

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的臨床的検討

加藤 政 仁・加藤 錠 一・吉 友 和 夫・林 嘉 光

都 筑 瑞 夫・多 代 友 紀・武 内 俊 彦

名古屋市立大学医学部第1内科

花 木 英 和・宇 佐 美 郁 治・黒 木 秀 明

名古屋市立東市民病院内科

南 条 邦 夫

名古屋市立城西病院内科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について抗菌力ならびに臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia*, *P. aeruginosa* などの各種細菌 158 株について imipenem の抗菌力を測定し CTT, CFX, CMZ, LMOX, CPZ, CZX のそれと比較検討した。Imipenem は, *S. aureus* には各種セフェム系抗生剤よりはるかに優れた抗菌力を示し, MIC は全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* にはおおむね第3世代のセフェム系抗生剤と同等の抗菌力を示し, *Serratia*, *P. aeruginosa* にはそれらより優れた抗菌力を示した。

2) 臨床成績：肺炎 23 例（マイコプラズマ肺炎 10 例, オーム病 2 例を含む）、慢性気道感染症急性増悪 2 例, 敗血症 1 例の計 26 例に本剤を投与し、マイコプラズマ肺炎およびオーム病を除く 14 例で効果判定した。疾患別有効率は肺炎 72.7%, 慢性気道感染症急性増悪 100%, 敗血症 0% であり、全体の有効率は 71.4% であった。細菌学的には *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Serratia* が消失し, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. maltophilia* が菌交代により出現した。副作用は嘔気 1 例, 臨床検査値異常は好酸球増多 3 例, GOT 上昇 1 例, GOT・GPT 上昇 2 例みられたがいずれも軽度一過性であった。

Imipenem (MK-0787) はメルク社の研究陣により, *Streptomyces cattleya* より得られた第3の β -ラクタム系抗生剤とも称すべき thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対して安定であり、その抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性およびグラム陰性の両菌に対し優れた抗菌力を示す。体内において主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化される。この酵素の特異的阻害剤として同じくメルク社において cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。Imipenem と cilastatin sodium を 1:1 に配合したとき imipenem の尿中回収量が最高に達し、かつ、動物実験においてみられた腎毒性も消失することが明らかになった¹⁾。

このような特長を有する本剤を臨床的に用いる機会を得、臨床分離菌に対する試験管内抗菌力とともに、臨床的検討を行ったのでこれらの成績について報告する。

I. 研究 方 法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離の *S. aureus* 27 株, *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 27 株, *P. mirabilis* 17 株, *P. vulgaris* 10 株, *Serratia* 26 株, *P. aeruginosa* 24 株について日本化学療法学会標準法²⁾により本剤の MIC を測定し, cefotetan (CTT), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 臨床的検討

各種感染症患者 26 例に本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

II. 研 究 成 績

1. 試験管内抗菌力

a) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように本剤の MIC は全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (27 strains) 10⁶ cells/ml

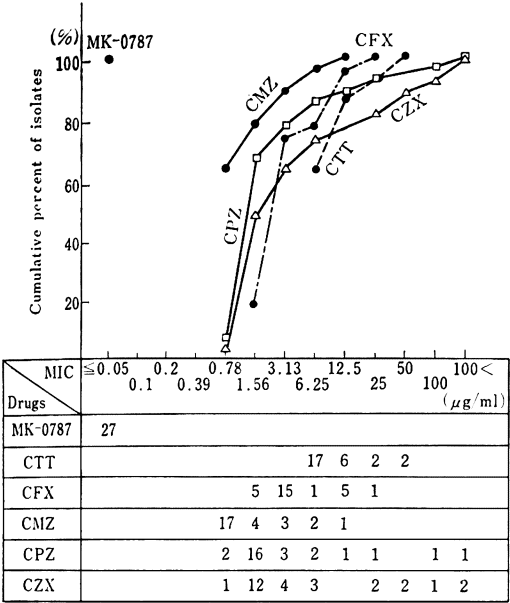
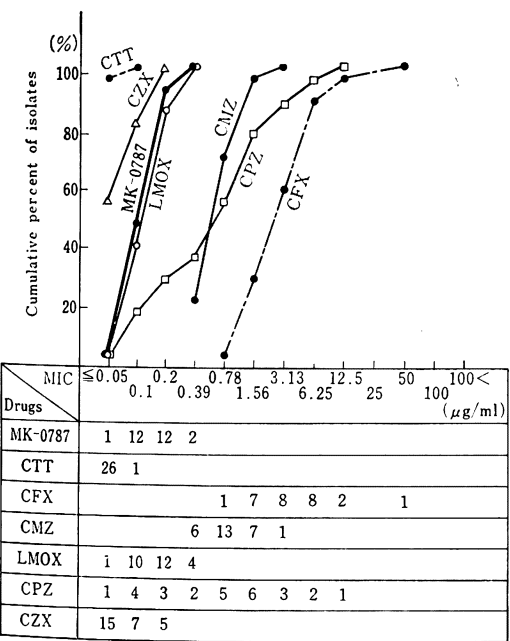


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (27 strains) 10⁶ cells/ml

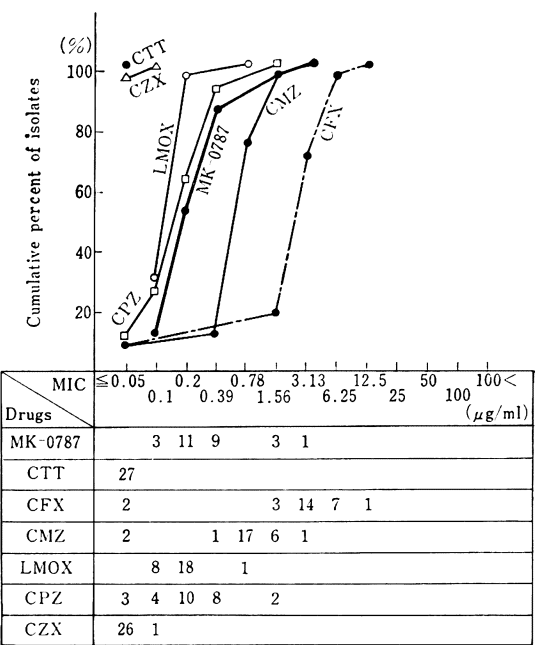


以下に分布し、耐性菌はなく、他剤に比して優れた抗菌力を示した。

b) *E. coli*

Fig. 2に示すように本剤の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下～0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ～0.2 $\mu\text{g/ml}$ にある。CTT, CZX より若干劣るが、LMOX と

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (27 strains) 10⁶ cells/ml



同等であり、CMZ, CPZ より2～3段階程度優れた成績であった。

c) *K. pneumoniae*

Fig. 3に示すように本剤の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にある。CTT, CZX, LMOX より劣るが、CPZ と同等、CMZ より2段階、CFX より4段階程度優れた成績であった。

d) *P. mirabilis*

Fig. 4に示すように本剤の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にある。CZX, LMOX, CTT より劣るが、CPZ と同等で、CMZ より1段階、CFX より2段階程度優れた成績であった。

e) *P. vulgaris*

Fig. 5に示すように本剤の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にある。CZX, LMOX より劣るが、CPZ, CMZ, CFX より5～7段階程度優れた成績であった。

f) *Serratia*

Fig. 6に示すように本剤の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にある。他剤に比して優れた抗菌力を示した。

g) *P. aeruginosa*

Fig. 7に示すように本剤の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にある。CPZ より1段階、CZX, LMOX より3～4段階程度優

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (17 strains) 10^8 cells/ml

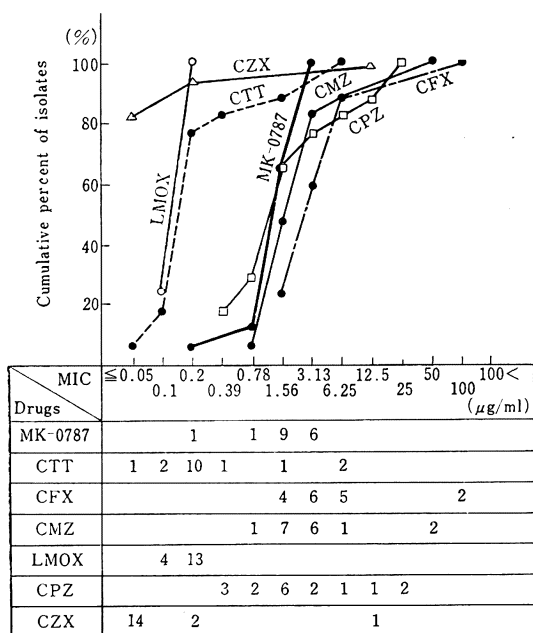
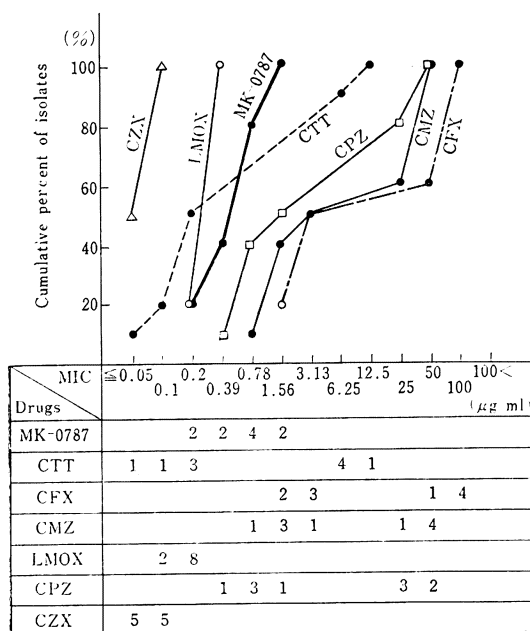


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (10 strains) 10^8 cells/ml



れた成績であった。

2. 臨床成績

a) 対象症例

肺炎 23 例 (マイコプラズマ肺炎 10 例, オーム病 2 例を含む), 慢性気道感染症急性増悪 2 例, 敗血症 1 例

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* sp. (26 strains) 10^8 cells/ml

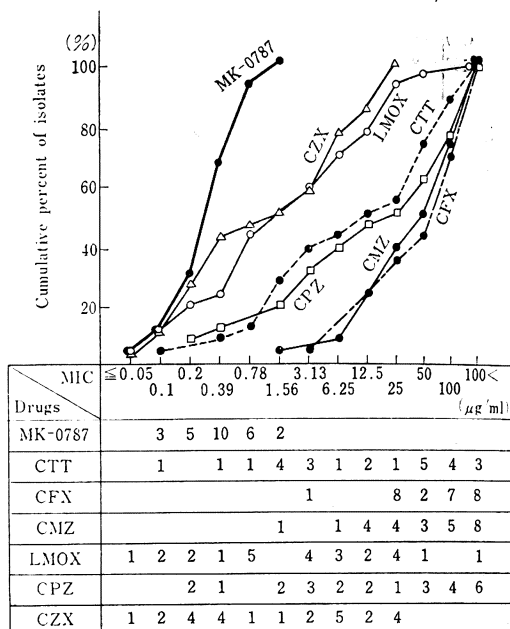
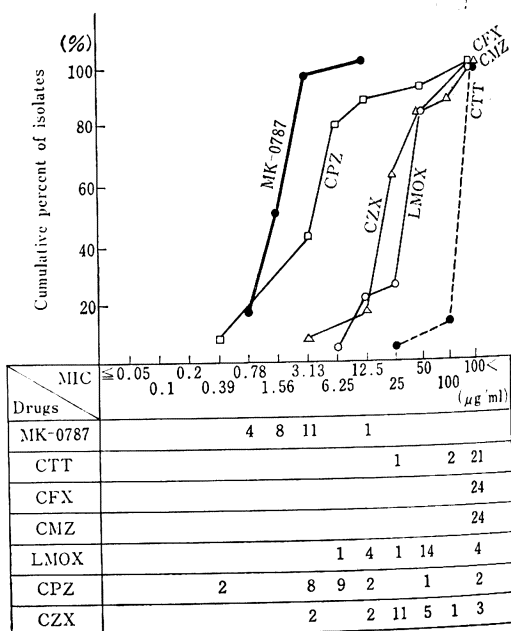


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (24 strains) 10^8 cells/ml



の計 26 例に本剤を使用した。マイコプラズマ肺炎およびオーム病を除く 14 例を効果判定対象とし, 副作用の検討は 26 例全例を対象とした。男性 14 例, 女性 12 例で年齢は 16 歳~86 歳 (平均 54.0 歳) におよんでいる (Table 1)。

Table 1-1 Results of clinical trials with MK-0787/MK-0791

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organism	Dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	55	M	Pneumonia	Cerebral embolism	<i>Serratia</i> sp. ↓ <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.5/0.5×2	10	10/10	Fair	Replaced	
2	68	M	Pneumonia	Cerebral arteriosclerosis	N.F.	0.25/0.25×2	14	6.75/6.75	Good		GOT ↑, GPT ↑
3	16	F	Pneumonia	Multiple bulla	N.F.	0.5/0.5×2	14	14/14	Good		Nausea
4	85	F	Pneumonia			0.25/0.25×2	10	5/5	Good		
5	86	M	Pneumonia	Hypertension	N.F. ↓ <i>P. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i>	0.25/0.25×2	10	5/5	Good	Replaced	GOT ↑, GPT ↑
6	57	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i>	0.5/0.5×2	10	10/10	Excellent	Eradicated	
7	29	F	Pneumonia	Anemia	N.F.	0.25/0.25×2	13	6.25/6.25	Good		
8	69	F	Pneumonia	Cholelithiasis	N.F.	0.25/0.25×2	12	5.75/5.75	Good		
9	55	F	Pneumonia		N.F.	0.25/0.25×2	15	7.25/7.25	Good		
10	55	F	Pneumonia	Hypertension	N.F.	0.25/0.25×2	14	6.75/6.75	Fair		Eosino. ↑
11	72	M	Pneumonia	Hypertension	N.F.	0.25/0.25×2	14	7/7	Fair		
12	23	M	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25×2	4	1.75/1.75	Unknown		Eosino. ↑
13	30	M	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25×2	8	3.75/3.75	Unknown		
14	35	F	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.5/0.5×2	10	10/10	Unknown		
15	58	F	Mycoplasma pneumonia	Mitral stenosis		0.5/0.5×2	10	10/10	Unknown		
16	51	F	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25×2	3	1.5/1.5	Unknown		
17	56	M	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25×2	5	2.5/2.5	Unknown		

Table 1-2 Results of clinical trials with MK-0787/MK-0791

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organism	Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
18	30	F	Mycoplasma pneumonia			0.25/0.25 × 2	3	1.5/1.5	Unknown		
19	37	M	Mycoplasma pneumonia			0.25/0.25 × 2	11	5.25/5.25	Unknown		
20	33	M	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25 × 2	11	5.25/5.25	Unknown		Eosino. ↑
21	65	M	Mycoplasma pneumonia		N.F.	0.25/0.25 × 2	14	6.75/6.75	Unknown		
22	76	F	Parrot fever	Senile psychosis Ischemic heart disease		0.25/0.25 × 2	5	2.25/2.25	Unknown		
23	51	F	Parrot fever	Diabetes mellitus	N.F.	0.25/0.25 × 2	3	1.25/1.25	Unknown		
24	71	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis Heart failure	N.F.	0.5/0.5 × 2	14	14/14	Good		
25	65	M	Acute exacerbation	Diffuse Panbronchiolitis	<i>H. influenzae</i>	0.5/0.5 × 2	10	10/10	Good	Eradicated	GOT ↑
26	75	M	Sepsis	Chronic subdural hematoma Bronchial asthma	<i>S. faecalis</i>	0.5/0.5 × 2	10	10/10	Poor	Unknown	
27	16	F	Mycoplasma pneumonia								Skin test positive

N.F.: Normal flora

Table 2-1 Laboratory findings before, during and after MK-0787/MK-0791 therapy

Case		CRP	ESR (mm/h)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Plate. ($\times 10^4$ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	2 +	26	462	3,300	11.9	1	11	9	92	10	0.9
	D	2 +	23	452	4,600	18.0	5	20	14	90	13	0.8
	A	+	20	453	5,000	14.5	5	23	7	110	11	0.8
2	B	4 +	65	406	8,500	27.4	0	23	17	260	15	1.3
	D	2 +	62	389	5,100	31.0	5	32	35	273	12	1.1
	A	—	38	413	3,900	24.1	3	55	89	289	10	1.1
3	B	2 +	57	424	9,600	67.1	2	20	13	91	8	0.6
	D	2 +	64	446	7,600	45.3	0	9	5	110	8	0.7
	A	±	18	451	5,000	38.1	5	20	8	93	8	0.6
4	B	4 +	83	379	5,000	39.1		14	11	146	24	1.1
	D	+	80	380	6,000	45.0	2	13	9	145	36	0.9
	A	—	57	361	5,000	43.0	0	21	11	154	31	1.0
5	B	2 +	101	457	3,000	52.7	5	28	29	265	16	1.2
	D	+	68	445	4,300	34.3	2	53	55	224	19	1.2
	A	—	55	451	4,900	32.3	5	28	42	222	18	1.2
6	B	4 +	123	432	11,500	11.9	0	60	69	203	56	1.2
	D	2 +	105	455	8,100	22.9	3	56	52	232	12	0.6
	A	±	82	403	4,600	36.2	4	60	60	154	13	0.6
7	B	2 +	31	446	8,900	38.4	9	12	7	201	4	1.0
	D	—	27	466	5,100	65.8	1	15	5	179	10	1.0
	A	—	10	459	5,800	48.0	7	18	6	158	8	0.9
8	B	6 +	47	441	12,400	13.7	0	20	15	848	16	1.4
	D	2 +	54	374	5,400	27.7	7	28	13	875	13	1.2
	A	±	43	366	5,500	26.6	7	37	16	881	16	1.3
9	B	6 +	77	475	21,900	19.2	0	11	8	313	10	1.2
	D	+	30	472	7,100	32.1	2	26	18	243	7	1.1
	A	—	13	469	6,900	34.0	3	39	32	265	8	1.0
10	B	2 +	30	409	6,100	22.5	3	5	7	267	12	1.0
	D	—	15	402	4,800	22.2	11	16	8	268	14	0.8
	A	—	18	393	3,700	18.3	0	15	8	264	14	0.9
11	B	—	35	416	8,700	29.9	2	20	11	260	10	1.1
	D	+	37	403	7,300	28.4	3	20	10	243	5	1.1
	A	+	24	384	7,200	27.0	4	24	14	234	9	1.0
12	B	6 +	63	451	7,800	20.1	2	20	13	143	7	1.1
	D		101	401	7,700	27.7	11					
	A			422	4,200	38.3	7	34	33	154	19	1.1
13	B	3 +	90	395	6,100	42.1	0					
	D	+			3,900			20	28	164	9	1.1
	A	—	13	406	3,400	24.0	1	17	19	182	10	1.1
14	B	4 +	47	421	4,700	16.0	0	14	19	99	11	0.8
	D	±	21	433	5,300	33.1	1	15	17	86	14	0.7
	A	—	12	426	4,000	29.3	5	10	12	85	13	0.7
15	B	2 +	103	380	8,800	46.7	0	17	24	527	9	0.7
	D		107	381	7,200	60.2	6	14	16	463	12	0.7
	A	—	97	406	4,700	59.7	7	16	15	337	13	0.8
16	B	+	90	398	8,300	34.2	4	20	29	223	3	0.9
	A	2 +	17	356	6,100	30.3	7	25	21	190	22	0.9

Table 2-2 Laboratory findings before, during and after MK-0787/MK-0791 therapy

Case		CRP	ESR (mm/h)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (mm^3)	Plate. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
17	B	3 +	55	456	12,400	26.4	2	21	18	262	6	1.2
	A	3 +	57	429	12,800	37.0	1	28	41	282	11	1.3
18	B		65	416	5,800	16.4	0					
	A	5 +		352	7,600	24.7	6	50	62	273	9	0.7
19	B	+	18	479	8,400	33.5	0	16	24	136	11	1.4
	D	+	21	467	7,400	32.0	2	17	26	146	11	1.3
	A	2 +	28	453	6,200	26.0	3	19	27	170	11	1.3
20	B	+	30	415	8,500	41.2	3	44	97	480	11	1.2
	D	—	52	421	6,000	38.8	10	83	124	323	12	1.2
	A	—	24	433	5,200	29.3	4	167	289	269	11	1.2
21	B	2 +	39	518	11,800	23.7	5	27	29	215	8	1.4
	D	—	15	477	9,900	16.6	6	33	35	191	13	1.3
	A	—	6	492	9,700	14.4	3	27	35	185	10	1.3
22	B	6 +	42	371	3,600	10.1	0	104	38	55	23	1.0
	A	4 +	85	353	4,700	18.2	0	66	38	108	12	0.9
23	B		96	466	9,600	28.9	0	29	20	218	14	1.0
	A		115	386	8,200	25.6	0	81	72	327	13	0.8
24	B	2 +	13	490	13,100	32.4	0	43	81	150	18	0.9
	D	+	8	466	8,900	29.1	0	27	29	108	18	0.8
	A	±	18	458	6,100	23.1	2	24	28	97	14	0.9
25	B	6 +	48	474	5,900	30.4	0	26	6	110	9	0.7
	A	±	33	476	3,900	26.6	2	46	32	72	15	0.6
26	B	3 +		335	7,000	9.2	0	19	13	242	14	0.7
	A	+		323	6,500	15.8	0	17	14	233	12	0.7
27	B	4 +	32	525	7,000	23.2	0	25	15	206	4	1.1

B: Before treatment D: During treatment A: after treatment

b) 投与方法

1日投与量は0.5g/0.5g~1g/1gであり、2回に分割し点滴静注にて投与した。投与日数は3日~15日(平均10日)であり総投与量は1.25g/1.25g~14g/14g(平均6.5g/6.5g)である。

c) 効果判定

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量およびその性状、胸部レ線像、白血球数、CRP、赤沈値などの自、他覚的所見の改善を目標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効(Good): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効(Fair): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効(Poor): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown): 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated), 減少(Decreased), 菌交代(Replaced), 不変(Unchanged), 不明(Unknown)に判定した。

d) 臨床効果

マイコプラズマ肺炎、オーム病を除く臨床効果判定対象14例の結果は、肺炎11例中著効1例、有効7例、やや有効3例であった。慢性気道感染症急性増悪2例は共に有効、敗血症の1例は無効であった。全体で著効1例、有効9例、やや有効3例、無効1例であり有効率は71.4%であった。

e) 細菌学的効果

有意菌が分離された症例は5例である。Case 1は*Serratia*から*P. mirabilis*, *K. pneumoniae*に菌交代し臨床効果はやや有効、case 5は常在菌から*P. maltophi-*

lia, *S. marcescens* に菌交代したが臨床効果は有効, Case 6 は *S. pneumoniae* が消失し臨床効果は著効であった。Case 25 は *H. influenzae* が消失し臨床効果は有効であった。Case 26 は血中より *S. faecalis* が検出された敗血症であるが、その後の検索がなく細菌学的効果不明であり、臨床効果は無効であった。

代表例の紹介

Case 6 57 歳, 男性, 肺炎。

数日前より発熱, 咳嗽, 喀痰あり来院, 白血球数 11500, CRP 4+, 血糖 260mg/dl, 胸部レ線にて左下肺野に浸潤影を認め肺炎および糖尿病と診断す。インスリン療法を併用し本剤 1 回 500mg/500mg 1 日 2 回, 10 日間投与により解熱, 白血球数, CRP, 胸部レ線所見の改善がみられ著効と判定した。本剤投与前喀痰より分離された *S. pneumoniae* は消失した。

Case 8 69 歳, 女性, 肺炎。

陳旧性心筋梗塞にて経過観察中, 約 10 日前より, 咳嗽, 喀痰ありしだいに増強, 発熱, 呼吸困難を伴うようになり来院, 白血球数 12400, CRP 6+, 胸部レ線にて右中葉に浸潤影を認め肺炎と診断し本剤を投与す。1 回 250mg/250mg 1 日 2 回, 12 日間投与により解熱し, 白血球数, CRP, 胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。

Case 25 65 歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪。

びまん性汎細気管支炎にて外来通院中, 4~5 日前より喀痰量増加し膿性となり, 呼吸困難増強のため入院となる。本剤 1 回 500mg/500mg, 1 日 2 回, 10 日間投与により喀痰量減少し粘性となり呼吸困難は軽減した。本剤投与前喀痰より分離された *H. influenzae* は消失し, CRP の改善も認め有効と判定した。

III. 副作用

自覚的な副作用として嘔気が 1 例 (Case 3) みられた。しかしこれは 1 回 500 mg/500 mg 初回投与時のみで, その後はみられず, 1 日 2 回, 14 日間投与可能であった。臨床検査値の検討は, GOT, GPT, Al-P に関して, マイコプラズマ肺炎とオーム病を除いて行った。好酸球増多 3 例 (Case 10, 3→11→0%, Case 12, 2→11→7%, Case 20, 3→10→4%), GOT 上昇 1 例 (Case 25, 24→46 IU), GOT・GPT 上昇 2 例 (Case 2, GOT 23→55 IU, GPT 17→89 IU, Case 5, GOT 28→53→28 IU, GPT 29→55→42 IU) がみられた (Table 2)。

また皮内反応陽性例が 1 例みられ本剤の投与は行わなかった。

IV. 考察

いわゆる第 3 世代のセフェム系抗生剤は各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れている反面, ブドウ球菌な

どのグラム陽性菌に対する抗菌力は第 1 世代, 第 2 世代のセフェム系よりも劣っている。近年, 第 3 世代のセフェム系抗生剤の使用頻度がいちじるしく増加し, その結果菌交代としてブドウ球菌による感染症の増加が指摘されている^{3), 4)}。

カルバペネム系抗生物質である imipenem は各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対し, きわめて安定であると同時に β -ラクタマーゼ阻害作用を有している。その抗菌スペクトラムは広く, グラム陽性および陰性の両菌種に対し, 優れた抗菌力を示す。グラム陰性桿菌に対しては第 3 世代のセフェム系抗生剤と同等, 嫌気性菌に対しては第 3 世代のセフェム系抗生剤より優れ, *P. aeruginosa* に対してはセフスロジンより優れ, グラム陽性菌に対しては第 3 世代のセフェム系抗生剤よりもはるかに優れた抗菌力であるといわれている^{1), 5), 6)}。私共も imipenem の抗菌力を測定し各種セフェム系抗生剤のそれと比較した。その結果, *S. aureus* では各種セフェム系抗生剤よりもはるかに優れた抗菌力を示し, MIC は全株, 0.05 μ g/ml 以下であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* ではおおむね第 3 世代のセフェム系抗生剤と同等の抗菌力を示し, *Serratia*, *P. aeruginosa* ではそれらより優れた抗菌力を示した。

Imipenem は腎の dehydropeptidase-I により水解不活化され, 生体内投与された際高い血中濃度および尿中濃度を維持できないとされている。Cilastatin sodium はこの酵素の特異的阻害剤として開発され, これと imipenem とを 1:1 に配合した時 imipenem の尿中回収量が最高に達し, かつ, 動物実験においてみられた腎毒性が消失したと報告されている¹⁾。この基礎的データを基に imipenem と cilastatin sodium が 1:1 に配合された薬剤を, 私共は臨床に使用する機会を得た。

肺炎 23 例 (マイコプラズマ肺炎 10 例, オーム病 2 例を含む), 慢性気道感染症急性増悪 2 例, 敗血症 1 例の計 26 例に本剤を使用し, マイコプラズマ肺炎およびオーム病を除く 14 例で効果判定した。疾患別有効率は肺炎 72.7%, 慢性気道感染症急性増悪 100%, 敗血症 0% であり, 全体で 71.4% であった。やや有効および無効例を検討すると, 重篤な基礎疾患による寝たきり患者の肺炎 (Case 1) および敗血症 (Case 26) 例と, 軽症ではあるが胸部レ線像の改善速度が遅くそのため 1 ランク下げてやや有効と判定した症例である。細菌学的には *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Serratia* が消失し, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. maltophilia* が菌交代により出現した。しかし菌交代による発症と考えられた症例は case 1 の寝たきり患者の肺炎のみであった。副作用は嘔気 1 例, 臨床検査値異常は好酸球

増多3例, GOT 上昇1例, GOT・GPT 上昇2例みられたがいずれも軽度であり一過性であった。

以上, 本剤は各種感染症に有用かつ安全性の高いものと考えられる。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 青木信樹, 関根 理, 薄田芳丸, 湯浅保子: 呼吸器感染症と第3世代 Cephem 剤. 第32回日本化学療法学会総会, 抄録, pp213, 1984

- 4) 松尾清光, 津崎幸枝, 古川節子, 植手鉄男: 臨床材料から分離した各種細菌の第1, 第2, 第3世代セフェム系抗生剤への感受性の比較 (1983). *Jpn. J. Antibiot.* 37: 1040~1057, 1984
- 5) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE: Superior activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 702~704, 1981
- 6) KESADO, T.; K. WATANABE, Y. ASahi, M. ISONO & K. UENO: Susceptibilities of anaerobic bacteria to *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 1016~1022, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, KAZUO YOSHITOMO, YOSHIMITSU HAYASHI

MIZUO TSUZUKI, TOMONORI TASHIRO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI

Nagoya City Higashi General Hospital

KUNIO NANJO

Nagoya City Josai General Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) were studied, and the following results were obtained:

1) The antibacterial activity was evaluated in 158 strains of various bacteria isolated from clinical sources, including isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia* sp. and *P. aeruginosa*. The antibacterial activity of imipenem against these strains was measured and compared with that of CTT, CFX, CMZ, LMOX, CPZ and CZX. Imipenem showed much better antibacterial activity against *S. aureus* than the other cephem antibiotics, and its MIC was $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ against all strains of *S. aureus*. Imipenem had antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* which was similar to that of the third generation cephem antibiotics on the whole, and it had better antibacterial activity against *Serratia* sp. and *P. aeruginosa* than those agents.

2) Clinical results: The 26 patients who were administered the drug consisted of 23 with pneumonia (including 10 with mycoplasma pneumonia and 2 with parrot fever), 2 with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection and 1 with sepsis. Efficacy was judged in 14 patients, after exclusion of the patients with mycoplasma pneumonia and parrot fever. Efficacy rates were 72.7% in pneumonia, 100% in acute exacerbation of chronic respiratory tract infection and 0% in sepsis, with a total efficacy rate of 71.4%. Bacteriologically, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *Serratia* sp. were eradicated and *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* and *P. maltophilia* appeared after treatment. An adverse effect of nausea was observed in one patient. Abnormal laboratory findings of eosinophilia in 3 patients and elevation of both S-GOT and S-GPT in 2 patients were observed, but all were mild and transient.