

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究

鈴山洋司・長沢正夫・古賀宏延・森 賢治
重野芳輝・山口恵三・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科学教室

毎田徹夫・松田源治
長崎大学医学部生化学教室

賀来満夫・菅原和行
長崎大学医学部付属病院検査部

小田俊郎・大田迪祐・中村 功
山口県立中央病院内科

渡辺講一・岩崎博圓・堤 恒雄
長崎市立病院成人病センター

宮崎幸重
北松中央病院内科

小江俊行
国立療養所東佐賀病院内科

新カルバペネム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 尿中アミノ酸に対する影響：呼吸器感染症5例に本剤を1週間投与した。投与前後の1日尿中アミノ酸量に変化はなく、新たなペプチドの出現も認められなかった。

2. 抗菌力：臨床分離菌株17菌種674株を対象として、MK-0787とCEZ, CTM, CZX, LMOXおよびPIPCのMIC値を測定した。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し、*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対しても、感受性領域ではCZX, LMOXの方が優れていたが、MIC₈₀では本剤が優れていた。

3. 慢性気道感染症患者における血中および喀痰内移行濃度：本剤500mg/500mg～1,000mg/1,000mgを点滴静注した際の最高血中濃度は、MK-0787が20.2～42.2μg/ml, MK-0791が32.4～53.2μg/mlで、MK-0787の最高喀痰内濃度は1.6～2.7μg/mlであった。

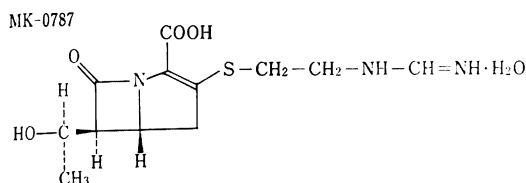
4. 臨床成績：呼吸器感染症26例に対する本剤の総合臨床効果は、著効5例、有効15例、やや有効4例、無効1例、判定不能1例で有効率は80%であった。副作用としては、悪心・嘔吐が1例に発現し、検査値において、GOT, GPT, BUN, クレアチニン値などの一過性の軽度上昇が4例に認められたが、重篤なものはない。

Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) はMK-0787とMK-0791との配合剤(1:1)である。MK-0787は、米国メルク社で開発された注射用の新カルバペネム系抗生物質で、Fig. 1に示す構造式をもち、各種β-ラクタマーゼに対し極めて安定で、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌、さらに嫌気性菌にまで幅

広く、かつ強力な抗菌作用を示し、特に緑膿菌に対しては優れた抗菌力を有している。しかしながら、MK-0787は腎の尿細管上皮に存在するdehydropeptidase-Iによって水解不活化され、また動物実験において腎毒性を示すことが確認されている。

MK-0791はdehydropeptidase-Iに対する阻害剤

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

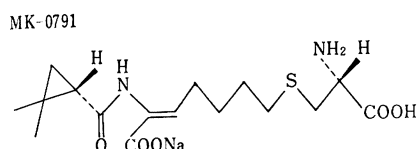


Chemical name :

(5*R*,6*S*)-3-[[2-(formimidoylamino)ethyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrateMolecular formula : C₁₂H₁₇N₃O₄S·H₂O

Molecular weight : 317.36

Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



Chemical name :

(Z)-7-[[[*R*]-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(*S*)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxamido]-2-heptenoic acid monosodium saltMolecular formula : C₁₆H₂₅N₂O₃Na

Molecular weight : 380.43

で、Fig. 2 に示す構造式をもち、安定な物質で安全性も高く、MK-0787 との併用においても安全であることが示されている。

MK-0787/MK-0791 は、MK-0787 の幅広い抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力を低下させることなく、dehydropeptidase-I に対する抵抗性を強化し、かつ腎毒性も軽減した薬剤であり、*in vivo* での感染実験においても優れた治療効果が認められている^{1)~3)}。

今回私達は、本剤について尿中アミノ酸に対する影響、抗菌力、血中および喀痰内移行などの基礎的研究、ならびに呼吸器感染症に投与した場合の臨床効果および副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 尿中アミノ酸に対する影響

1) 目的

MK-0787 ならびにその他のカルバペネム骨格をもつ

Table 2 Urinary amino acids analysed by JEOL 200A amino acid analyser

Phosphoserine	Isoleucine
Taurine	Leucine
Aspartic acid	Tyrosine
Hydroxy-proline	Phenylalanine
Threonine	β -Amino-iso-butyric acid
Serine	Histidine
Asparagine	3-Methylhistidine
Glutamic acid	Tryptophan
Glutamine	1-Methylhistidine
Proline	Hydroxylysine
Glycine	Ornithine
Alanine	Lysine
Citrulline	Arginine
Valine	
Cystine	
Methionine	
Cystathionine	

Table 3 Daily urinary volume of the patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Daily urinary volume (ml)		
	Before	7 days	14days
1	700	2400	—
2	1020	1800	2600
	1800	2200	—
3	—	—	—
4	1000	1600	1050
5	800	1550	—
Average	1064	1910	1825

た抗生物質は、生体内では腎臓の近位尿細管の brush border に存在する dehydropeptidase-I [E.C. 3. 4. 13. 11] によって分解され、その尿中回収率は極めて低い²⁾。MK-0791 が dehydropeptidase-I の阻害剤であることは、MK-0787 と MK-0791 を併用することによって MK-0787 の尿中回収率が増加することにより、間接的に証明されている³⁾。MK-0791 による dehydropeptidase-I への阻害作用が生体に対してどのような影響を与えるかについて、尿中アミノ酸の面より検討した。

Table 1 Background of the patients treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Clinical diagnosis
1	R. H.	59	M	43	Chronic bronchitis
2	C. T.	73	F	41	Chronic bronchitis
3	S. M.	61	F	38	Chronic bronchitis
4	K. Y.	67	M	47	Carcinomatous pleurisy
5	C. Y.	57	F	53	Tuberculous pleurisy

Fig. 3 Aminogram of standard urinary amino acids by JEOL 200A amino acid analyser

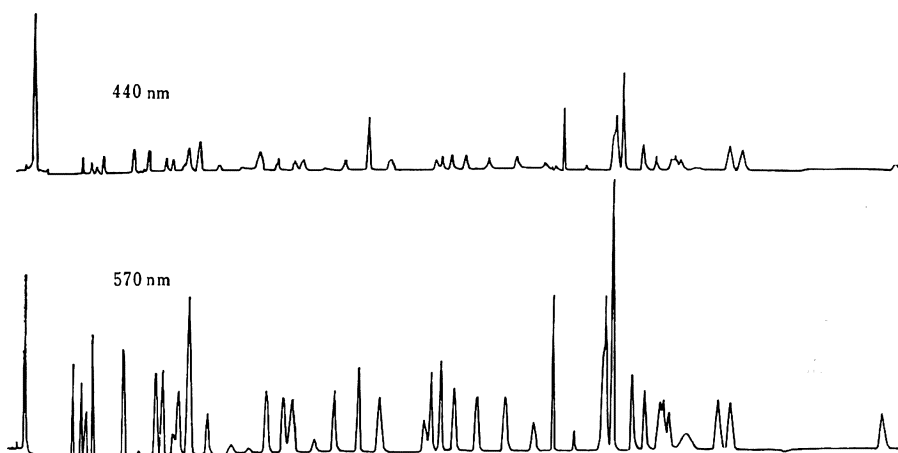
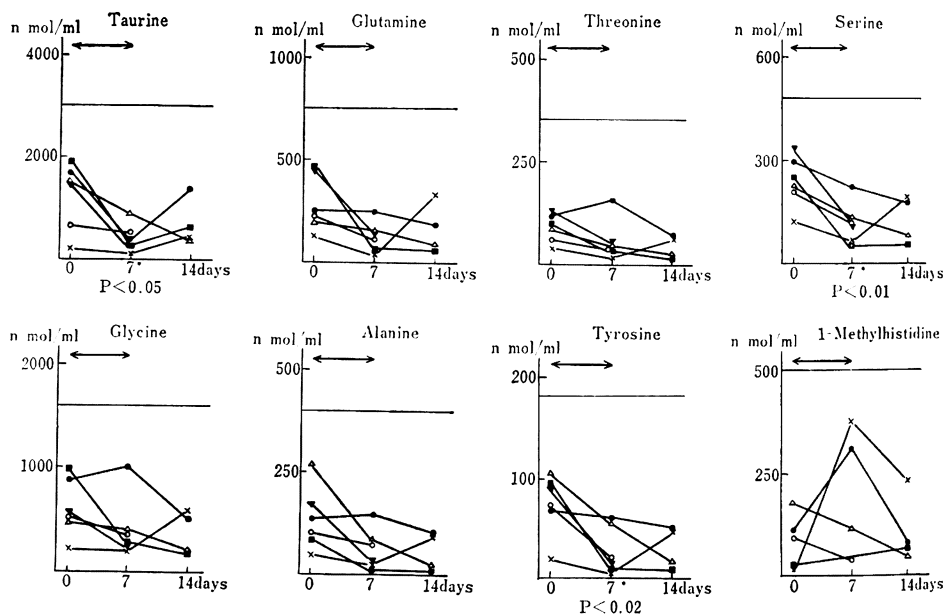


Fig. 4 Urinary amino acid levels before and after administration of MK-0787/MK-0791



2) 対象と方法

長崎大学医学部第2内科における呼吸器感染症患者5例を対象とし (Table 1), 検体は, MK-0787/MK-0791の 500 mg/500 mg を1日2回, 1週間点滴静注の前, 1週間の投与終了時および終了後1週間目に採尿し, 直ちに -80°C に凍結し保存した。

尿のアミノ酸分析は, 長崎大学医学部生化学教室にて施行した。検体に 3% スルホサリチル酸を等量加え, 遠

心分離した上清を直接日本電子 200A 型アミノ酸分析計にサンプリングした。アミノ酸の検出はニンヒドリン反応にて行い, 570 nm と 440 nm における吸光度で表わした。標準アミノ酸とその代謝物の一覧表とクロマトグラムを Table 2 および Fig. 3 に示した。

3) 結果

MK-0787/MK-0791 投与前後における尿中アミノ酸の溶出パターンについては, いずれの症例においても変

Table 4 MICs of MK-0787 and other antibiotics to standard strains

Kind of standard strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	MK-0787	CEZ	CTM	CZX	LMOX	PIPC
1. <i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	≤ 0.05	0.2	0.2	0.78	1.56	0.39
2. <i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	≤ 0.05	0.1	0.2	0.78	1.56	0.2
3. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	≤ 0.05	0.2	0.78	0.39	3.12	0.39
4. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	≤ 0.05	0.39	0.78	0.78	21.5	12.5
5. <i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	≤ 0.05	0.78	0.2	0.1	0.39	≤ 0.05
6. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.05	0.2	0.78	6.25	6.25	0.39
7. <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	1.56	0.2	≤ 0.05	0.1	1.56
8. <i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
9. <i>Escherichia coli</i> Kp	0.2	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1
10. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.39	1.56	0.2	0.1	0.2	3.12
11. <i>Shigella dysenteriae</i> EW3	0.2	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2
12. <i>Shigella flexneri</i> EW10 2a	0.2	0.39	0.1	≤ 0.05	0.1	0.39
13. <i>Shigella flexneri</i> EW14 3a	0.2	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2
14. <i>Shigella boydii</i> EW29	0.1	0.1	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
15. <i>Shigella sonnei</i> EW35	0.39	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2
16. <i>Salmonella typhi</i> H901	0.1	1.56	0.2	≤ 0.05	0.1	1.56
17. <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.39	1.56	0.2	≤ 0.05	0.1	3.12
18. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.39	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2
19. <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.39	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.2
20. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.39	1.56	0.2	≤ 0.05	0.1	3.12
21. <i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	0.2	100	3.12	0.39	0.2	3.12
22. <i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	1.56	>100	>100	3.12	12.5	25
23. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.39	0.1	0.1	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
24. <i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.1	12.5	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	3.12
25. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	12.5	>100	>100	100	50	25
26. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.12	>100	100	3.12	12.5	1.56
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1.56	>100	100	1.56	12.5	1.56
28. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.78	>100	25	3.12	6.25	0.78

(MIC 2000, Inoculum size : 10^5CFU/ml)

化はみられなかった。

主要な8アミノ酸について、単位尿量当りのアミノ酸量の推移をまとめたのが Fig. 4 である。Taurine, serine および tyrosine では、本剤投与終了時の尿において投与前と比較して、正常範囲内ではあるが減少しており、その他のものでも、1-methylhistidine を除いてすべて減少傾向を示した。しかし、本剤投与前後の1日尿量は、Table 3 に示したごとく、投与後は投与前の約1.8倍に増加しており、1日当りの尿アミノ酸量に換算すれば、特に変化はないものと考えられた。さらに、ニンヒドリン反応で検出される範囲では、アミノ酸分析のチャート上に説明のつかないペプチドと思われるピークは認められなかった。

2. 抗菌力

1) 材料と方法

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室保存の標準菌株28株と、当検査部において各種の臨床材料から最近分離された17菌株674株 (*Staphylococcus aureus* 30, *Staphylococcus epidermidis* 34, *Streptococcus pneumoniae* 46, *Haemophilus influenzae* 105, *Escherichia coli* 32, *Klebsiella pneumoniae* 31, *Klebsiella oxytoca* 35, *Enterobacter aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 67, *Citrobacter freundii* 34, *Serratia marcescens* 32, *Proteus mirabilis* 32, *Proteus vulgaris* 36, *Morganella morganii* 33, *Pseudomonas aeruginosa* 32, *Pseudomonas maltophilia* 36, *Acinetobacter calcoaceticus* 32) を対

象として, MK-0787 と cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX) および piperacillin (PIPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 菌接種量は *H. influenzae* のみ 10^4 CFU/ml とし, 他の菌種では 10^5 CFU/ml となるように調製して行った。基礎培地としては, Müller-Hinton broth (Difco) 1,000 ml に対して Mg^{2+} および Ca^{2+} がそれぞれ 25 mg と 50 mg となるように添加し, さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い, *H. influenzae* のみは, Schaedler's broth 1,000 ml に対して, 不活化馬溶血液 (10 ml), vitamin K₁ (0.5 μ l), NAD (50 mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg^{2+} (25 mg), Ca^{2+} (50 mg) を添加したものを用いた。本法の成績は, 日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法による 10^6 CFU/ml 接種時のものと極めて良好な相関性が認められている⁴⁾。

2) 成績

a) 標準菌株

標準菌株に対する本剤と CEZ, CTM, CZX, LMOX, PIPC の MIC の測定成績を Table 4 に示した。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis* などのグラム陽性菌に対する抗菌力は, 本剤が最も優れ, すべて 0.05 μ g/ml 以下でその発育を阻止した。

グラム陰性桿菌に対しては, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Shigella*, *Salmonella*, *A. liquefaciens* などでは CZX の抗菌力が最も優れ, 本剤の MIC は CZX

Fig. 5 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

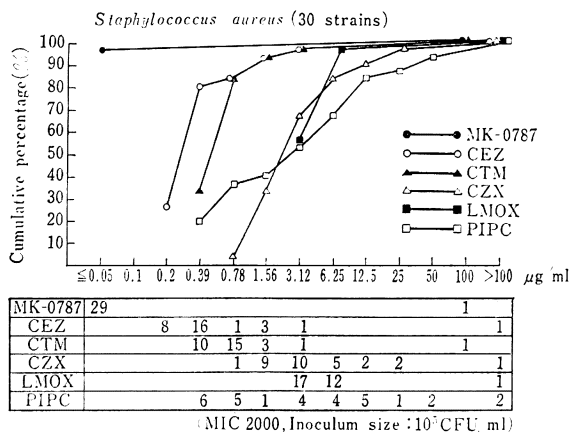


Fig. 6 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

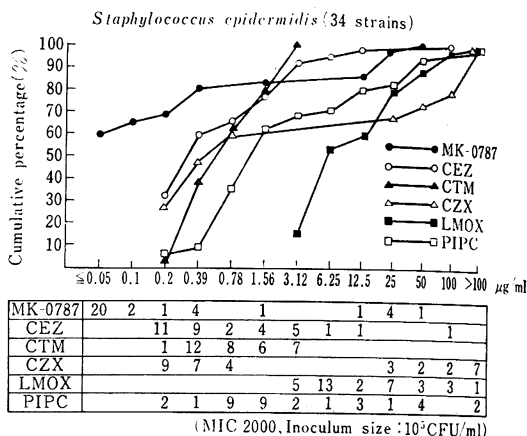


Fig. 7 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

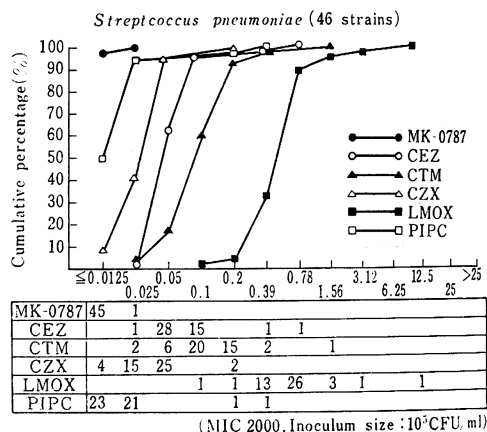
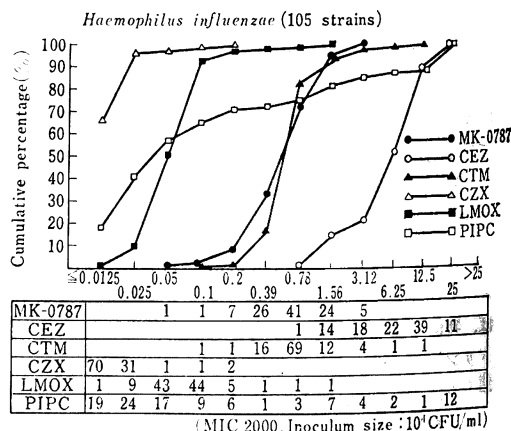


Fig. 8 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates



より1~3管程度高い傾向にあった。しかし、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. stutzeri* および *E. cloacae* に対しては本剤が最も優れた抗菌力を示した。

b) 臨床分離菌株

各種臨床材料分離菌に対する本剤と CEZ, CTM, CZX, LMOX および PIPC の抗菌活性の成績を MIC 分布ならびにその累積曲線で Fig. 5~21 に示した。

S. aureus に対しては、本剤は強い抗菌力を示し、30 株中 29 株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され、CEZ より3管、CTM より4管、CZX, LMOX, PIPC より6~7管程度優れていた (Fig. 5)。

S. epidermidis に対しては、各抗菌剤とも幅広い MIC 分布がみられた。本剤も 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下~50 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが、MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、他剤よりも2~7管程度優れていた (Fig. 6)。

S. pneumoniae に対しては、本剤は特に強い抗菌力を示し、全株が 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され、PIPC より1管、CEZ, CZX より2管、CTM より3管、LMOX よりも6管優れた抗菌活性がみられた (Fig. 7)。

H. influenzae に対する本剤の MIC は、0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CZX より6管、LMOX, PIPC よりも3~5管程度高く、CTM とほぼ同程度であった (Fig. 8)。

E. coli では、CZX が最も優れた抗菌力を示したが、本剤も 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、CZX よりは1管劣っていたが、CTM, LMOX と同程度で CEZ や PIPC よりは4~6管程度優れた抗菌活性がみられた (Fig. 9)。

K. pneumoniae に対しても、CZX の抗菌力が最も優れ、本剤は CTM, LMOX とほぼ同程度で、CEZ,

Fig. 10 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

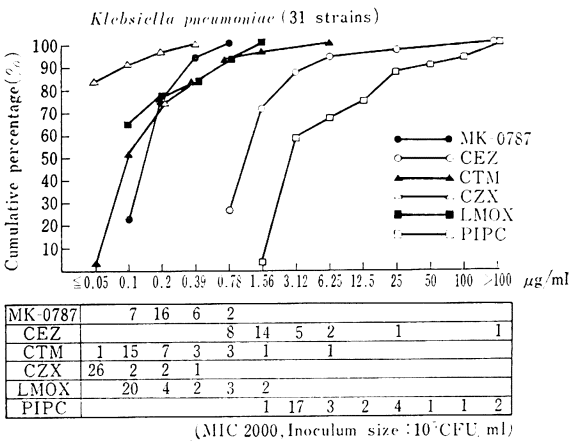


Fig. 11 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

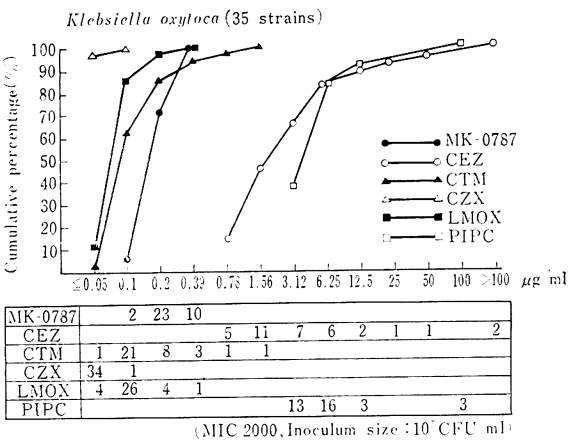


Fig. 9 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

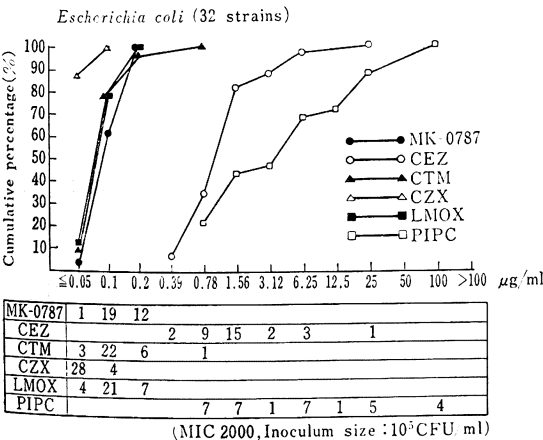
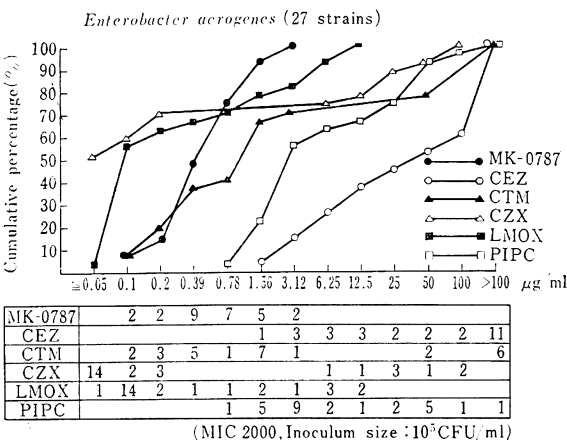


Fig. 12 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates



PIPC より明らかに優れた抗菌力であった (Fig. 10)。

K. oxytoca でも CZX の抗菌力が最も優れていた。本剤の MIC は 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられたが、そのピークは CZX よりも 2 管、CTM, LMOX よりも 1 管程度高い傾向にあった (Fig. 11)。

E. aerogenes および *E. cloacae* に対しては、各抗菌剤とも幅広い MIC 分布を示した。本剤は、前者では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ で、後者では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止し、MIC のピークは CZX や LMOX よりも高いものの、MIC₈₀ で比較してみると明らかに他の 5 剤よりも優れていた (Fig. 12, 13)。

C. freundii に対する本剤の MIC は、0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と CZX および LMOX の 0.1 $\mu\text{g/ml}$ よりも高いものの、MIC₈₀ で比較してみると最も優れていた (Fig. 14)。

Fig. 13 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

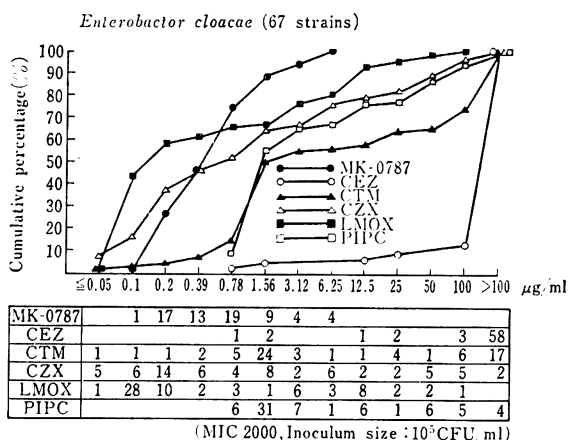


Fig. 14 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

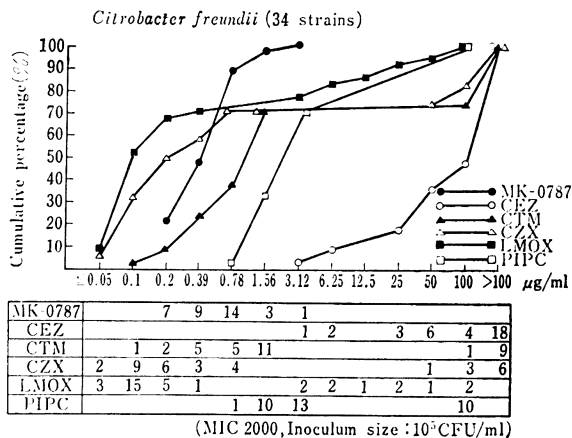


Fig. 15 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

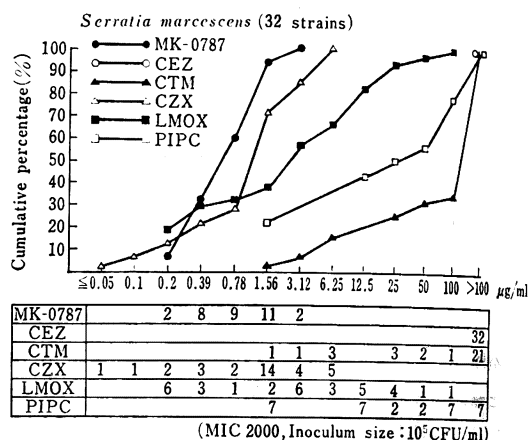
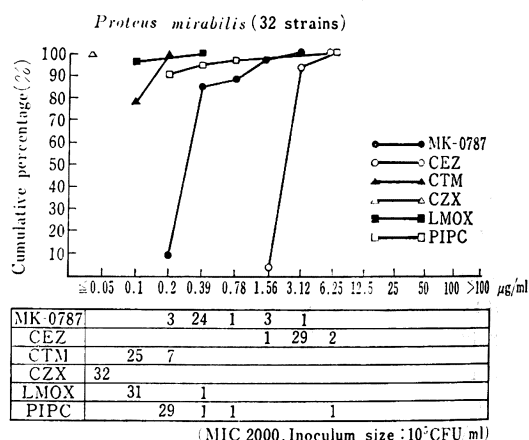


Fig. 16 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates



S. marcescens に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し、CZX より 1 管程度、LMOX より 4~5 管程度優れていた (Fig. 15)。

P. mirabilis に対する本剤の MIC のピークは、0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CZX より 3 管、CTM, LMOX より 2 管、PIPC より 1 管程度劣っていたが、CEZ より 3 管程度優れた抗菌活性がみられた (Fig. 16)。

P. vulgaris では、本剤の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CZX, LMOX より 3~4 管劣る抗菌活性であったが、PIPC よりは明らかに優れていた。CEZ および CTM はほとんど抗菌活性を示さなかった (Fig. 17)。

M. morgani に対しては、LMOX の抗菌力が最も優れていた。本剤は、LMOX より 4 管程度劣るものの、他の 4 剤よりは優れた抗菌力であった (Fig. 18)。

P. aeruginosa では、本剤が最も強い抗菌力を示し、

Fig.17 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

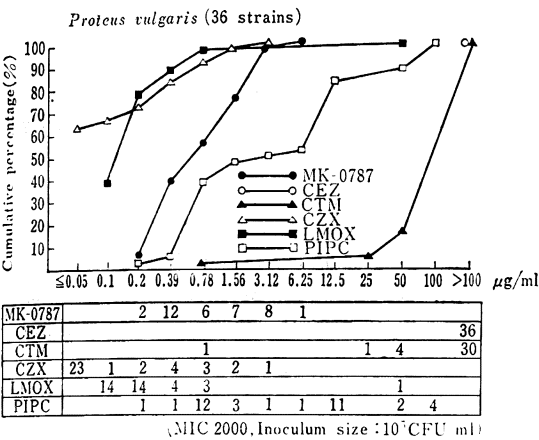


Fig.18 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

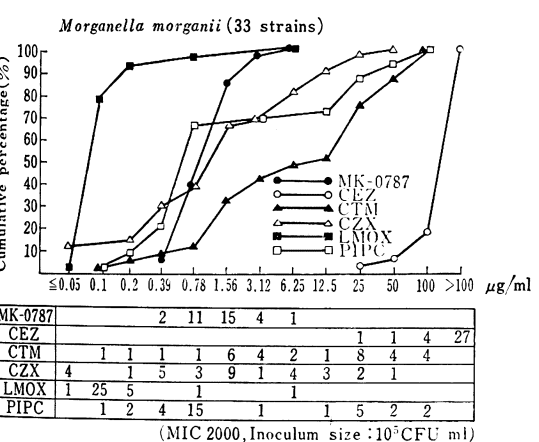


Fig.19 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

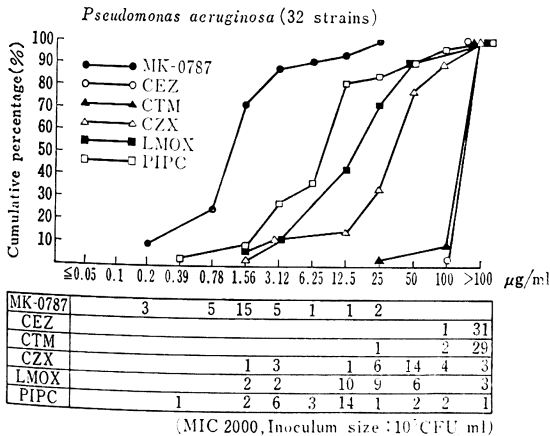


Fig.20 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates

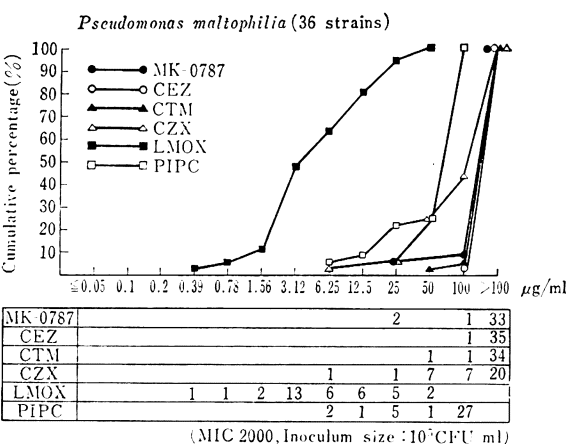
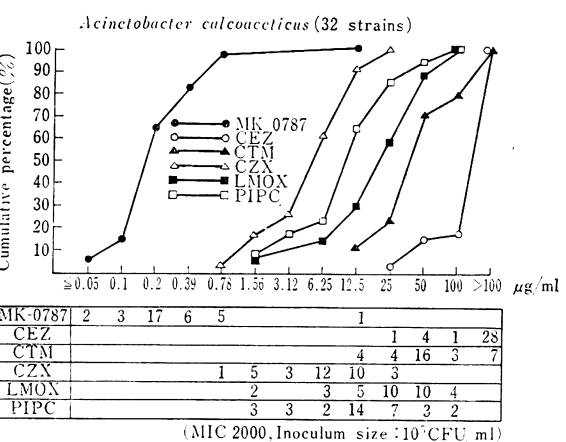


Fig.21 MIC distribution of MK-0787 and other antibiotics to clinical isolates



全株が 25 μ g/ml 以下で発育を阻止され、MIC 分布のピークも 1.56 μ g/ml にみられ、ついで優れた抗菌力を認めた PIPC よりも 3 管程度優れていた (Fig. 19)。

P. maltophilia に対しては、LMOX が最も優れた抗菌活性を示した。本剤、CEZ および CTM にはほとんど抗菌活性がみられなかった (Fig. 20)。

A. calcoaceticus では、本剤の MIC は 0.05~12.5 μ g/ml に分布し、MIC₈₀ は 0.39 μ g/ml と他の 5 剤に比較し、明らかに優れた抗菌力を示した (Fig. 21)。

以上の成績をまとめると、本剤が明らかに最も優れた抗菌力を示したのは、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*A. calcoaceticus* の 6 菌種であり、さらに MIC のピークは CZX や LMOX よりも高いものの、MIC₈₀ で比較してみると本剤が最も優れていたものは、*E. aerogenes*、*E. cloacae*、

C. freundii の3菌種であった。一方, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* などに対しては CZX が, *M. organii*, *P. maltophilia* では LMOX が最も優れ, 本剤はやや劣る抗菌力であり, *P. maltophilia* に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。

3. 慢性気道感染症患者における血中および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

腎機能に著変をみない慢性気道感染症患者2例を対象とした。MK-0787/MK-0791 の500 mg/500 mg, または1,000 mg/1,000 mg を100 ml の生理食塩液に溶解し, 30分～1時間で点滴静注を行い, 経時的に静脈血および喀出痰を採取した。静脈血は遠心分離後の血漿に等量の [1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylenglycol (1:1 v/v)] (MES/EG) を安定化剤として加え試験に供した。喀痰も重量を計測した後, 氷水中で等量の1 M MES/EG を等量加え, 超音波破砕器にて充分懸濁し, 濃度測定試験に供した。

検体中の MK-0787 の濃度測定は, MK-0787/MK-0791 概要¹⁾の資料に基づいて *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする薄層ディスク法によった。標準曲線は 0.05 M Morpholino-propane sulfonate 緩衝液

(pH 7.0) を用いて作製した。MK-0791 の血漿中濃度測定は, 日本メルク 萬有(株)に依頼し HPLC 法にて施行された。

2) 成績

慢性気道感染症患者に本剤 500 mg/500 mg を30分間で点滴静注した際の血中および喀痰中濃度の推移を Fig. 22 に, 1,000 mg/1,000 mg を1時間で投与した際の成績を Fig. 23 に示した。

血中濃度の最高値は 500 mg/500 mg 投与の場合, MK-0787 が 20.2 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 が 32.4 $\mu\text{g/ml}$ で, 1,000 mg/1,000 mg では, MK-0787 が 42.2 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 が 53.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後 MK-0787, MK-0791 とともに同様な推移で下降し, 6時間目には, MK-0787 が 0.9～1.0 $\mu\text{g/ml}$, MK-0791 が測定限界値 (0.5 $\mu\text{g/ml}$) 以下～1.93 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度であった。

MK-0787 の喀痰内濃度の最高値は, 500 mg 投与では点滴開始後 1～2 時間目に 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 1,000 mg 投与の場合は 4～5 時間目に 2.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお, MK-0787 の最高血中濃度に対する最高喀痰内濃度の比率は, 500 mg 投与例では 7.9%, 1,000 mg 投与例では 6.4% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法, 投与量および期間

Fig. 22 Plasma and sputum levels of MK-0787/MK-0791

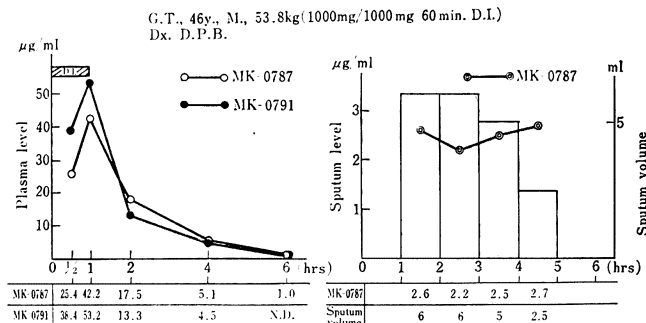


Fig. 23 Plasma and sputum levels of MK-0787/MK-0791

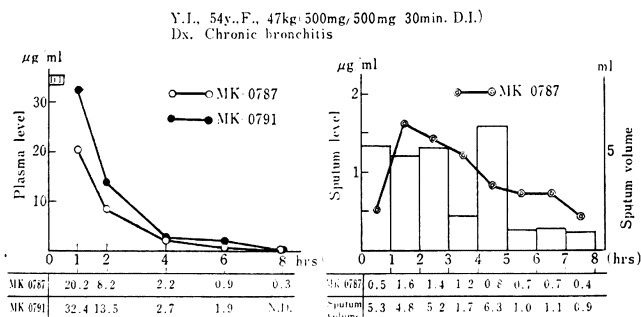


Table 5.1 Clinical and bacteriological effect of MK-0787/MK-0791

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
1	74, F., 41	Chronic bronchitis	500mg/500mg×2 (7) 7 g/7 g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.7 10300 (+) ↓ ↓ 36.3 5500 (-) 72	Slightly improved	(#)	(-)
2	74, F., 41	Chronic bronchitis	500mg/500mg×2 (7) 7 g/7 g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.8 5700 (+) ↓ ↓ 36.4 5500 (-) 76	Not changed	(+)	(-)
3	58, M., 43	Chronic bronchitis (Bronchial asthma, Pul. tbc.)	500mg/500mg×2 (7) 7 g/7 g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.1 6500 2(+) ↓ ↓ 36.5 6300 (-) 10	Not changed	(#)	(-)
4	61, F., 38	Chronic bronchitis	500mg/500mg×2 (7) 7 g/7 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.3 6500 2(+) ↓ ↓ 36.7 5100 (-) 25	Not examined	(#)	GOT 26→42 BUN 18→23
5	69, M., 47	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	500mg/500mg×2 (7) 7 g/7 g	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ No sputum	38.4 10200 6(+) ↓ ↓ 37.0 9600 3(+)	Slightly improved	(#)	(-)
6	69, M., 40	Bronchiectasis	500mg/500mg×2 (14) 13.5g/13.5g	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.7 6900 5(+) ↓ ↓ 36.7 6000 2(+)	Slightly improved	(#)	(-)
7	66, F., 34	Chronic bronchitis	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	<i>E. coli</i> (#) ↓ <i>E. coli</i> , a few	36.9 4300 (-) ↓ ↓ 36.7 4300 (-)	Moderately improved	(#)	(-)
8	74, M., 57	Bronchiectasis	500mg/500mg×2 (5) 5 g/5 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.7 6000 (+) ↓ ↓ 36.6 6000 (-)	Not changed	(#)	(-)
9	56, F., 35	RTI (Pulmonary emphysema)	500mg/500mg×2 (8) 7.5g/7.5g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ No sputum	37.7 11100 6(+) ↓ ↓ 36.3 4200 (-)	Not changed	(#)	(-)
10	74, F., 30	Acute pneumonia Congestive heart failure, Atrial fibrillation	500mg/500mg×2 (3) 2 g/2 g	Normal flora ↓ 36.3 8800 4(+)	36.7 15100 4(+) ↓ ↓ 36.3 8800 4(+)	Slightly improved	(?)	Nausea Vomiting

* (++)Excellent, (++)Fair, (++)Poor, (++)Not evaluated

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

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
11	73, F., 35	Acute pneumonia (Coronary insufficiency)	250mg/250mg×2 (13) 6.25g/6.25g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.4 7300 ↓ 3100 6(+) 108 ↓ 3100 (-) 33	Remarkably improved	(+)	(-)
12	77, F., 42	RTI (Bronchial asthma, Atrial fibrillation)	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.9 7100 ↓ 2900 4(+) 25 ↓ 2900 (-) 17	Not changed	(+)	(-)
13	74, F., 36	Chronic bronchitis (DM)	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	<i>S. marcescens</i> (+) ↓ Normal flora	37.5 ↓ 37.0 7300 ↓ 5900 4(+) 126 ↓ 5900 5(+) 102	Not changed	(-)	(-)
14	73, F., 35	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	500mg/500mg×2 (8) 7g/7g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 37.1 17600 ↓ 22800 4(+) 84 ↓ 22800 2(+) 80	Slightly improved	(+)	(-)
15	63, M., 65	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	500mg/500mg×2 (16) 15.5g/15.5g	No sputum	38.3 ↓ 36.5 13300 ↓ 4300 6(+) 132 ↓ 4300 (-) 64	Remarkably improved	(+)	(-)
16	56, F., 53	Acute pneumonia (Renal tumor)	500mg/500mg×2 (13) 13g/13g	No sputum	37.1 ↓ 36.5 8800 ↓ 4100 5(+) 65 ↓ 4100 (-) 13	Moderately improved	(+)	(-)
17	73, F., 39	Obstructive pneumonia (Lung cancer, Bronchiectasis, Rheumatoid arthritis)	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	<i>H. influenzae</i> (+) <i>E. coli</i> (+) <i>K. aerogenes</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	39.8 ↓ 36.8 14000 ↓ 7100 5(+) 155 ↓ 7100 2(+) 147	Moderately improved	(+)	(-)
18	67, F., 41	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	Normal flora ↓ <i>P. mallophilia</i>	38.9 ↓ 36.5 20800 ↓ 4100 6(+) 69 ↓ 4100 (-) 70	Moderately improved	(+)	(-)
19	70, M., 37	Chronic bronchitis (Cerebral infarction)	500mg/500mg×2 (7) 7g/7g	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. marcescens</i> (+)	37.7 ↓ 36.6 8600 ↓ 7700 4(+) 100 ↓ 7700 2(+) 100	Not examined	(+)	(-)
20	49, M., 46	Acute pneumonia (Renal transplantation)	500mg/500mg×2 (14) 13.5g/13.5g	<i>S. aureus</i> (+) ↓ Normal flora	37.1 ↓ 36.9 7300 ↓ 6700 2(+) 21 ↓ 6700 2(+) 10	Moderately improved	(+)	BUN 19→40 Cr. 1.4→1.7

* (++)Excellent, (+)Good, (-)Fair, (?)Poor, (-)Not evaluated

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

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
21	75, M., 56	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.6 13000 ↓ 10000 2(+) ↓ 2(+) 11 ↓ 10	Remarkably improved	(#)	GPT 34→51
22	47, M., 60	Chronic bronchitis	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. maltophilia</i>	39.3 ↓ 36.5 4500 ↓ 4600 2(+) ↓ (-)	Not examined	(#)	(-)
23	68, F., 35	Acute pneumonia (Cerebral infarction)	500mg/500mg×2 (9) 250mg/250mg×2 (5) 11.5g/11.5g	Normal flora ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.8 9700 ↓ 5100 5(+) ↓ (-) 135 ↓ 38	Remarkably improved	(#)	(-)
24	62, F., 35	Bronchiectasis	500mg/500mg×2 (15) 15g/15g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.7 ↓ 36.6 5100 ↓ 3100 (-) ↓ (-) 40 ↓ 20	Not changed	(+)	(-)
25	60, M., 62	Lung abscess	500mg/500mg×2 (14) 14g/14g	Normal flora ↓ Normal flora	36.1 ↓ 35.9 6300 ↓ 6000 3(+) ↓ (-) 94 ↓ 15	Moderately improved	(#)	GPT 17→39→34
26	46, M., 54	Diffuse panbronchiolitis (Bronchial asthma)	1000mg/1000mg×2 (10) 20g/20g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.8 8100 ↓ 4900 2(+) ↓ (-) 23 ↓ 7	Moderately improved	(#)	(-)

*(#)Excellent, (+)Good, (++)Fair, (-)Poor, (?)Not evaluated

長崎大学医学部第2内科学教室および関連病院にて治療を行った26例の呼吸器感染症（肺炎11例，肺化膿症1例，慢性気管支炎の急性増悪8例，気管支拡張症の急性増悪3例，びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例，慢性閉塞性肺疾患に合併した気道感染症2例）を対象とし，年齢は46～77歳，男性11例，女性15例であった。投与方法は，本剤250 mg/250 mg～1,000 mg/1,000 mg（主に500 mg/500 mg）を100 mlの生理食塩液に溶解して1日2回点滴静注した。投与期間は3～16日にわたり，総投与量は2～20 gであった。

2. 有効性及び安全性の検討

本剤の有効性については，臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して行った。臨床的には，発熱，咳嗽，喀痰（性状，量）などの臨床症状と胸部X線上の改善度を，また検査では末梢白血球数，CRP，血沈， α_2 -globulinなどの改善度を参考にし，さらに起炎菌の判明した症例では菌の消長を重視した。

総合的效果判定は，以上のことを充分考慮した上で，本剤投与後速やかに自・他覚症状が改善し，起炎菌が消失したものを著効（卅），本剤使用後3～4日で自・他覚症状が軽減し，投与終了時には起炎菌が消失または減少したものを有効（卅）とした。また，自・他覚症状はあ

る程度改善したものの治療には至らず，検査所見にもある程度の改善が認められて無効といえないものをやや有効（+）とし，自・他覚症状，検査所見ともに不変または増悪したものを無効（-）とした。

安全性に関しては，本剤投与後の自・他覚的所見の出現に注意を払うとともに，臨床検査値についても血液検査，肝機能検査および腎機能検査を実施して異常値の出現の有無を観察した。

3. 臨床成績

1) 臨床効果

Table 5 に総合的臨床成績を中心として，症例ごとに投与量，検査成績の一部，副作用および臨床検査値異常の有無などを一括して示し，Table 6 に各疾患別による総合臨床効果をまとめ，さらにTable 7 に分離菌別細菌学的効果を示した。

総合臨床効果の対象症例は，副作用のため投与開始後72時間以内に本剤が中止された症例10を除いた25例で，著効5例，有効15例，やや有効4例，無効1例で，全体の有効率は25例中20例が有効以上で80%であった。

疾患別臨床効果では，肺炎，肺化膿症などの肺実質感染症11例では，9例が有効以上で81.8%の有効率，

Table 6 Clinical response with MK-0787/MK-0791 in respiratory infections

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	Efficacy rate
Pneumonia	11	3	5	2		1	8/10(80.0%)
Lung abscess	1		1				1/1
Chronic bronchitis	8		6	1	1		6/8 (75.0%)
Bronchiectasis	3		2	1			2/3 (66.7%)
D.P.B.	1	1					1/1
RTI with COLD	2	1	1				2/2 (100%)
Total	26	5	15	4	1	1	20/25(80.0%)

Table 7 Bacteriological effect of MK-0787/MK-0791 regarding to various isolates

Isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	3	3		
<i>H. influenzae</i>	5	5		
<i>E. coli</i>	2	1	1	
<i>K. ozaenae</i>	1	1		
<i>K. aerogenes</i>	2	2		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	8	3		5
Total	23	17	1	5

Eradication rate 17/23(73.9%)

慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などの慢性下気道感染症の急性増悪 12 例では、9 例が有効以上で 75% の有効率であった (Table 6)。

分離菌別細菌学的効果では、グラム陽性球菌では、*S. aureus* が 1 株と *S. pneumoniae* が 3 株分離され、いずれも本剤投与により消失した。グラム陰性桿菌では、最も多く分離された *H. influenzae* は 5 株すべてが消失した。しかし、*P. aeruginosa* は 8 株分離されたが、3 株のみが消失し、残りの 5 株は存続した。全体的な菌消失率は 23 株中、除菌されたもの 17 株 (73.9%)、減少あるいは変化がみられなかったものがそれぞれ 1 株 (4.3%) と 5 株 (21.7%) であった。なお、治療後に新しく出現した菌としては、*P. maltophilia* が 2 例に、*P. aeruginosa* と *S. marcescens* がそれぞれ 1 例ずつに認められた。

2) 症例の呈示

Table 5 のうちから良好な経過をとった 2 症例を呈示する。

症例 11 T. U., 73 歳, 女。

臨床診断：急性肺炎。

昭和 59 年 3 月 15 日頃より発熱、咳嗽、喀痰（膿性）出現し、3 月 17 日より軽度の呼吸困難、食思不振も加わり、3 月 19 日北松中央病院へ入院した。胸部 X 線像は右上肺野に airbronchogram を伴う浸潤影を認め、同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰検査では、*S. pneumoniae* が (+) 検出された。血液生化学所見では、CRP 6(+), 血沈 1 時間値 108, 白血球数 7300 (好中球 75%) と強い炎症所見が見られ、肺炎の診断にて MK-0787/MK-

0791 を 1 回 250mg/250mg, 1 日 2 回点滴静注にて 13 日間投与した。臨床経過は Fig. 24 に示したように、胸部 X 線上浸潤影は消失し、喀痰中の *S. pneumoniae* も除菌され、自覚症状および炎症所見の改善がみられ、有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 26 G. T., 46 歳, 男。

臨床診断：びまん性汎細気支炎。

12 歳の時、肺炎に罹患し、以後、咳嗽、喀痰（膿性）を繰り返し、38 歳頃から喀痰、労作性息切れが増強した。昭和 56 年 (43 歳) に精査のため当科へ入院し、びまん性汎細気管支炎の診断をうけた。昭和 57 年より喀痰中の細菌が緑膿菌となり、症状はさらに悪化した。昭和 59 年には、種々の抗緑膿菌性抗生物質に反応しなくなり、呼吸困難が増強したため、昭和 59 年 7 月 4 日当科へ再入院となった。

胸部 X 線像は、両側中肺野を中心にびまん性に線状、網状影を混じた粒状影の増加がみられ、喀痰細菌検査では、*P. aeruginosa* が (++) 検出された。検査所見では、動脈血酸素分圧 (PaO₂) が 55.1 Torr と低酸素血症を呈し、CRP 2 (+), 白血球数 8100 (好中球 65%), 血沈 23 と炎症所見も認められ、びまん性汎細気管支炎の急性増悪の診断にて、7 月 23 日より本剤を 1 回 1,000 mg/1,000mg, 1 日 2 回点滴静注にて 10 日間投与した。ブレドニンは 7 月 13 日より 20mg 使用中であり、そのまま続行した。

臨床経過は Fig. 25 に示したように、PaO₂ の上昇、喀痰の量の著明減少および膿性度の低下、炎症反応およ

Fig. 24 Clinical course of patient with acute pneumonia (Case No. 11, T. U., 73 Y., F.)

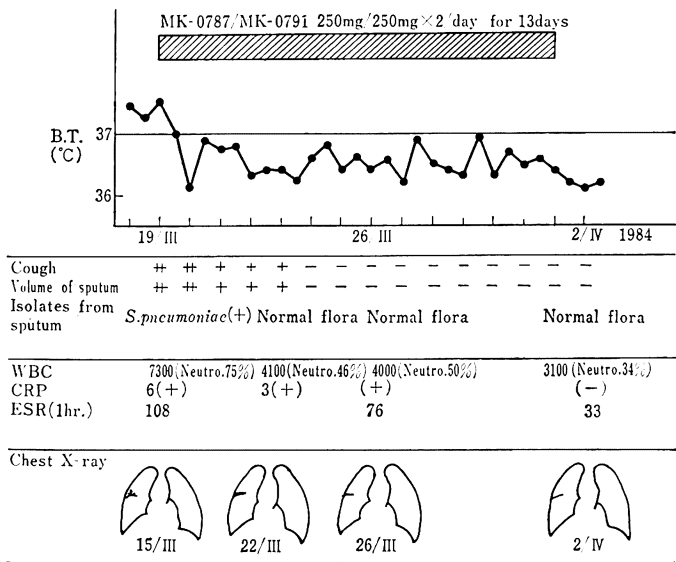
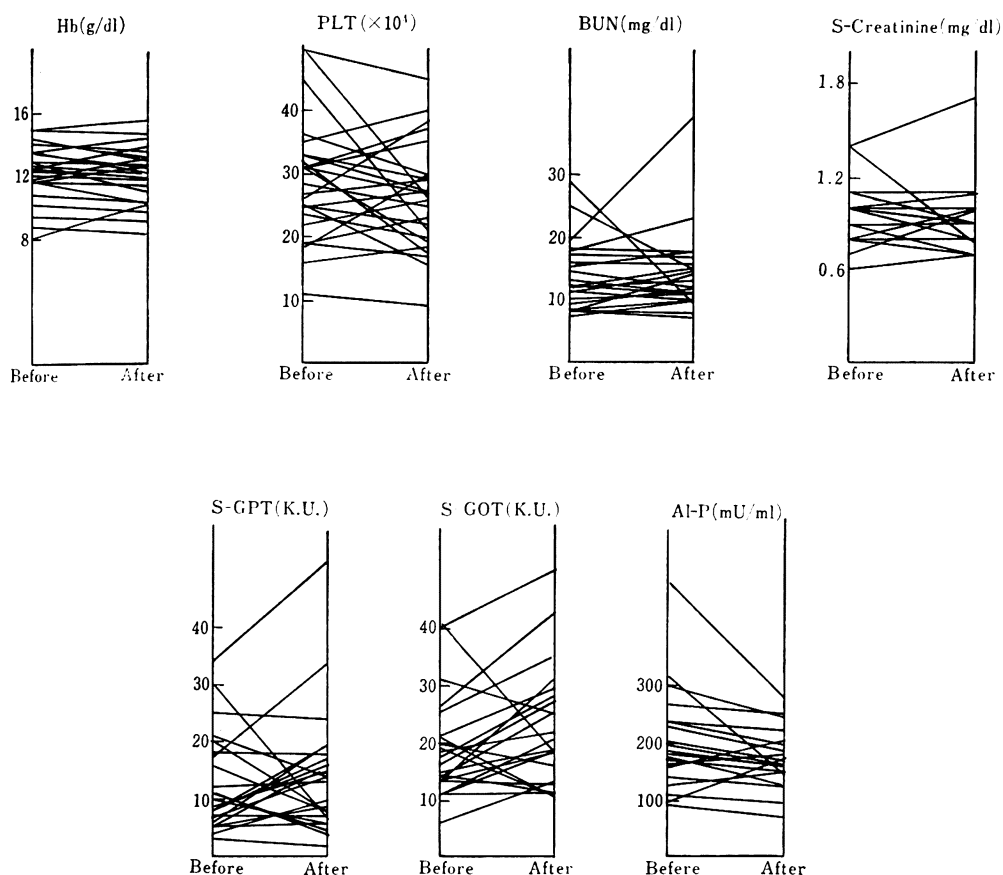


Fig. 26 Laboratory data before and after administration of MK-0787/MK-0791



と考えられる。しかしながら、dehydropeptidase-I の生理作用そのものが明確でない現在、MK-0791 の生体に及ぼす影響については慎重な検討が必要と思われる。

MK-0787 の抗菌力については、臨床材料から分離された 17 菌種 674 株について MIC 値の測定を行った。本剤は、対照とした CEZ, CTM, CZX, LMOX, PIPC と比較して、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対しては明らかに優れた抗菌力を示し、*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対しても、MIC 値のピークは CZX や LMOX よりはやや高いものの、MIC₈₀ では最も低い値を示した。

慢性気道感染症患者 2 例に本剤 500 mg/500 mg ~ 1,000 mg/1,000 mg を 30 分 ~ 1 時間で点滴静注した場合の血中および喀痰内移行濃度を検討した。最高血中濃度は点滴終了時にみられ、MK-0787 は 20.2 ~ 42.2 μg/ml, MK-0791 は 32.4 ~ 53.2 μg/ml であった。一方、MK-0787 の喀痰中濃度の最高値は 1.6 ~ 2.7 μg/ml の

値を示し、最高血中濃度に対する比率は、500 mg 投与例では 7.9%, 1,000 mg 投与例では 6.4% と、セフェム系抗生物質の場合の 0.3 ~ 3.5%⁶⁾ に比較して高いものであった。

臨床的には、26 例の呼吸器感染症を対象として本剤の治療効果について検討を行ったが、1 例の判定不能例を除く 25 例中 20 例が有効以上で、有効率は 80% と優れた成績であった。疾患別有効率をみると、肺炎、肺化膿症などの肺実質感染症では、11 例中 9 例 (81.8%) が、慢性下気道感染症の急性増悪では、12 例中 9 例 (75%) が有効以上となり、肺実質感染症に対する有効率の方が高かった。このことは、通常、急性肺炎の起炎菌としては、immunocompromised host を除けば、依然として球菌の関与するものが多く、本剤のグラム陽性球菌に対する優れた抗菌力を反映したものと思われる。

細菌学的には、菌が検出され同定が可能であった 23 株中 17 株が消失、1 株が減少、5 株が存続し、菌消失

率は 73.9% であった。分離菌別には、球菌では、*S. aureus* が 1 株、*S. pneumoniae* が 3 株分離され、全株が除菌された。一方、グラム陰性桿菌では、*H. influenzae* の 5 株、*K. aerogenes* の 2 株、*K. ozaenae* および *S. marcescens* の各 1 株がすべて除菌されたが、*E. coli* は 2 株中 1 株が消失し、1 株は減少にとどまり、最も多く分離された *P. aeruginosa* は、8 株中 3 株のみが除菌され、5 株は存続した。これらの *P. aeruginosa* が除菌されなかった 5 例中、1 例（症例 19）は *S. pneumoniae* との、他の 1 例（症例 6）は *S. pneumoniae*、*K. aerogenes* との複数菌感染例で、いずれも *P. aeruginosa* 以外の菌は除菌され、臨床的には有効であった。残りの 3 例（症例 1, 2, 24）では、*P. aeruginosa* のみが分離されており、臨床的には 1 例のみが有効で他の 2 例はやや有効であった。

副作用としては、悪心・嘔吐が 1 例に、GOT, GPT, BUN, クレアチニン値などの軽度上昇が 6 件 4 例に発現したが、重篤と思われるものはなかった。しかし、嘔吐がみられた症例は投薬を中止され、処置を必要としており、このような悪心・嘔吐が本剤に起因する中枢性障害によることも考えられ、今後、さらに注意深い観察が必要と思われた。

以上述べたごとく、MK-0787/MK-0791 は、従来の β -ラクタム系抗生物質に類をみない幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有しており、呼吸器感染症を

はじめとする細菌感染症の治療に優れた臨床効果が期待されるものと考えられた。

文 献

- 1) MK-0787/MK-0791 概要。日本メルク薬株式会社、鳥居薬品株式会社、1982
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, B. BJORNEGARD, L. A. BURMAN, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP, M. A. P. MEISINGER & J. G. SUNDELOF: 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
- 4) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 5) MUYTJENS, H. L. & J. R. REPE: Comparative activities of 13 beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 925~934, 1982
- 6) 鈴山洋司, 斉藤 厚: セフェム系抗生物質による難治性呼吸器感染症の治療。 *カレントセラピー* 2: 80~88, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/ CILASTATIN SODIUM

YOJI SUZUYAMA, MASAO NAGASAWA, HIRONOBU KOGA, KENJI MORI,
YOSHITERU SHIGENO, KEIZO YAMAGUCHI, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

TETSUO MAITA and GENJI MATSUDA
Department of Biochemistry, Nagasaki University School of Medicine

MITSUO KAKU and KAZUYUKI SUGAWARA
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

TOSHIRO ODA, HIROSUKE OHTA, ISAO NAKAMURA
Department of Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Central Hospital

KOICHI WATANABE, HIROMARU IWASAKI and TSUNEO TSUTSUMI
Nagasaki Municipal Medical Center

TAKASHIGE MIYAZAKI
Department of Internal Medicine, Hokusho Central Hospital

TOSHIYUKI OYE
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Higashisaga Hospital

Laboratory and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium, a novel antibiotic which combine a carbapenem antibiotic, MK-0787 and a dehydropeptidase-1 inhibitor, MK-0791 were performed and the results were as follows.

1) Effect of MK-0791 on urinary amino acids in five patients with respiratory tract infections. Urinary amino acid analyses showed neither an ambiguous peptide nor recognizable change in amino grams before and after administration of MK-0787/MK-0791 for a week.

2) Antibacterial activity

The *in vitro* activity of MK-0787 was determined against 674 clinical isolates including 17 different species and compared with those of cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX) and piperacillin (PIPC). MK-0787 was significantly more active than the reference antibiotics against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *A. calcoaceticus*. MK-0787 also had the lowest 80% MICs among the antibiotics tested against *E. aerogenes*, *E. cloacae* and *C. freundii*, although the peak of MIC of MK-0787 was higher than those of CZX and LMOX.

3) Plasma and sputum levels of MK-0787/MK-0791 in patients with chronic respiratory tract infections.

The concentrations of MK-0787/MK-0791 in the plasma and sputum were determined in two patients after intravenous drip infusion at the dose of 500 mg/500 mg or 1000 mg/1000 mg. Peak plasma levels ranged from 20.2 to 42.2 $\mu\text{g/ml}$ for MK-0787 and 32.4 to 53.2 $\mu\text{g/ml}$ for MK-0791 at the termination of infusion. Peak sputum levels of MK-0787 ranged from 1.6 to 2.7 $\mu\text{g/ml}$.

4) Clinical results

The clinical response to MK-0787/MK-0791 in a total of 26 patients with respiratory tract infections was excellent in 5 cases, good in 15, fair in 4, poor in 1 and unassessable in 1, with an efficacy rate of 80%. Five patients showed the following adverse reactions: nausea and vomiting in one, minimal elevation of S-GPT in 2, elevation of S-GOT and BUN in 1 and elevation of BUN and creatinine in 1. However, none of these was serious.