

## 呼吸器感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 臨床治験成績

井田 士朗・滝島 任  
東北大学医学部第一内科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) を主として 難治性呼吸器感染症 11 例に使用した。全例に喀痰定量培養にて有意な起炎菌を証明したが、その内訳をみると *P. aeruginosa* 8 例, *H. influenzae* 2 例, *E. coli* 1 例であった。これらの細菌感染症に対して MK-0787/MK-0791 1 回 250 mg/250 mg, 500 mg/500mg, 1000 mg/1000 mg を 1 日 2 回, 点滴静注により投与した。*H. influenzae*, *E. coli* については全例で菌消失した。*P. aeruginosa* は 8 例中 4 例で消失したが、うち 3 例は本剤投与後 *P. aeruginosa* の再感染をおこした。また、分離された *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC 値を本剤投与前と投与後で比較すると MIC 値の上昇が認められた。

副作用は 4 例に悪心, 食思不振など消化器障害がみとめられたが、これらの症状は、各点滴終了直後に出現した。臨床検査値異常は、1 例にトランスアミナーゼの軽度上昇が認められた。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社研究所において開発された新しい carbapenem 系抗生剤であり、以前から知られていた thienamycin より一層化学的に安定である上に、抗菌力の上でも優れていることが報告された<sup>1)</sup>。しかし、本剤は腎尿細管上皮に存在する renal dipeptidase により容易に分解される欠点を持っており、それを補うために、本酵素に対し選択的な阻害作用を持つ cilastatin sodium (MK-0791) と等量配合されることになり、すでに前臨床試験において本配合剤の抗菌薬としての有効性と安全性が確かめられている<sup>2)</sup>。

今回、我々は MK-0787/MK-0791 を 11 例の種々の慢性呼吸器疾患患者で細菌感染を合併した症例に使用する機会を得たので、その治験成績について報告する。

### I. 研究対象

対象として選んだ患者は 27 歳から 67 歳までの 11 例の慢性呼吸器疾患 (8 例は慢性気管支炎, 3 例は気管支拡張症) の患者で、男性 9 例, 女性 2 例であった。全例、呼吸器感染の合併がみられ、喀出痰より有意な起炎菌を検出できた。

### II. 実施方法

MK-0787 として 1 回 250, 500 あるいは 1000 mg (以下 MK-0787 量として記載) を 1 日 2 回, 添付の生理食塩水 100~200 ml に溶解し, 30~60 分で点滴静注した。投与日数は最短 2 日, 最長 44 日に及んだが、平均投与日数は 16.0 日であった。総投与量は 1.5~28.25 g (平均 16.2 g) であった。

### III. 細菌学的検査

喀痰定量培養により原則として 10<sup>7</sup>/ml 以上の菌数を

示す菌種を有意菌とみなした<sup>2)</sup>。各分離菌に対する本剤の MIC 測定は日本化学療法学会標準法に基づいて実施した<sup>3)</sup>。なお、MIC 測定について緑膿菌に関しては一括して行われた。

### IV. 治療効果の判定

判定基準は症状の軽快 (呼吸困難の消失, 喀痰量の減少など), 臨床検査値の改善 (胸部 X 線陰影の改善, 血沈, CRP, 白血球数の正常化, 喀痰中起炎菌の減少あるいは消失など) を指標にして決めた。即ち治療後短時日 (通常 1 週間以内) に症状が軽快し, 喀痰中の有意菌が消失, 炎症が治まった場合には「著効」, 臨床症状の改善が緩徐ながら見られるが, 諸炎症反応の改善がそれ程顕著でなく, 喀痰中の有意菌が必ずしも消失するに至らない場合には「有効」, 臨床症状の改善あるいは検査データ上の改善が見られても互いに併行せず, 喀痰中の有意菌は不変であるような場合には, 抗菌力の点では無効であったが臨床的には生体に何らかの効果を及ぼしたと考えて「やや有効」, 臨床症状の改善なく, 検査データ上も改善のみ見られない場合には「無効」と判定した。

### V. 結果

#### 1. 臨床治験成績

11 例 (症例 1, 2, 4 は間隔において 2~3 度投与と繰返し) の細菌性気道感染の治療に MK-0787/MK-0791 を使用した諸データを Table 1 にまとめた。

症例 1 は 67 歳の女性で慢性気管支炎の患者である。基礎疾患に糖尿病があり, 年来細菌性の気道感染を繰り返し, 喀痰中から常に *P. aeruginosa* が分離された。これまでに種々の抗緑膿菌抗生剤が使われ, 一時的に除菌

Table 1-1 Clinical trials of MK-0787/MK-0791 in patients with bacterial respiratory tract infection

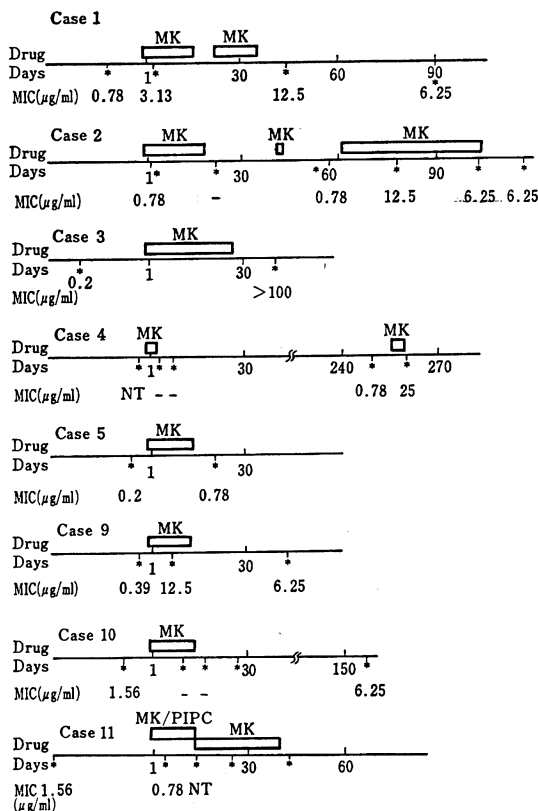
Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis Underlying disease	Dosage** mg×time/day×days	Causative organism		Clinical Manifestations Before/After	Inflammatory reaction		Overall effectiveness	Side Effect Remarks	
						Eradication			WBC	ESR CRP			
1a	T.M.	F	67	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	250×2×16	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>8</sup> /ml	No	Productive cough/No change Dyspnea/No change	5,400 ↓ 4,500	38 ↓ 28	1+ ↓ 1+	No	
1b	T.M.	F	67	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	500×2×14	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>7</sup> /ml	No	Productive cough/No change Dyspnea/No change Fever/Down	5,800 ↓ 4,400	33 ↓ 31	3+ ↓ -	No	
2a	K.I.	M	27	Bronchiectasis	500×2×19	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>8</sup> /ml	Yes	Productive cough/Improved Fever/No change	8,700 ↓ 5,000	21 ↓ 4	1+ ↓ -	Good	Nausea (slight)
2b	K.I.	M	27	Bronchiectasis	500×2×2	<i>P. aeruginosa</i> * >1×10 <sup>8</sup> /ml	Yes	Productive cough/No change Fever/No change	11,700 ↓ 5,800	14 ↓ 8	4+ ↓ 1+	Unknown	Nausea, Anorexia Diarrhea discontinued
2c	K.I.	M	27	Bronchiectasis	250×2×44 250×2×13 (Inhalation)	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>8</sup> /ml	No	Productive cough/No change Fever/No change	7,400 ↓ 6,300	7 ↓ 1	1+ ↓ -	Poor	No
3	A.S.	M	42	Bronchiectasis	500×2×28	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>8</sup> /ml	No	Productive cough/Improved Fever/Down	8,000 ↓ 6,400	35 ↓ 5	2+ ↓ 2+	Good	Nausea (slight)
4a	H.I.	M	63	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	500×2×3	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>6</sup> /ml	Yes	Productive cough/No change Dyspnea/No change	9,700 ↓ 10,800	38 ↓ 12	- ↓ -	Poor	Nausea, Anorexia discontinued
4b	H.I.	M	64	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	1,000×2×3	<i>P. aeruginosa</i> * >1×10 <sup>8</sup> /ml	Yes	Productive cough/No change Dyspnea/No change	13,200 ↓ 9,800	110 ↓ 60	3+ ↓ 3+	Poor	Nausea, Anorexia discontinued
5	Y.S.	M	67	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	500×2×15	<i>P. aeruginosa</i> * 1×10 <sup>7</sup> /ml	No	Productive cough/No change	4,600 ↓ 5,100	11 ↓ 15	1- ↓ -	Fair	No

Table 1-2 Clinical trials of MK-0787/MK-0791 in patients with bacterial respiratory tract infection

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis Underlying disease	Dosage** mg × time/day × days	Causative organism		Clinical Manifestations Before/After	Inflammatory reaction		Overall effectiveness	Side effect Remarks
						Eradication	Yes		WBC	ESR CRP		
6	K.O.	M	50	Bronchiectasis (Chronic hepatitis, Kidney cysts)	500 × 2 × 10	<i>E. coli</i>	Yes	Productive cough/Improved	10,200 ↓ 4,400	108 ↓ 60	3+ ↓ -	No
7	S.O.	M	38	Chronic bronchitis	500 × 2 × 18	<i>H. influenzae</i>	Yes	Productive cough/Improved	8,300 ↓ 5,400	71 ↓ 25	6+ ↓ -	Elevation of transaminases GOT: 21 → 49 → 38 GPT: 61 → 83 → 73
8	K.T.	F	54	Chronic bronchitis (Mitral stenosis)	500 × 2 × 15	<i>H. influenzae</i>	Yes	Productive cough/Improved	7,000 ↓ 6,100	58 ↓ 43	- ↓ -	No
9	T.N.	M	48	Chronic bronchitis	1,000 × 2 × 13	<i>P. aeruginosa</i> *	No	Productive cough/No change	8,200 ↓ 7,100	16 ↓ 15	- ↓ -	No
10	K.A.	M	59	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis)	1,000 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> *	Yes	Productive cough/Improved Dyspnea/Improved	11,600 ↓ 7,000	122 ↓ 27	5+ ↓ -	Nausea Stomach discomfort
11	T.S.	M	56	Chronic bronchitis	500 × 2 × 26	<i>P. aeruginosa</i>	Yes	Productive cough/Improved	6,800 ↓ 6,700	7 ↓ 3	- ↓ -	No

\* Mucoid type \*\* Dosage of MK-0787

Fig. 1 MICs of MK-0787 against *P. aeruginosa* isolated from patients with chronic respiratory tract infection during the course of the chemotherapy



\*: The day which bacterial examination were performed

NT: not tested, - : not isolated

MK: MK-0787/MK-0791

出来ても同菌の再感染を起し、その度毎に耐性を増してきていた。Fig. 1 に示されるように、本菌に対するMK-0787のMIC値は当初0.78 μg/mlであったが、本剤1回250 mg, 1日2回, 16日間の投与で、臨床的な改善が見られず、喀痰中の*P. aeruginosa*も除菌出来なかったため「無効」と判定した(症例1a)。その後、1週間休薬したが、その間に発熱、自覚症状も増してきたので、本剤を今度は1回500 mgに増量、1日2回投与で再開した。その結果、一応は解熱し一般状態の改善が見られたものの喀痰中の*P. aeruginosa*は不変であった。14日間投与後の本菌のMK-0787に対するMIC値は12.5 μg/mlと上昇していた。本例は副作用認められず、臨床的な改善度から「やや有効」と判定した(症例1b)。

症例2は27歳男性で気管支拡張症の患者である。当人は幼少時より頻回に細菌感染を繰り返していたようで

あり、急性中耳炎、慢性副鼻腔炎、急性胸膜炎などの罹患既往が認められた。喀痰中からは*P. aeruginosa*が検出され、これまでにいくつかの主な抗緑膿菌抗生剤の使用が行われたが、すべてその効果は一時的なものであった。そこで、本剤を1回500 mg, 1日2回投与し始めたところ、臨床症状の改善と共に炎症反応が正常化し、起炎菌の*P. aeruginosa*が消失した。投与前に分離された本菌の本剤に対するMIC値は0.78 μg/mlであった。しかし、本例においては、投与開始2日目から、点滴後の悪心の訴えがあり、制吐剤を用いながら19日間投与を継続した。これは「有効」と判定した(症例2a)。

その後、DKBの吸入のみで維持してきたが3週間程で再燃、分離された*P. aeruginosa*に対し再び前回と同量の本剤が投与された。しかし、本剤投与後再び消化器症状出現、今度は下痢が主症状だったため、3回のみの投与で投薬を中止した。これは効果判定「不能」とした(症例2b)。

同症例に再度本剤が投与された。それは他の薬剤に比べ本剤の*P. aeruginosa*に対するMIC値が依然として低かった(0.78 μg/ml)ためであるが、前回の副作用を考慮して、今回は半量の250 mgを1回投与量とし、1日2回投与えられた。今度は懸念された副作用もなく順調に経過したが、*P. aeruginosa*の菌数は不変で、臨床的にみても改善傾向が明らかでなかった。これは「無効」と判定した(症例2c)。

症例3は同じく気管支拡張症で42歳の男性である。細菌性の気道感染を頻回に繰り返し、そのたびごとに喀痰中から*P. aeruginosa*が分離されていた。そこで本剤を、1回500 mg, 1日2回投与で開始したが、除菌には至らなかったものの喀痰量の減少が見られ、咳嗽なども消失したので臨床的には「有効」と判定した。本例においても悪心の訴えがあり、制吐剤投与を行いながら治療を継続した。

症例4は基礎疾患に糖尿病を持つ63歳の男性で、慢性気管支炎の患者である。再三気道感染を繰り返し、今回は喀痰培養から*P. aeruginosa*を分離したので、本剤による治療を開始した。しかし、投与直後より悪心・食不振を訴え、制吐剤投与によっても十分に抑え切れず、3日間、6回のみで投与を中止した。本例は、投与4日目、つまり投与を中止した翌日の菌検索で有意菌が消失していた。したがって細菌学的な効果は見られたが、臨床的效果は「無効」であり、有用性の点では「不満」と評価された(症例4a)。

本剤を最初に使用してから9か月後、再度の緑膿菌感染に対して本剤の再投与が試みられた。前回、消化器症状から投与中止した経緯があるので、今回は制吐剤を用

いながら注意の上1回1g, 1日2回の点滴静注が行われた。しかし、投与終了時に前回同様の訴えがあり、食不振が募ってきたので3日間投与後中止した。この間、臨床的には喀痰の量、性状共に変化は見られなかったが、細菌学的には直後(投与中止後4日目)の菌検索で緑膿菌の消失が見られた(但し更に2週後の検査では再び出現)。臨床的效果判定の結果「無効」であった(症例4b)。

症例5は67歳の男性で、長期間肺結核の治療がなされてきたが、最近数年慢性気道感染を頻回に繰り返し、今回も喀痰中より *P. aeruginosa* が分離され本剤が使用された。治療により、一時は喀痰性状、量ともに改善が見られたが、その後もとの状態に戻った。*P. aeruginosa* も菌数不変であり、わずかな臨床的な改善傾向から「やや有効」と判定した。本例では消化器症状など副作用は認められなかった。

症例6は気管支拡張症の急性増悪例で、50歳男性である。喀痰培養から *E. coli* を分離し、これに対し本剤1回500mg, 1日2回の投与で治療を開始した。その結果、短時に喀痰中有意菌消失、白血球数、赤沈などの炎症反応の改善が認められ、臨床的にも明らかな変化が現われたので「著効」と判定した。本例にも副作用は見られなかった。

症例7は38歳男性で慢性気管支炎の患者である。幼少時より易感染性の体質で、急性胸膜炎、慢性副鼻腔炎の既往があり、最近数年間膿性痰喀出が続いていた。喀痰培養から *H. influenzae* を検出したので本剤の使用を試みた。その結果、当初に見られた発熱、膿性痰などの症状が軽快し、諸炎症反応も正常化、起炎菌も消失したので「著効」と判定した。なお、分離された *H. influenzae* に対するMIC値は0.78 µg/mlであった。本例においては、投与中に軽度のtransaminase値の上昇が見られたが、自覚的な副作用は何も見られなかった。

症例8は僧帽弁狭窄の手術既往のある54歳女性で、やはり慢性気管支炎の患者である。最近気道感染徴候が顕著になり、粘膿性痰を多量に喀出するようになった。培養から、*H. influenzae* が分離され、これに対して本剤が投与された。その結果、本菌はたちまち消失し症状の改善も明らかだったので「有効」と判定した。分離された *H. influenzae* に対するMIC値は1.56 µg/mlであった。本例にも、副作用は見られなかった。

症例9は48歳男性、慢性気管支炎の患者で、多量に喀出される膿性痰からは常に *P. aeruginosa* が検出された。これに対して本剤を1回1000mg, 1日2回投与で治療を開始した。13日間の投与で臨床的な改善傾向は軽微であり、喀痰中の有意菌は不変であった。Fig. 1

に示されているように本菌に対するMK-0787のMIC値は当初0.39 µg/mlであったのが、本剤投与中に12.5 µg/mlに上昇していた。本例には何ら副作用を認めず、総合的な判定から「やや有効」と判定した。

症例10は59歳の男性で陳旧性肺結核に慢性気道感染を伴った患者である。喀出膿性痰から *P. aeruginosa* を分離したので、直ちに本剤1回1000mg, 1日2回投与で治療を開始した。臨床的な改善傾向は顕著であり、喀痰中有意菌も消失したが、本例も悪心、胃部不快感の訴えがあり、制吐剤の併用で14日間継続投与することが出来た。本例は、この時点では完全に除菌されており臨床的效果と合わせて「有効」と判定した。本剤の分離菌に対するMICは投与前には1.56 µg/mlであった。なお、投与中止後約5か月後の再感染時の本剤のMIC値は6.25 µg/mlと上昇していた。

症例11は56歳男性で慢性気管支炎の急性増悪例である。喀痰中に *P. aeruginosa* が検出され、直ちにMK-0787/MK-0791 vs PIPCの比較試験を実施したが、14日間の経過で臨床症状の改善が見られず、喀痰中の *P. aeruginosa* も不変であった。引き続き本剤500mgを1日2回投与を開始したところ、喀痰量が著明に減少、*P. aeruginosa* は消失した。26日間投与を続行し、その後aminoglycoside剤に変更したが、1か月以上も喀痰中に *P. aeruginosa* は検出されなかった。本例は「著効」と判定した。

## 2. 副作用

今回は、本剤を11例(延べ15例)の慢性呼吸器感染症の患者に使用したが、その中で目立った副作用は「消化器症状」であった。4例(症例2, 3, 4, 10)に見られた症状は、まず点滴直後の消化器症状であり、悪心と食欲不振から投薬中止をした場合もあった(症例2, 4)。軽度の場合には制吐剤(メトクロプラミド、ドンペリドンなど)の投与で投薬を継続した。(症例2a, 3, 10)。

本剤投与と関係があると思われる検査値異常は、症例7でtransaminase値の軽度上昇を認めた一例である(Table 2)。

## VI. 考察

MK-0787は試験管内でGram陽性、陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌活性を有し、中でも *P. aeruginosa* に対してはCFS, CPZなどよりも一層強い抗菌力を有することが示された<sup>4)</sup>。そこで、我々は本剤を、今まで種々の抗緑膿菌抗生剤の使用にも拘らず除菌困難であった慢性呼吸器感染症の患者に投与することを試み、臨床的效果と併せて細菌学的効果の検討を行った。11症例中症例6~8を除く8症例が *P. aeruginosa* による慢性呼吸器感染症であり、本剤投与により一時的に

Table 2 Effects of MK-0787/MK-0791 on clinical laboratory findings

Case No.	Total dose** (days)	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1a	7.5g (16)	480	510	14.0	14.5	42.6	44.3	5,400	4,500	21	20	11	13	79	89	11	12	0.9	0.9
1b	13.5g (14)	494	514	14.1	14.4	42.4	44.4	5,800	4,400	20	20	11	9	76	71	10	11	0.9	1.0
2a	19g (19)	569	540	16.3	15.2	47.6	45.4	8,700	5,000	18	18	17	16	78	60	14	7	1.3	1.1
2b	1.5g (2)	536	542	15.3	15.4	45.5	45.6	11,700	5,800	15	15	14	17	66	88		6		1.3
2c	28.25g (44)	557	563*	15.6	16.3*	46.2	48.0*	7,400	6,300*	15	16*	14	17*	70	74*	7	12*	1.3	1.3*
3	28g (28)	525	479	14.1	12.1	41.5	38.2	8,000	6,400	17	25	10	20	71	120	12	10	1.3	1.0
4a	3g (3)			15.8	15.5			9,700	10,800	22	24	21	22	140	142	16	10	1.4	1.6
4b	6g (3)	452	451	12.5	12.6	38.1	37.4	13,200	9,800	16	13	8	6	95	93	11	8	1.1	1.2
5	14.5g (15)	448	445	12.9	13.2	38.9	38.9	4,600	5,100	23	21	31	23	60	72	14	16	1.1	1.2
6	10g (10)	272	282	9.2	9.8	27.0	28.9	10,200	8,200	110	23	50	15	150	64	10	12	1.7	1.7
7	18g (18)	469	493	14.7	15.1	42.0	44.1	8,300	3,700	21	38	61	73	89	90	15	28	1.2	1.2
8	14.5g (15)	437	430	12.7	12.3	36.9	36.5	7,000	6,100	34	39	39	34	99	102	9	17	1.0	1.0
9	25g (13)	583	571	17.0	16.6	50.2	49.0	8,200	7,100	24	26	23	16	80	84	18	11	1.4	1.2
10	28g (14)	439	438	13.4	13.2	40.3	39.7	11,600	7,000	18	33	9	30	81	73	14	14	1.2	1.2
11	26g (26)	540	554	17.1	17.4	50.0	51.1	6,800	6,700	17	16	10	10	50	47	16	15	1.5	1.5

\*\* Dose of MK-0787

During

もせよ除菌の目的を達成出来たのが症例 2, 4, 10, 11 の 4 例であった。除菌効果の見られたこれらの症例のうち症例 2, 4 は再感染を起し、再度本剤投与が試みられたが、もはや効果を示すに至らなかった。この点を細かく分析するために、本剤投与開始時と頻回投与後の分離菌に対する本剤の MIC 値を比較すると 0.78  $\mu\text{g/ml}$ →12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.78  $\mu\text{g/ml}$ →25  $\mu\text{g/ml}$  と短期間に MIC 値の上昇が認められた。初回から除菌不能であった他の 4 例の場合にもやはり同様の傾向が見られる。即ち、本剤投与前の MIC 値は 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  と十分に低い値を示していたのであるが、治療により速やかに耐性菌が出現し、結局は除菌不能となってしまった。本剤投与により完全に除菌された例は症例 11 であり、1 か月以上にわたって再感染が見られなかった。緑膿菌による慢性呼吸器感染症の治療の難しさは一般に知られるところであるが、その一つの大きな理由は、ことに mucoid type のもので好中球による phagocytosis を受けにくいという点である<sup>9)</sup>。したがって本菌による感染の治療にあたっては、病巣部位に MIC 値を十分に上まわる量の薬剤が到達していなければならない。しかし、実際には病巣部に薬剤が十分に到達しない場合が予想され、これが今回のような結果を生む原因だったように思われる。

今回、*H. influenzae* による呼吸器感染症 2 例に本剤を使用し好結果を得た。しかし、ここで分離された *H. influenzae* の MIC 値はそれぞれ 0.78, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、これまでの報告通り<sup>6)</sup>、本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力は最近の第三世代セフェム剤に比較して数管程度劣っていることが示されている。

副作用の発現について、11 症例の本剤投与例中、4 例にまったく同様の消化器症状、即ち、悪心あるいは胃部不快感が見られたのは注目される。制吐剤の併用で投与を継続出来た症例もあるが、嘔気のため投与中止になった症例もあった。これらの症例で、本剤が再度投与された時、同様の消化器症状が再び出現したことから、これ

は偶発的なものとは考え難い。しかし、大多数は全く症状なく投与が行われたわけであるから、消化器症状の発現には個人差があるように思われる。いずれにしても、本症状の発現する理由について今後究明されなければならない。

## VII. ま と め

新しい carbapenem 系抗生剤 MK-0787 と本剤の腎における分解を阻止する MK-0791 の合剤を、11 例の慢性呼吸器感染症患者の治療に使用した。全治験例中 8 例は *P. aeruginosa* の感染であったが、そのうち 4 例は本剤の使用により完全に除菌することが出来た。分離された *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC 値を、本剤投与前と頻回投与後で比較すると、比較的短期間に耐性菌の出現していることが明らかにされた。

副作用に関して、本剤投与直後の悪心あるいは胃部不快感などの消化器症状が 4 例に認められた。

## 謝 辞

細菌学的検査の労を負った西岡きよ氏に感謝します。

## 文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem—cilastatin, *J. Antimicrob. Chemother.* 12(Suppl. D): 1~35, 1983
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永 武毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法  $\geq 10^7/\text{ml}$  の意義。日本胸部疾患学会雑誌 16: 77~89, 1978
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy. 29: 76~79, 1981
- 4) 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
- 5) SCHWARZMANN, S. & J. R. BORING III: Antiphagocytic effect of slime from a mucoid strain of *P. aeruginosa*. *Infect. Immun.* 3: 762~767, 1971
- 6) MK-0787/MK-0791 臨床 第二相試験第二回研究会記録, 日本メルク萬有(株)/鳥居薬品(株), 1984

## CLINICAL STUDIES OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE TREATMENT OF CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS

SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new combination antimicrobial agent, was administered to 11 patients who were suffering from bacterial respiratory infections complicating chronic respiratory disease. Investigation of the relevant pathogens using a quantitative sputum culture revealed 8 patients with *Pseudomonas aeruginosa*, 2 with *Haemophilus influenzae* and 1 with *Escherichia coli*. The administration of the drug was done by drip infusion, twice a day, with doses of 250/250-500/500-1000/1000 mg of MK-0787/MK-0791 administered each time. *P. aeruginosa* was eradicated in 4 out of 8 patients, although 3 of them became reinfected with the same pathogen shortly after complete eradication.

MICs of the drug against *P. aeruginosa* revealed that the increase in MIC value was remarkable in such patients with persistent infections.

With regard to adverse effects, gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting were observed in 4 patients, and these usually occurred immediately after drip infusion. Laboratory findings revealed slight elevation of transaminases in 1 patient.