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効以上の有効率は 81.8% であった。本剤投与によると思われる自覚的副作用は全例に認められなかった。また、臨床検査値の異常を 4 例 (18.2%) に認めたが、いずれも軽微なものであり、特に重篤なものではなかった。

③ これらの成績より、IPM/CS の筋注用製剤は、外科領域感染症において有用な薬剤であると判定された。

Key words: imipenem/cilastatin sodium, 筋注用, 抗菌力, 外科的感染症

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS)^{1,2)} は、世界で最初に臨床使用されたカルバペネム系抗生物質 imipenem (IPM) と IPM を不活化する dehydropeptidase-I の阻害剤である cilastatin sodium (CS) の 1:1 の合剤である。本邦において発売後 3 年を経過しているが、現在使用される多くの抗生物質の中で最も広い抗菌スペクトラムと最も強い抗菌力を有し、臨床的にもきわめて高い評価を得ている³⁾。しかし、IPM/CS の投与方法は点滴による静脈内投与に限定されているため、新たな投与経路の開発が求められていた。今回、IPM/CS をリドカインに懸濁することにより筋注投与が可能となり、外科領域における有効性、安全性、有用性について検討する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

1988 年 1 月から 1990 年 12 月までの期間において、名古屋市立大学第一外科学教室で扱った各種外科的感染材料より分離された 11 菌種について、IPM の抗菌力を微量液体ブイヨン希釈法⁴⁾ によりその最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、接種菌量は 10^5 CFU/ml とし、測定用の培地ならびに接種菌液の前培養用にはミューラーヒントンブイヨン (Difco) を用いた。対照薬剤として ampicillin (ABPC), piperacillin (PIP), methicillin (DMPPC), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), cefpiramide (CPM), ceftazidime (CAZ), cefotetan (CTT), cefuzonam (CZON), aztreonam (AZT), amikacin (AMK), arbekacin (ABK), gentamicin (GM), minocycline (MINO), vancomycin (VCM), ofloxacin (OFLX) の中から菌種によって 7~8 剤を選び、それらの MIC も測定し、IPM と比較検討した。

2. 臨床使用

胆嚢炎・胆管炎ならびに腹膜炎を対象疾患とし、教

室およびその関連施設において 1990 年 4 月から 1991 年 3 月を治験実施期間として本剤の臨床的検討を行った。なお、実施にあたっては一般的な除外規定を設置し、口頭による臨床治験実施の同意を得た後、投与を開始した。薬剤の投与方法は IPM として 1 回 250 mg または 500 mg (以下投与薬剤量は IPM の量にて記載) をおのおの 0.5% 日局塩酸リドカイン注射液 1 ml または 2 ml に懸濁し 1 日 2 回筋注した。臨床効果の判定は教室の判定基準を参考にして、各担当医が行った。教室における臨床効果判定基準とは、著効: 薬剤投与 3 日以内に主要症状のほとんどが消失または軽快したもの、有効: 投与 5 日以内に主要症状の過半数が消失または軽快したもの、やや有効: 3 日以上薬剤投与によって何らかの症状の改善をみたもの、無効: 3 日以上投与にもかかわらず臨床上の改善をみないものまたは悪化したもの、である。この他に薬剤投与前後に細菌検索、各種血液生化学的検査、尿検査を実施し、細菌学的効果、臨床検査値異常、副作用などについても評価した。

II. 結 果

1. 抗菌力

各分離菌種ごとに各抗菌剤の MIC₅₀、MIC₈₀ を用いて、比較検討を行った (Table 1)。Staphylococcus aureus 140 株についてみると、IPM の MIC₅₀ は 0.2 μg/ml、MIC₈₀ は 50 μg/ml であり、感受性株と耐性傾向を示す株とが認められた。これらの株のうち DMPPC の MIC 12.5 μg/ml 以上を methicillin-resistant S. aureus (MRSA) とし、6.25 μg/ml 以下を methicillin-sensitive S. aureus (MSSA) として区別して集計すると、MRSA の 59 株では IPM の MIC₅₀ は 25 μg/ml、MIC₈₀ は 100 μg/ml であり、MINO、ABK を除いていずれも高い MIC を示していた。これに対して、MSSA の 81 株では IPM の MIC₅₀ は 0.1 μg/ml、MIC₈₀ は 0.2 μg/ml であり、他の薬剤と同等もしくはそれらを上回る良好な抗菌力を示していた。

Table 1. MIC₅₀ and MIC₈₀ of various antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		MIC 50%	MIC 80%
<i>S. aureus</i> (59) (MRSA)	imipenem	25	100
	ampicillin	25	50
	cefazolin	>100	>100
	cefmetazole	50	100
	cefuzonam	50	>100
	ofloxacin	12.5	50
	minocycline	0.78	1.56
	arbakacin	0.78	1.56
<i>S. aureus</i> (81) (MSSA)	imipenem	0.1	0.2
	ampicillin	6.25	12.5
	cefazolin	0.78	1.56
	cefmetazole	1.56	3.13
	cefuzonam	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78	0.78
	minocycline	0.2	0.39
	arbakacin	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i> (82)	imipenem	3.13	6.25
	ampicillin	1.56	1.56
	piperacillin	3.13	6.25
	cefazolin	50	50
	ofloxacin	3.13	6.25
	gentamicin	100	>100
	minocycline	25	50
	vancomycin	1.56	3.13
<i>E. faecium</i> (16)	imipenem	12.5	>100
	ampicillin	3.13	50
	piperacillin	12.5	>100
	cefazolin	>100	>100
	ofloxacin	6.25	12.5
	gentamicin	50	50
	minocycline	0.39	50
	vancomycin	0.78	1.56
<i>E. coli</i> (30)	imipenem	0.78	3.13
	piperacillin	3.13	>100
	cefazolin	3.13	>100
	cefotiam	0.78	25
	ceftazidime	0.39	6.25
	ceftizoxime	0.39	3.13
	ofloxacin	0.2	1.56
	gentamicin	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i> (20)	imipenem	1.56	6.25
	piperacillin	50	>100
	cefazolin	6.25	6.25
	cefotiam	0.78	3.13
	ceftazidime	0.78	1.56
	ceftizoxime	0.2	1.56
	ofloxacin	0.78	1.56
	gentamicin	0.78	1.56

Table 1-2. MIC₅₀ and MIC₈₀ of various antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		MIC 50%	MIC 80%
<i>K. oxytoca</i> (20)	imipenem	0.78	1.56
	piperacillin	25	>100
	cefazolin	12.5	100
	cefotiam	0.78	3.13
	ceftazidime	0.39	0.78
	ceftizoxime	0.1	0.39
	ofloxacin	0.39	0.78
	gentamicin	0.78	1.56
<i>C. freundii</i> (17)	imipenem	6.25	25
	piperacillin	100	>100
	cefazolin	>100	>100
	cefotiam	>100	>100
	ceftazidime	100	>100
	ceftizoxime	50	100
	ofloxacin	1.56	25
	gentamicin	1.56	12.5
<i>E. cloacae</i> (60)	imipenem	1.56	1.56
	cepiramide	25	>100
	cefmenoxime (29)	12.5	50
	ceftazidime	100	100
	cefotetan (46)	25	100
	cefuzonam	12.5	50
	aztreonam	100	>100
	amikacin	1.56	1.56
	gentamicin	0.39	0.78
<i>E. aerogenes</i> (10)	imipenem	6.25	25
	piperacillin	25	>100
	cefazolin	>100	>100
	cefotiam	>100	>100
	ceftazidime	1.56	25
	ceftizoxime	3.13	100
	ofloxacin	1.56	6.25
	gentamicin	3.13	6.25
<i>S. marcescens</i> (10)	imipenem	1.56	3.13
	piperacillin	100	>100
	cefazolin	>100	>100
	cefotiam	>100	>100
	ceftazidime	50	100
	ceftizoxime	100	>100
	ofloxacin	0.78	1.56
	gentamicin	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (32)	imipenem	6.25	50
	piperacillin	25	>100
	cefazolin	>100	>100
	cefotiam	>100	>100
	ceftazidime	12.5	100
	ceftizoxime	>100	>100
	ofloxacin	12.5	>100
	gentamicin	25	>100

Enterococcus faecalis 82 株では、IPM の MIC₅₀ は 3.13 µg/ml, MIC₈₀ は 6.25 µg/ml であり、ABPC よりやや劣るものの、PIPC, OFLX, VCM と同等の良好な感受性を示していた。CEZ や GM ではいずれも耐性傾向を示していた。なお、IPM, ABPC において各 2 株、PIPC において 4 株の耐性株を認めた。

Enterococcus faecium 16 株では、IPM の MIC₅₀ は 12.5 µg/ml, MIC₈₀ は >100 µg/ml であり、*E. faecalis* と比べ全体に感受性の低下傾向がみられた。対照薬の中では VCM が最も優れていた。

Escherichia coli 30 株では、IPM の MIC₅₀ は 0.78 µg/ml, MIC₈₀ は 3.13 µg/ml であり、OFLX よりやや劣るものの、CZX, GM と同等の良好な感受性を示していた。その他の薬剤も良好な抗菌力を示していたが、PIPC, CEZ ではいずれも MIC₈₀ は >100 µg/ml と耐性傾向を示す株もみられた。

Klebsiella pneumoniae 20 株では、IPM の MIC₅₀ は 1.56 µg/ml, MIC₈₀ は 6.25 µg/ml と良好であり、CEZ はやや劣るものの PIPC を除いていずれも良好な抗菌力を示していた。

Klebsiella oxytoca 20 株では、*K. pneumoniae* とほぼ同様な成績であり、IPM の MIC₅₀ は 0.78 µg/ml, MIC₈₀ は 1.56 µg/ml と良好であり、CEZ, PIPC を除いていずれも良好な抗菌力を示していた。

Citrobacter freundii 17 株では、IPM の MIC₅₀ は 6.25 µg/ml, MIC₈₀ は 25 µg/ml とやや高く、OFLX, GM よりやや劣った。PIPC, CEZ, CTM, CAZ, CZX は高度耐性傾向を示していた。

Enterobacter cloacae 60 株では、IPM の MIC₅₀, MIC₈₀ とも 1.56 µg/ml と良好で AMK と同等であり、CPM, CAZ, CTT (46 株), AZT では耐性傾向であった。

Enterobacter aerogenes 10 株では、IPM の MIC₅₀ は 6.25 µg/ml, MIC₈₀ は 25 µg/ml とやや高く、OFLX, GM よりやや劣るものの、CAZ とほぼ同等の抗菌力を示していた。PIPC, CEZ, CTM にはいずれも高度耐性であった。

Serratia marcescens 10 株では、IPM の MIC₅₀ は 1.56 µg/ml, MIC₈₀ は 3.13 µg/ml と優れた感受性を示し、OFLX, GM と同等であった。PIPC, CEZ, CTM, CAZ, CZX は高度耐性株であった。

Pseudomonas aeruginosa 32 株では、IPM の MIC₅₀ は 6.25 µg/ml, MIC₈₀ は 50 µg/ml とやや高いものの、他の薬剤と比較して最も優れていた。

2. 臨床使用成績

腹膜炎 12 例, 胆道感染 9 例 (胆嚢炎 3 例, 胆管炎

6 例), 創感染 1 例の合計 22 例に IPM/CS の筋注用製剤を投与した。症例は男性 13 例, 女性 9 例, 年齢は 18 歳から 80 歳 (平均 52.4 歳) に分布し, 60 歳代が最も多くを占めていた。薬剤の投与方法は, 1 回 500 mg を 1 日 2 回投与が 20 例 (1 例で初回投与日に 3 回投与) とほとんどを占め, 2 例では 1 回 250 mg を 1 日 2 回となっていた。投与期間は 4 日から 14 日間となり, 総投与量は 3.5 g から 14 g (平均 7.9 g) となっていた (Table 2)。

症例 No. 1 から 12 までは腹膜炎症例であり, またこのうち 11 症例までが急性虫垂炎によるもので, いずれの症例も手術とともに本剤を投与した。症例 No. 12 は胆石症術後の総胆管 T-チューブ抜去時に合併した胆汁性腹膜炎で, 外科的処置なしに本剤投与のみにて保存的に治療した。重症度としては中等症が 9 例と多く, 重症例は 3 例と少なかった。12 例の腹膜炎症例の臨床的効果は, 著効 4 例, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。症例 No. 3 は, 本剤投与 9 日目頃より熱発の再燃を認め創感染を合併したため, また, 症例 No. 5 は排膿, 発熱が持続したためやや有効と判定された。症例 No. 6 は排膿, 発熱などが持続したため無効と判定された。

症例 No. 13 から 21 までは胆道感染である。症例 No. 13 は胆石症に伴う胆嚢炎であり, 本剤投与 3 日後に症状は軽快し胆嚢摘除術を施行され有効と判定された。症例 No. 14 は壊疽性胆嚢炎の症例であり, 胆嚢周囲の炎症所見著明であったため, 胆嚢摘除術とともに本剤を投与し, 臨床症状の速やかなる改善をみたため著効と判定された。症例 No. 15 は胆嚢炎の症例であり, 本剤投与にても臨床症状の改善がみられず, 解熱剤を頻回に必要としたため無効と判定された。症例 No. 16 から 21 までは胆管炎症例である。症例 No. 16, 17, 18, 19 はいずれも胆道系手術後のものであり, 症例 No. 16, 19, 21 において何らかの胆汁外瘻が造設してある。臨床的効果はいずれも良好であり, 著効 2 例, 有効 4 例であった。症例 No. 22 は腹膜炎術後の創感染症例であり, 創の切開とともに本剤を投与した。臨床的効果は著効であった。なお, 胆道感染症の重症度は中等症 7 例, 重症, 軽症各 1 例であった。

これらの症例の疾患別臨床効果をみると, 腹膜炎では著効 4 例, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効以上の有効率は 75.0%であった。胆道感染では著効 3 例, 有効 5 例, 無効 1 例であり有効率は 88.9%であった。著効の創感染 1 例を含めて全体での臨床的効果は, 著効 8 例, 有効 10 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, 有効率は 81.8%であった (Table 3)。

Table 2-1. Clinical summary of intramuscular imipenem/cilastatin sodium treatment

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis and Severity	Underlying disease	Treatment		Organisms (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions
						g × times × days	Total dose (g)					
1	74	M	54.5	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 6	5.5	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.2	excellent	eradicated	none
2	24	F	51	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 7	7	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. milleri</i> ↓ (-)	0.2 0.2 0.1	good	eradicated	eosinophils ↑
3	55	M	70	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 10	9.5	<i>S. aureus</i> ↓ <i>B. ovatus</i>	0.05	fair	replaced	none
4	74	F	52	peritonitis severe	rheumatoid arthritis	0.5 × 2 × 10	10	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)	0.39 0.2	excellent	eradicated	none
5	62	F	40	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 9	9	<i>E. coli</i> <i>P. alcaligenes</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>B. fragilis</i> ↓ <i>X. maltophilia</i> >100	0.2 0.39 1.56 0.2	fair	replaced	GOT ↑ GPT *
6	23	M	73	peritonitis severe	(-)	0.5 × 2 × 13	12.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	3.13 0.2 25	poor	decreased	none
7	18	M	60	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 3 × 1 0.5 × 2 × 8	9.5	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.2 0.2	excellent	eradicated	none
8	37	M	60	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 8	7.5	NT		good	unknown	none

Table 2-2. Clinical summary of intramuscular imipenem/cilastatin sodium

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis and Severity	Underlying disease	Treatment		Organisms (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions
						g × times × days	Total dose (g)					
9	20	M	45	peritonitis severe	(-)	0.5 × 2 × 11	10.5	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.2	good	eradicated	WBC.
10	67	M	64	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 5	5	<i>E. coli</i> ↓ (-) <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.2 0.1	good	eradicated	none
11	56	M	64	peritonitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 10	10	<i>E. coli</i> ↓ <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. coli</i>	0.1 1.56 0.1	good	decreased	none
12	70	M	46	peritonitis moderate	gall stone disease	0.5 × 2 × 5	5	NT		excellent	unknown	none
13	68	F	52.5	cholecystitis moderate	gall stone disease	0.25 × 2 × 10	5	NT		good	unknown	none
14	66	M	48	cholecystitis severe	sick sinus syndrome	0.5 × 2 × 8	8	anaerobic GPR ↓ anaerobic GPR	0.39 0.39	excellent	persisted	none
15	60	M	74.5	cholecystitis moderate	(-)	0.5 × 2 × 8	7.5	NT		poor	unknown	none
16	74	F	38	cholangitis moderate	biliary obstruction	0.25 × 2 × 10	5	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>E. faecium</i> ↓	0.78 3.13	excellent	unknown	none

Table 2-3. Clinical summary of intramuscular imipenem/cilastatin sodium treatment

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis and Severity	Underlying disease	Treatment		Organisms (before) ↓ (after)	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions
						g \times times \times days	Total dose (g)					
17	70	F	38	cholangitis moderate	intrahepatic stone psotop.	$0.5 \times 2 \times 10$	10	NT		excellent	unknown	none
18	31	F	48	cholangitis mild	dilatation of the common bile duct postop.	$0.5 \times 2 \times 5$	5	NT		good	unknown	none
19	67	F	55	cholangitis moderate	cancer of the bile duct	$0.5 \times 2 \times 4$	3.5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	1.56	good	eradicated	none
20	21	M	54	cholangitis moderate	congenital intrahepatic cholangiectasis	$0.5 \times 2 \times 10$	10	NT		good	unknown	atypical lymphocytes
21	80	F	51.5	cholangitis moderate	cancer of the bile duct	$0.5 \times 2 \times 14$	14	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	0.39 0.39	good	persisted	none
22	36	M	60	postoperative wound infection mild	(-)	$0.5 \times 2 \times 5$	5	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.2	excellent	eradicated	none

Table 3. Clinical efficacy of intramuscular imipenem/cilastatin sodium classified by infectious disease

Diagnosis	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Cholecystitis	3	1	1		1	2/3
Cholangitis	6	2	4			6/6 (100)
Peritonitis	12	4	5	2	1	9/12 (75.0)
Wound infection	1	1				1/1
Total	22	8	10	2	2	18/22 (81.8)

Table 4. Bacteriological effect of intramuscular imipenem/cilastatin sodium

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	unknown	
Gram(+)	<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
	<i>S. milleri</i>	1	1			1/1
	<i>E. faecium</i>	1			1	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1			1/1
	sub-total	4	3		1	3/3 (100)
Gram(-)	<i>E. coli</i>	10	9	1		9/10 (90.0)
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2		1	2/2
	<i>E. cloacae</i>	1		1		0/1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1		2/3
	<i>P. alcaligenes</i>	1	1			1/1
	sub-total	18	14	3	1	14/17 (82.4)
Anaerobe	GPR	1		1		0/1
	<i>B. fragilis</i>	3	3			3/3
	sub-total	4	3	1		3/4 (75.0)
Total	26	20	4	2	20/24 (83.3)	

細菌学的検討については、15例において検討可能であった。分離細菌としては全体でみると、*E. coli*が10株と最も多く、次いで*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*Bacteroides fragilis*の各3株であり、その他の菌種は各1株ずつであった。各菌種別にみた消長は、*E. coli*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*、嫌気性GPRの各1株が不変であった他はいずれも消失した (Table 4)。投与後の出現菌は*Xanthomonas maltophilia*、*Bacteroides ovatus*の各1株であり、投与後の残存菌と出現菌に対するIPMのMICをみると*P. aeruginosa*と*X. maltophilia*の各1株が高値を示していた。

安全性に関しては、本剤投与によると思われる自覚的副作用は全例で認めなかった。しかし、臨床検査

値異常としては、白血球数減少、好酸球増多、異型リンパ球出現、GOT・GPTの上昇を各1例に認めた (Table 5)。本剤との因果関係について担当医により関係あるかもしれない3例、多分関係あり1例と判定され、その出現率は全体で18.2%であった。

これら有効性、安全性を考慮した担当医による有用性判定では、非常に満足8例、満足9例、まずまず3例、不満2例であった。

III. 考 察

IPM/CSの筋注用製剤は、点滴用製剤の使用が用法の点で不適切と思われる症例においても投与できる製剤である。本剤は懸濁液であるため、IPMの血中濃度推移は点滴用製剤と異なり、有効血中濃度の持続時間

Table 5. Laboratory findings before and after intramuscular imipenem/cilastatin sodium treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU, KA ²)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	386	12.8	37.4	135		16			19	1.3
	A	448	14.7	43.4	70	0	21	24	142	14	1.2
2	B	427	12.5	38.0	221	0	14	9	157	9	0.7
	A	401	11.5	34.8	90	7***	13	18	170	11	0.8
3	B	465	13.2	40.9	154		21	10**	177**	12	0.9
	A	404	11.8	35.6	212		22	24	387	11	0.9
4	B	387	11.0	33.8	171	1	11	15	189	21	1.4
	A	367	10.0	31.6	56	6	16	14	152	15	0.7
5	B	397	12.7	39.2	100	0	22	13	61	22.5	0.7
	A	358	11.2	35.6	89	0	64*	59*	55	13.1	0.6
6	B	478	15.0	43.7	188	0	13	12	112	14.8	1.0
	A	429	13.6	40.2	159	0	35	45	115	15.5	0.8
7	B	508	16.1	47.9	132	1	13	6	134	12.0	0.9
	A	514	16.1	46.9	65	1	14	12	118	12.9	0.8
8	B	446	13.5	41.0	116		36	36	228	18.8	0.8
	A	388	12.2	35.5	38	5	38	34	230	15.0	0.7
9	B	511	15.5	46.4	127		11			15.0	1.2
	A	485	14.4	43.2	29*	0	16	9	3.4 Δ	15.9	1.2
10	B	469	15.0	44.7	115		16	16	6.6 Δ	17.0	1.2
	A	426	13.8	40.4	76	1	17	19	6.0	18.2	0.9
11	B	534	17.6	53	143		36	27	4.0 Δ	24.1	1.55
	A	448	14.6	44	63	5	22	26	4.0	11.2	0.80
12	B	309	10.1	32	38	5	23	14	178	18.3	1.3
	A	285	9.6	29	50	5	16	7	193	18.8	1.2
13	B	394	12.4	35.7	54	1	21	16	125	8.3	0.7
	A	343	10.7	31.0	67	0	24	35	126	7.6	0.6
14	B	425	13.8	40.9	118	1	43	83	7.5 Δ	8.0	1.0
	A	372**	11.3**	34.5**	68**	1**	27**	42**	7.7**	23.1**	1.2**
15	B	463	15.2	44	116	0	30	41	105	16.7	1.1
	A	497	15.5	45	73	0	22	25	345	15.3	1.0
16	B	407	13.7	40.9	43	0	23	16	362	11.6	0.7
	A	413	13.5	41.4	39	0	20	14	367	10.0	0.6
17	B	439	11.6	37.9	27	0	48	30	27.4 Δ	15.0	1.1
	A	375	9.8	32.7	40	1	32	14	19.7	21.7	0.8
18	B	486	12.6	41.7	189	0	17	11	11.4 Δ		0.8
	A	445**	11.5**	38.1**	58**	1**	13**	20**	9.6**		
19	B	413	13.4	39.2	71	2	16	10	252	12.5	1.1
	A	357	11.7	34.3	59	3	26	27	364	15	0.7
20	B	479	13.6	44	100	1	14	10	3.5 Δ	21.8	1.29
	A	436	12.9	41	101	5	21	12	6.5	16.7	1.15
21	B	312	10.0	33	53	0	67	54	21.3 Δ	16.6	0.81
	A	302	10.0	31	51	1	139	75	14.6	16.1	0.56
22	B	451	14.0	42.5	72	2	17	40	225	17.4	0.8
	A	439	13.5	41.5	85	4	10	17	161	16.4	0.7

B: before, A: after, *values judged to be abnormal, **values determined during treatment

c/o In case No. 20, an appearance of atypical lymphocytes (0→3→0%) was observed during treatment.

の延長が認められ、1日2回を超える投与の必要はなく、また、点滴静注時にみられるような急激な血中濃度の上昇もないため、中枢神経系における副作用発現率の低下も期待できるとされている。ちなみに本剤500mgの筋注時では、IPMの血中ピーク値は7.42 µg/mlとさほど高くないものの、血中半減期は4時間弱であり、点滴静注時の約1時間よりかなり長くなっている。これに対してCSの血中半減期は、筋注時と点滴静注時とでほとんど差を認めず約1時間である⁹⁾。筋注時のIPM血中最高濃度は点滴静注時より低くなるものの、IPMの有する強い抗菌力よりみれば、多くの菌種に対して十分に作用するものと考えられる。

今回、これらの点より、発売後3年を経過した時点でのIPMの各種細菌に対する抗菌力を測定するとともに、筋注製剤が適応となる外科領域感染症の代表として中等症以上の化膿性腹膜炎、胆道感染(胆嚢炎、胆管炎)を中心に本剤の有用性について検討した。

各種細菌に対する抗菌力としては、*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* について検討したが、*S. aureus*ではMRSAの増加⁶⁾に伴って耐性菌の増加傾向がみられている。また、*P. aeruginosa*でも、やや耐性菌の増加傾向⁶⁾がみられており、この傾向はニューキノロン系薬剤においても同様にみられ、全国的な傾向となっている。しかしながら、今回検討した他の菌種では、従来までのIPMに対する感受性と変化はなく、きわめて優れた抗菌力を依然有していると考えられた。さきほどの本剤500mg筋注時での最高血中濃度を7.42 µg/mlとすると、MIC₈₀をクリアーする菌種は、MSSA, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *S. marcescens*であり、また、MIC₅₀までクリアーするものは、さらに*C. freundii*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*であった。しかし、MRSAと*E. faecium*はいずれもこれらの成績より劣っており、特にMRSAにおいては本剤と他のセフェム剤の併用療法^{7,8)}などが必要であると考えられた。

次に、臨床使用成績についてみると、虫垂穿孔性腹膜炎を主とした腹膜炎に対して本剤の臨床的効果は、有効率75.0%であり、まず良好な成績と考えられた。また、本剤は胆汁中移行のあまり良好な薬剤ではないが、胆道感染に対しての有効率は88.9%と腹膜炎より優れており、これはIPMの強い抗菌力によるものと考えられた。全体としての有効率81.8%も点滴静注の成績^{9,10)}と比較しても良好な成績と考えられ、今回の検討から筋注用製剤の投与量としては、1回IPMとして

500mg投与が適当と考えられた。

細菌学的効果についてみると、IPMに良好な感受性のある菌種の多くが消失しているが、*P. aeruginosa*の存続や、もともとIPMが抗菌力を持たない*X. maltophilia*への菌交代がみられたことに関しては、点滴静注した場合と変化はない。

安全性に関しては、22例と少数ではあるが特に本剤によると思われる自他覚的副作用は全例に認めず、さらに、筋注による注射部位の疼痛に関する忍容性においても特に問題となるものは認めなかった。臨床検査値の変動においては、軽度ではあるが、22例中4例(18.2%)に異常値が認められた。しかしながらこれらは重篤なものではなく、その安全性に関しても問題となる点はなかった。

以上より、外科領域においてIPM/CSの筋注用製剤の検討を行ったが、虫垂穿孔性腹膜炎や、胆道感染において本剤500mgの1日2回筋注投与は、きわめて有用な治療方法であると考えられた。

文 献

- 1) Leanza W J, Wildonger K J, Miller T W, Christensen B G: *N*-acetimidoyl- and *n*-formimidoylthienamycin derivatives: Antipseudomonal β -lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* 22: 1435~1436, 1979
- 2) 三橋 進: 新薬シンポジウムII. MK-0787/MK-0791(抗菌力), 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1984
- 3) 清水喜八郎, 辻 明良, 河野 茂, 石川 周: 重症感染症の治療計画, チェナムを中心として. *日経メディカル* 255: 127~134, 1990
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定検討委員会報告: *Chemotherapy* 38: 187~188, 1990
- 5) 大西明弘, 大多和昌克, 原 健一: Imipenem/Cilastatin sodium 筋注用臨床第I相試験. *Jap. J. Antibiotics* 44: 860~876, 1991
- 6) 石川 周, 石原 博, 村元雅之, 桜井 敏, 鈴木勝也, 真下啓二, 品川長夫, 由良二郎: 外科病巣分離菌の抗生剤感受性の変化. *Chemotherapy* 39: 415, 1991
- 7) 渡辺裕二, 若井芳美, 久野京一郎, 波多野和男, 坂本 博, 峯 靖弘, 井上松久: MRSAに対するcefazolinとimipenemとの*in vitro*と*in vivo*併用効果. *Chemotherapy* 38: 797~806, 1990
- 8) 嶋田基五郎, 他(4施設および関連25施設): 一般演題MRSA感染症に対するIPM/CSとCTMの併用における臨床的検討—多施設共同研究—. 第39回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録, P.160, 浦安, 1991
- 9) 由良二郎, 他(19施設): 化膿性腹膜炎に対するImipenem/Cilastatin sodiumとCeftizoximeの薬効比較試験. *Chemotherapy* 34: 713~738, 1986

- 10) 由良二郎, 他 (7施設): 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 969~980, 1985

CLINICAL STUDY ON INTRAMUSCULAR IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE SURGICAL FIELD

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Keiji Mashita,
Katsuya Suzui and Hiroshi Ishihara

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan

Osamu Sakakibara

Department of Surgery, Komono Kosei Hospital

Akira Mizuno

Department of Surgery, Takahama City Hospital

Akihiko Iwai, Hiroshi Mizuno and Yuji Okada

Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

Yoshimasa Tachi

Department of Surgery, Asuke Hospital

Keiji Matsugaki and Kenji Ogino

Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital

Akitoshi Ito and Keiichi Hori

Department of Surgery, Kakegawa City Hospital

Takashi Ookubo

Department of Surgery, Kariya General Hospital

Tadao Ito

Department of Surgery, Nagoya-shi Koseiin

Takashi Miyake

Department of Surgery, Hamamatsu National Hospital

Nobuatsu Tsuruga

Department of Surgery, NTT Tokai Grand Hospital

Ichiya Suzuki

Department of Surgery, Bisai Hospital

Katsuhiko Tanabe, Kazuaki Matsumoto and Masamitsu Hasegawa

Department of Surgery, Rinko Hospital

We carried out a clinical study of intramuscular imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) in the field of surgery and obtained the following results.

1. The antibacterial activity of IPM was satisfactory against clinical isolates obtained since 1988 from patients with surgical infections except for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, which showed a tendency toward resistance to IPM.

2. Twelve patients with peritonitis, nine with biliary tract infections and one with a postoper-

ative wound infection were treated with intramuscular IPM/CS, and the drug's clinical efficacy, safety and usefulness were evaluated. Clinical efficacy was excellent in 8 patients, good in 10, fair in 2 and poor in 2, with an overall efficacy rating of 81.8%. No adverse reactions were observed in any patients. Though abnormal laboratory findings were observed in 4 patients, they were mild and not clinically significant.

3. Our results suggest that intramuscular IPM/CS is useful in the treatment of surgical infections.