

注射用抗生物質 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の
ヒト前立腺液への移行と複雑性尿路感染症に対する臨床的評価

鈴木 恵三・玉井 秀亀

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・藤田 民夫・小川 忠

平林 聡・柳岡 正範・石黒 幸一

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

置 塩 則 彦

静岡赤十字病院泌尿器科

長久保 一朗・青木 清一

立川共済病院泌尿器科

平 野 功

日野市立総合病院泌尿器科

浅野 晴好

愛知県済生会病院泌尿器科

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) のヒト前立腺液への移行と 51 例の慢性複雑性尿路感染症と 1 例の急性副睾丸炎を対象に治療成績を検討した。

1) 前立腺液への移行：本剤を 500 mg/500 mg 投与 1 時間後の前立腺液内濃度は平均 0.22 µg/ml (n=5) で、血中との比は 1.6% であった。

2) 臨床成績：慢性複雑性尿路感染症には 1 日 500 mg/500 mg～1,500 mg/1,500 mg (分 1～分 3) でおおむね 5 日間投与した。UTI 薬効評価基準で評価し得た例は 37 例で、このうち 28 例が有効 (著効 7 例, 有効 21 例) で、有効率 76% を得た。UTI に対する 50 例の主治医判定では、有効以上の評価が 38 例で、有効率 76% であった。病態群別では、単独感染群 80%、複数菌感染群 73% で大きな差をみなかった。細菌学的効果は 31 種 94 株のうち、80 株が消失し、除菌率 85% を得た。効果が劣った菌種は *S. epidermidis*, *S. faecium*, *P. aeruginosa* の 3 菌種で、他の 28 菌種には 100% またはそれに近い効果を認めた。投与後出現菌は、GPC と *Candida* が多く計 23 株を検出した。1 例の急性副睾丸炎には著効をみた。

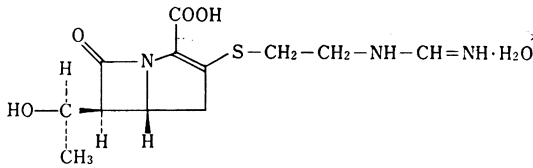
3) 安全性：自覚的副作用は 1 例 (65 歳, 女性) に認められた。症状は、嘔吐で、この例では投与を中止した。中止後 1 時間以内に正常に復した (発現頻度, 2%)。臨検値では、S-GOT 上昇をみたものが 1 例 (発現頻度, 2%) あったが、中止後 1 週で正常に復した。

4) まとめ：MK-0787/MK-0791 は、*in vitro* の効果を反映して、ほとんどの菌種に強い抗菌活性を示し、これにより難治性要因の多い慢性複雑性尿路感染症に優れた臨床成績を得た。安全性にも特記すべきことがなく、総合的に有用性の高い抗菌剤であると考えられた。

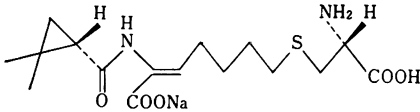
Imipenem(MK-0787)/Cilastatin sodium(MK-0791) は、近年米國メルク社研究所において、開発された新しい carbapenem 系抗生物質である。本剤は imipenem と cilastatin を 1:1 に配合したものであるが、抗菌活性を示すものは imipenem であり、cilastatin は抗菌活性を示さない。これは imipenem が腎尿細管上皮の管

腔表面に存在する renal dipeptidase によって代謝されることを阻害するために、配合されたものである。それぞれの構造式は Fig. 1 に示した。このうち抗菌活性をもつ imipenem は、既存のいずれの抗菌剤にも類似しないユニークな構造式をもっており、その特長も、従来の抗菌剤にはない広い抗菌スペクトラムと、強い抗菌力に

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787



Chemical structure of MK-0791

Molecular formula: C₁₆H₂₅N₂O₅SNa

Molecular weight: 380.43

あるといわれている (Fig. 1)。

われわれは、日本メルク葯有(株)と鳥居葯品(株)によって導入された本剤を用いてヒト前立腺液への濃度移行を測定した。臨床的には慢性複雑性尿路感染症の治療に供し、有効性と有用性について検討を行なった。以下その成績について報告する。

I. 対象と方法

1. 前立腺液への濃度移行

慢性前立腺炎の鎮静期にある患者5名に imipenem/cilastatin (500 mg/500 mg) を15分で点滴静注した後、血漿と前立腺液を前立腺マッサージにより採取して濃度を測定した。濃度測定方法は、検体を直ちに0.05 M MOPS buffer (pH 7.0) にて希釈した後、検定菌として *B. subtilis* ATCC 12432 を用いた bioassay 法によった。測定下限界の濃度は0.005 μg/ml である。

2. 臨床的検討

1) 対象: 症例数は合計52例である。年齢構成、性別は Table 1 に示したとおりで、男女比は7対3である。70歳以上の高齢者は28例で全体の54%を占め

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

Age (y.o.)	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
~29	1 (2)	1	0
30~39	4 (8)	1	3
40~49	2 (4)	1	1
50~59	4 (8)	3	1
60~69	13 (25)	7	6
70~79	17 (33)	13	4
80~90	11 (21)	10	1
Total	52	36	16

Max. Age: 87, Min. Age: 19

Table 2 Administration of MK-0787/MK-0791 daily dose

Route	Daily dose (g×time/day)	No. of cases(%)
I.V.D.	0.25×2	5 (10)
	0.5×1	6 (12)
	0.5×2	37 (71)
	0.5×3	1 (2)
	0.25×2→0.5×2	2 (4)
	0.5×2→0.25×2	1 (2)
Total		52

た。対象疾患は慢性複雑性尿路感染症51例と性器感染症(急性副睾丸炎)1例の計52例である。

2) 投与量, 投与日数, 投与方法 (Table 2): 1日投与量は imipenem として示した。500 mg~1,500 mg を分1~分3で与えた。投与日数は UTI 薬効評価基準に合致させる目的のため、5日間がおおむねである。投与方法は全て点滴静注 (I. V. D.) によった。投与直前に imipenem と cilastatin を生食100 ml にて混合し、これをピギーバイアルとして用い約15~60分かけて投与した。

Table 3 Diffusion into human prostatic fluids of MK-0787/MK-0791 (500mg/500mg I.V.D. 15min) after 1hr

Case	Plasma (μg/ml)	PF (μg/ml)	PF/Plasma (%)
1	10.08	0.46	0.046 (4.6)
2	18.84	0.12	0.006 (0.6)
3	16.28	0.04	0.002 (0.2)
4	13.89	0.14	0.010 (1.0)
5	8.87	0.36	0.041 (4.1)
Average	13.59	0.22	0.016 (1.6)

PF: Prostatic fluid Lowest assay limit: 0.005 μg/ml

Table 4-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks					
						Dose (g × day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.							
1	83	M	C.C.C.	+ Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	##	S. marcescens	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	None						
			B.P.H.																			
2	67	F	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	##	E. agglomerans	10 ⁷	0.1	Poor	Good	None						
			Alcaligenes sp.															0.2				
			M. morgani															0.78				
3	74	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	2.5	-	##	S. marcescens	10 ⁷	3.13	Moderate	Good	None						
																		B.P.H.	0.25 × 2	2.5	3.13	
																		C.C.C.	-	+	E. coli	0.1
4	78	M	C.C.C.	+ Bladder	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	##	S. marcescens	10 ⁷	Moderate	Good	None							
																	B.P.H.	0.25 × 2	2.5	3.13		
5	83	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 1	I.V.D.	5	-	##	Candida sp.	<10 ³	0.39	Moderate	Good	None						
																		B.P.H.				
																		C.C.C.	+	S. aureus	0.05	
																		C.C.C.	-	+	S. warneri	1.56
A. odrans	0.39																					
6	86	M	C.C.C.	-	G-4	0.25 × 2	I.V.D.	5	##	S. marcescens	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	None							
																	Bladder tumor	+	Candida sp.	10 ²		
																	C.C.P.	-	+	S. marcescens	10 ⁷	
7	86	F	C.C.P.	+ Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	-	-	-	Excellent	Excellent	None							
																	Left renal stone	-	-	-		

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

V.U.R. : Vesico ureteral reflux

* Before treatment

* After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 4-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g × day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
8	73	F	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	#	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	Moderate	Excellent	None		
			Bladder tumor														
9	84	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	##	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. rettgeri</i> <i>M. morganii</i> <i>F. odoratum</i>	10 ⁴	0.2	Moderate	Good	None	S-GOT 29→202
			B.P.H.									0.2					
			C.C.P.									6.25					
10	34	F	C.C.P.	-	G-3	0.5 × 1	I.V.D.	5	-	±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.1	Moderate	Good	None	
			V.U.R.									<10 ³	1.56				
11	63	F	C.C.C.	-	G-6	0.5 × 1	I.V.D.	5	-	##	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. diversus</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.1	Poor	Poor	None	
			Bladder tumor									0.1					
			C.C.P.									1.56					
12	19	M	C.C.P.	-	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5	#	##	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁷	0.39	Moderate	Good	None	
			V.U.R.									3.13					
13	83	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 1	I.V.D.	5	-	#	<i>E. faecalis</i> <i>M. morganii</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	None	
			B.P.H.									3.13					
14	72	F	C.C.C.	-	G-6	0.5 × 1	I.V.D.	5	+	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	Poor	Poor	None	
			Urethral caruncle									0.39					
			C.C.P.									1.56					
15	64	F	C.C.P.	+ Ureter	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	##	<i>Ataigenes</i> sp. <i>Candida</i> sp.	10 ⁶		Moderate	Good	None	
			Ureterocutaneousostomy									10 ⁷					

Table 4-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks	
			Underlying condition				Dose (g×day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.			
16	60	M	C.C.C.		-	G-4	0.5×2	I.V.D.	5/5	/	#	<i>E. coli</i>	>10 ⁶		Moderate	Good	None		
			B.P.H.								+	-	-						
17	87	M	C.C.C.		+	G-1	0.5×2	I.V.D.	5	/	#	<i>E. faecalis</i>	>10 ⁵		Moderate	Good	None		
			B.P.H.		Urethra						-	<i>C. albicans</i>	10 ⁴						
18	75	F	C.C.P.		+	G-1	0.5×2	I.V.D.	5	/	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Poor	Fair	None		
			Ureterocutaneousostomy		Ureter						#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴						
19	76	M	C.C.P.		+	G-1	0.25×2	I.V.D.	2	/	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.78	Poor	Fair	None		
			Prostatic cancer		Ureter		0.5×2		12		#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	0.78					
20	85	M	C.C.C.		+	G-5	0.5×2	I.V.D.	5	/	±	<i>P. putida</i>	10 ⁷	0.78	Poor	Good	None		
			B.P.H.		Urethra						±	<i>Enterococcus</i>							
												<i>C. freundii</i>		0.20					
												<i>C. albicans</i>	10 ⁶						
21	76	M	C.C.C.		+	G-5	0.5×2	I.V.D.	5	/	#	<i>Serratia</i> sp.	10 ⁷		Moderate	Good	None		
			Cystostomy		Bladder						+	<i>Enterococcus</i>							
22	57	M	C.C.P.		-	G-3	0.25×2	I.V.D.	5/1	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	None		
			B.P.H.							+	-	<i>S. aureus</i>	<10 ³						
23	45	M	C.C.P.		-	G-3	0.5×2	I.V.D.	5/2	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	None		
			B.P.H.							-	-	<i>S. aureus</i>	<10 ³						
24	70	M	C.C.P.		+	G-5	0.25×2	I.V.D.	5/1	-	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴		Excellent	Good	None		
			B.P.H.		Urethra					-	-	<i>Lactobacillus</i>							
										-	-	-	-						
25	46	F	C.C.C.		-	G-4	0.5×2	I.V.D.	5	/	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Moderate	Good	None		
			Bladder stone							/	#	-	-						

Table 4-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g × day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
26	59	F	C.C.P.	+ Kidney	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	/	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷ 0.2 1.56	Moderate	Good	None		
			Rectum cancer														Y.L.O. <i>S. faecium</i>
27	68	F	C.C.C.	-	G-4	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	None		
			Neurogenic bladder														-
28	30	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	/	#	<i>S. faecium</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁷ 0.78	Poor	Good	None		
			Ureteral stricture														<i>S. faecium</i> <i>S. marcescens</i>
29	75	M	C.C.C.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	/	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	1.56 >10 ⁷ 0.2	Moderate	Good	None		
			B.P.H.														-
30	80	M	C.C.P.	+ Ureter	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	/	±	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.56 0.1 1.56	Poor	Good	None		
			Bladder tumor														<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>
31	57	M	C.C.C.	-	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5	/	#	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Excellent	None		
			Neurogenic bladder														-
32	75	M	C.C.P.	+ Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5 1	/	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁷ <10 ³	Moderate	Good	None		
			Neurogenic bladder														-

Table 4-5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying condition				Dose (g × day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
33	69	F	C.C.P.		—	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5	—	#	<i>C. freundii</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.2 0.78	Moderate	Good	None	
			Left ureter stone															
34	87	M	C.C.P.		+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	—	###	<i>A. anitratus</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁷	0.2 1.56	Moderate	Good	None	
			B.P.H.															
35	34	F	C.C.P.		—	G-3	0.5 × 1	I.V.D.	5	—	###	<i>S. faecium</i> <i>S. faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Fair	None	
			Right renal stone															
36	78	M	C.C.C.		+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	—	###	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13 0.1 3.13	Excellent	Excellent	None	
			B.P.H.															
37	70	M	C.C.C.		—	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5	—		<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.05 3.13	Excellent	Good	None	
			Bladder tumor															
38	72	M	C.C.P.		—	G-3	0.5 × 2	I.V.D.	5	#	#	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	>10 ⁶ <10 ³		N.E.	Good	None	
			B.P.H.															
39	71	M	C.C.C.		+ Urethra	G-5	0.25 × 2	I.V.D.	5	—	—	<i>M. morganii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶		N.E.	Good	None	
			B.P.H.															
40	65	F	C.C.P.		+ Urethra	G-5	0.5 × 3	I.V.D.	2	—	###	G.P.C. N.D.	<10 ³		N.E.	N.E.	Vomiting ###	Drug discontinued
			Renal stone															
41	57	M	C.C.P.		+ Kidney	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	6	—	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> Y.L.O.	10 ⁶ 10 ⁵		N.E.	Good	None	No indication on isolate
			Ureteral stricture															

N.E.: Not evaluated

Table 4.6 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g × day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
42	38	F	C.C.P. V.U.R.	+ Urethra		0.5 × 2	I.V.D.	14	#	-	-**	-**	N.E.	Good	None		
43	69	M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5	##**	+	-	-	N.E.	Good	None	No indication on isolate	
44	79	M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra		0.5 × 2	I.V.D.	5	##	-	-	-	N.E.	Poor	None		
45	69	M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra		0.5 × 2	I.V.D.	5	+	-	-	-	N.E.	Fair	None		
46	79	M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.D.	5	#	-	-	10 ⁷	N.E.	Good	None		
47	83	M	C.C.C. Prostatic cancer	+ Urethra	G-1	0.25 × 2 0.5 × 2	I.V.D.	4 3	##**	-	-	10 ⁵	N.E.	Fair	None		
48	73	F	C.C.C. Bladder tumor	+ Urethra	G-5	0.25 × 2	I.V.D.	5	##	+	-	10 ⁵	N.E.	Fair	None		
49	62	M	C.C.C. Urethral stricture	-	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	-	-	10 ⁷	N.E.	Fair	None		
50	60	M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.D.	5	-	-	-	10 ³	N.E.	Poor	None		
51	62	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	0.5 × 2	I.V.D.	5 1	##	-	-	10 ³	N.E.	Fair	None		

Table 5 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	5	12	24 (65%)
Decreased	0	0	1	1 (3%)
Replaced	2	1	3	6 (16%)
Unchanged	1	0	5	6 (16%)
Efficacy on Pyuria	10 (27%)	6 (16%)	21 (57%)	Case total 37
<input type="checkbox"/> Excellent	7 (19%)		Overall effectiveness rate 28/37 (76%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	21 (57%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	9 (24%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (19%)	1	4	2	71%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	4 (11%)	2	1	1	75%
	4th group (Lower UTI)	4 (11%)	1	3		100%
	Sub total	15 (41%)	4	8	3	80%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	16 (43%)	2	10	4	75%
	6th group (No catheter indwelt)	6 (16%)	1	3	2	67%
	Sub total	22 (60%)	3	13	6	73%
Total		37 (100%)	7	21	9	76%

3) 効果判定：UTI 薬効評価基準¹⁾に合致する例はこれにより効果判定を行なった。主治医による判定は全例について行なった。

II. 成績

1. 前立腺液への濃度移行 (Table 3)

血中濃度は 8.87~18.84 $\mu\text{g/ml}$ で平均 (n=5) は 13.59 $\mu\text{g/ml}$ であった。前立腺液中の濃度範囲は 0.04~0.46 $\mu\text{g/ml}$ で平均 (n=5) は 0.22 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度と前立腺液濃度との比の平均は 0.016 となり、血中濃度の 1.6% が前立腺液へ移行している結果を示し

た。

2. 臨床

1) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 4)

UTI 薬効評価基準に合致した例は 37 例で、これから逸脱した例は 14 例であった。したがって 37 例はこの基準により薬効評価を行なった。この基準から逸脱した例を含めて合計 51 例を主治医判定の対象とした。

UTI 薬効評価基準による総合成績は Table 5 に示した。37 例中、著効 7 例、有効 21 例で、有効以上が 28 例となり、有効率は 76% であった。個々の指標でみる

Table 7 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
Gram(+)	<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	
	<i>S. epidermidis</i>	3	1 (33%)	2
	<i>S. warneri</i>	1	1 (100%)	
	<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
	<i>E. faecalis</i>	11	8 (73%)	3
	<i>S. faecium</i>	2	0 (0%)	2
	<i>Enterococcus</i>	4	3 (75%)	1
	<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1 (100%)	
	Sub total	25	17 (68%)	8(32%)
	Gram(-)	<i>E. coli</i>	12	12 (100%)
<i>C. diversus</i>		1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>		6	6 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>		4	4 (100%)	
<i>E. agglomerans</i>		1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>		1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>		3	3 (100%)	
<i>M. morgani</i>		5	5 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>		2	2 (100%)	
<i>P. reitgeri</i>		2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>		2	2 (100%)	
<i>S. marcescens</i>		9	8 (89%)	1
<i>Serratia</i> sp.		1	1 (100%)	
<i>F. odoratum</i>		1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>		9	4 (44%)	5
<i>P. diminuta</i>		1	1 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>		2	2 (100%)	
<i>P. putida</i>		1	1 (100%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.		1	1 (100%)	
<i>A. anitratus</i>		1	1 (100%)	
<i>A. faecalis</i>		1	1 (100%)	
<i>A. odrans</i>		1	1 (100%)	
<i>Alcaligenes</i> sp.		2	2 (100%)	
Sub total		69	63 (91%)	6(9%)
Gram(+) + Gram(-)		94	80 (85%)	14(15%)
Fungi	<i>C. albicans</i>	2	0	2
	<i>Candida</i> sp.	1	1	
	Sub total	3	1	2
Total		97	81	16

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in MK-0787/MK-0791 treatment

	Isolates	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	≤ 12.5	Not done	Total
Gram(+)	<i>S. aureus</i>	1/1								1/1	2/2
	<i>S. epidermidis</i>	1/1								0/2	1/3
	<i>S. warneri</i>					1/1					1/1
	<i>S. agalactiae</i>									1/1	1/1
	<i>E. faecalis</i>				1/1	3/5	1/1			3/4	8/11
	<i>S. faecium</i>								0/1	0/1	0/2
	<i>Enterococcus</i>									3/4	3/4
	<i>Lactobacillus</i> sp.									1/1	1/1
	Sub total	1/1			1/1	4/6	1/1		0/1	9/14	17/25
Gram(-)	<i>E. coli</i>	4/4								8/8	12/12
	<i>C. diversus</i>					1/1					1/1
	<i>C. freundii</i>		2/2	3/3						1/1	6/6
	<i>E. aerogenes</i>		1/1	2/2						1/1	4/4
	<i>E. agglomerans</i>	1/1									1/1
	<i>E. cloacae</i>		1/1								1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	3/3									3/3
	<i>M. morgani</i>				1/1	1/1	2/2			1/1	5/5
	<i>P. mirabilis</i>				1/1					1/1	2/2
	<i>P. rettigeri</i>		1/1		1/1						2/2
	<i>P. vulgaris</i>						1/1			1/1	2/2
	<i>S. marcescens</i>				1/2	2/2	3/3			2/2	8/9
	<i>Serratia</i> sp.									1/1	1/1
	<i>F. odoratum</i>							1/1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>				0/1	1/2	1/1			2/5	4/9
	<i>P. diminuta</i>						1/1				1/1
	<i>P. maltophilia</i>									2/2	2/2
	<i>P. putida</i>				1/1						1/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.		1/1								1/1
	<i>A. anitratus</i>		1/1								1/1
	<i>A. faecalis</i>		1/1								1/1
	<i>A. odrans</i>			1/1							1/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.		1/1							1/1	2/2
Sub total	8/8	9/9	6/6	5/7	5/6	8/8	1/1		21/24	63/69	
Total	10/10	9/9	6/6	6/8	9/12	9/9	1/1	0/1	30/38	80/94	

と膿尿に対する効果は正常化 10 例, 減少 6 例で有効率は 43% である。細菌尿に対する効果は消失 24 例, 減少 1 例, 菌交代 6 例, 不変 6 例で, 減少以上の有効率は 68%, 菌交代までを含めると 84% であった。

Table 6 は病態群別の効果を示したものである。単独菌感染例は 15 例で総合成績は 80% の有効率であった。複数菌感染例は 22 例で, 有効率は 73% で, 両群にはほとんど差を認めなかった。個々の群別でみると G-3, G-4 のカテーテル非留置の単独菌感染群がそれぞれ 75%, 100% の成績であった。複数菌群の G-6 では 67% とやや有効率が低下した。カテーテル留置群の G-1, G-5 ではそれぞれ 71%, 75% とむしろ複数菌感染群の有効率が単独菌感染のそれを上回った。

Table 7 は細菌学的効果を示したものである。グラム陽性菌 8 菌種 25 株, グラム陰性菌 23 菌種 69 株と *Candida* 3 株の計 97 株が治療前に分離された。総合的にみるとグラム陽性菌は 25 株中 17 株, 68% が消失した。グラム陰性菌では 69 株中 63 株, 91% が消失し, グラム陽性菌とグラム陰性菌の合計では 94 株中 80 株, 85% が消失した。グラム陽性菌の主な菌種についてみると, *E. faecalis* は 11 株中 8 株, 73%, *S. aureus* 2 株はいずれも消失した。しかし *S. faecium* 2 株はいずれも存続した。グラム陰性菌では, *E. coli* 12 株, *C. freundii* 6 株, *E. aerogenes* 4 株, *E. cloacae* 1 株, *K. pneumoniae* 3 株, *M. morgani* 5 株, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Alkaligenes* sp. それぞれ 2 株など全てが除菌された。*S. marcescens* には 9 株中 8 株, 89% が消失した。*P.*

aeruginosa にはやや効果が劣り 9 株中 4 株, 44% の除菌率であった。その他に *P. maltophilia* 2 株にはいずれも効果を認め, 消失した。Table 8 は MIC と細菌学的効果をみたものである。いずれの菌種, 菌株に対しても MIC は低く, 感受性の劣った *S. faecium* 1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *F. odoratum* 1 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で, その他の菌種, 菌株に対しては 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。

Table 9 は投与後出現菌を示したものである。12 種 23 株が分離されたが, このうち *S. aureus* をはじめとする GPC が 6 種 10 株で, 43% と *Candida* 類が 3 種 10 株, 43% とそれぞれが大半を占めた。

Table 10 は 7 例について, 治療後の経過をみたものである。これらはいずれも治療終了時に有効以上の成績を示したものであるが, 中止後 2~9 日の間に再発をみた例は 6 例であった。その多くは再燃とみられるが, 1 例(症例 5)では治療前とまったく違う 3 菌種を検出した。なおこれらの症例は, 5 例が, カテーテル留置症例で 2 例はカテーテルフリーの症例である。

2) 性器感染症 (Table 11)

急性副睾丸炎 1 例であるが, 本剤を 1 日 0.5g (MK-0787 として) を 2 回 5 日間投与し, 副睾丸の疼痛, 腫脹, 発熱らのいずれの症状も消失し, 著効と判定した。

3) 主治医による総合効果判定 (Table 12)

被検対象 52 例についての効果をまとめると著効 8 例, 有効 31 例, やや有効 8 例, 無効 4 例, 不明 1 例となり, 有効以上の成績は 39 例で, 総合有効率は 76% であった。

3. 安全性

本剤による自覚的副作用は 52 例中 1 例(発現頻度 2%) に認めた (Table 13)。症例は 65 歳女性で, 腎結石術後より本剤を投与したところ, 3~4 分後から嘔気を訴え, その後胃内容を嘔吐した。症状は点滴終了後 20~30 分程度で消失したので, 再びその後 2 回の投与を行った。しかし前回とはほぼ同様の症状を認めたため, 以後の投与を中止した。処置は特に行わずに, いずれも投与終了後 1 時間以内に症状は消失した。

臨床検査値では GOT 上昇例 (GOT 29→202) が 1 例認められた以外, 本剤によると思われる異常を認めなかった。この例では投与中止後 9 日目に正常に復した (Table 14, Table 15)。

III. 考 察

Imipenem のヒト前立腺液への移行は 500 mg 投与 1 時間で, 平均濃度 0.22 $\mu\text{g/ml}$, 血清濃度との対比で 1.6% を得た。この移行レベルは, これまでにわれわれが β -lactam 剤について測定してきた成績と比較すると, 中等

Table 9 Strains* appearing after MK-0787/MK-0791 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	3 (13%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (13%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 (4%)
<i>S. faecium</i>	1 (4%)
<i>Enterococcus</i>	1 (4%)
G.P.C.	1 (4%)
<i>Corynebacterium</i>	1 (4%)
<i>E. coli</i>	1 (4%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (4%)
<i>C. albicans</i>	3 (13%)
<i>Candida</i> sp.	5 (22%)
Y.L.O.	2 (9%)
Total	23 (100%)

* Regardless of bacterial count

Table 10 Bacteriological follow up of excellent or moderate cases treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	UTI group	Before treatment				After treatment				Follow up							
		Species	Count	MIC	Species	Count	MIC	Days drug off	Species	Count	MIC	Days drug off	Species	Count	MIC		
1	G-1	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	1.56	(-)	-	-	-4	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	1.56	.					
3	G-5	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	3.13	(-)	-	-2	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	3.13	-6	-	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	6.25		
		<i>P. vulgaris</i>		3.13													
		<i>S. marcescens</i>		3.13													
		<i>C. freundii</i>		0.39													
4	G-5	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	<i>Candida</i>	<10 ³	-6	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.78	-	-	<i>S. marcescens</i>				
		<i>S. marcescens</i>		0.39													
		<i>C. freundii</i>		0.39													
		<i>E. aerogenes</i>		0.39													
5	G-5	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.05	(-)	-	-9	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	-	-	-	<i>Alcaligenes</i> sp.				
		<i>S. warneri</i>		1.56													
		<i>A. odans</i>		0.39													
		<i>P. diminuta</i>		3.12													
6	G-4	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	1.56	<i>Candida</i>	10 ²	-5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.78							
9	G-5	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁴	0.2	(-)	-	-3	<i>P. rettgeri</i>	-	-	-	-	-				
		<i>P. rettgeri</i>		0.2													
		<i>M. morgani</i>		1.56													
		<i>F. odoratum</i>		6.25													
10	G-3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	<i>S. aureus</i>	<10 ³	-6	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	1.56							
					<i>S. epidermidis</i>					0.1							

Table 11 Clinical summary of epididymitis case treated with MK-0787/MK-0791

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment			Symptoms	Evaluation by doctor in charge	Side effect	Remarks
			Underlying condition		Dose (g×day)	Route	Duration (days)				
52	68	M	Acute epididymitis		0.5×2	I.V.D.	5	卅	Excellent	None	
			B.P.H.					—			

Table 12 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 by the investigators judgement

	Total No.	Excellent (%)	Good (%)	Fair (%)	Poor (%)	Unknown	Clinical effectiveness rate (%)
Complicated UTI	51	7 (14)	31 (62)	8 (16)	4 (8)	1*	38/50 (76)
Acute epididymitis	1	1 (100)					1/1 (100)
Total	52	8 (16)	31 (61)	8 (16)	4 (8)	1*	39/51 (76)

* Drug was discontinued on account of side effects.

Table 13 Side effects

Case No.	Side effect	Days appeared on	Severity	Action taken
40	M.I.	Vomiting	after 3~5 minutes	卅 Drug discontinued

度に位置するものと思われる^{2),3)}。前立腺液内濃度と分離菌種の MIC とを対比させると、GPC では *S. aureus*, *S. epidermidis* らが、また GNB では *E. coli*, *K. pneumoniae* らの多くは、MIC 値を上回る濃度を示したので有用なことが期待できる。これに比べて *E. faecalis* や *P. aeruginosa* は MIC 値がやや高く、前立腺液内濃度を下回る傾向が伺える。したがってこれらに起因する前立腺炎には、投与量を増加するなどの対応が必要であろう。もっとも実際にはこうした対象に、臨床試験を行ない、有用性を確認する必要がある。

慢性複雑性尿路感染症の成績についてみると、UTI 薬効評価基準で 76%、主治医判定で 76% と、この種の対象に対する成績としては、かなり高い有効率を得た。一般に薬剤の有効性を評価する時に、直ちに有効率の高低のみで断定することは容易にできない。それは薬剤の性格によって、対象の選択が主治医によって相応になされるからである。今回対象とした慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患、起炎菌らについてみると、重症なものも多く含まれ、細菌の種類だけでも 31 種、その内容も *P.*

aeruginosa をはじめとして *Enterobacter*, Indole positive *Proteus*, NF-GNR といった難治性のもが多かった。感染タイプでは、3 種以上の複数菌感染症 (*Candida* を含む例は除く) が 13 例、25% 含まれていた。こうした難治性要因を多くもった症例を多く対象に選んだ理由は、既に本剤が *in vitro* で優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトラムを示したことに基づく⁴⁾。成績もこれを反映して、病態群別に差がなくどの感染群にも平均して高い有効率を得たものと考えてよい。細菌学的効果のみでみると 31 種 94 株のうち 80 株 85% という高い除菌率を示し、効果が劣った菌種が、*S. epidermidis* (1/3, 33%), *S. faecium* (0/2, 0%), *P. aeruginosa* (4/9, 44%) で、この他 29 種にはほとんど 100% またはそれに近い除菌率を示し、*in vitro* の強い抗菌活性が臨床でも確認された成績である。なお本剤は *P. maltophilia* には抗菌活性が劣るといわれているが⁵⁾、われわれの成績では 2 株いずれも消失した。

臨床成績を更に解析してみると、有効以上の成績が 28 例であるが、著効は 7 例、有効 21 例で、著効率が

Table 14-1 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^3/mm^3$)		S-GOT (U)		S-CPT (KAU)		AI-P (U)		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	B	A
1	371	371	13.1	13.2	40.5	40.0	7,700	5,300	15.8	24.3	26	25	20	20	209	201	13	12	0.8	0.8
2	350	346	11.2	11.1	33.5	33.0	5,700	7,400	15.6	18.9	10	15	8	12	271	261	10	19	0.7	0.9
3	324	265	10.1	8.1	32.0	26.5	15,600	11,800	37.2	25.9	8	7	9	6	208	212	22	22	0.6	0.7
4	465	450	12.9	12.5	39.8	38.5	5,700	5,700	11.9	11.0	26	39	4	9	8.5	8.5	17	12	1.8	1.6
5	443	432	13.4	12.9	41.1	41.2	11,400	6,700	26.1	30.0	16	20	7	9	8.1	7.4	13	12	1.3	1.2
6	380	394	12.2	12.5	37.0	30.7	16,200	9,600	37.0	30.7	10	116	5	101	161	250	28	19	2.0	1.7
7	385	359	11.8	10.9	37.0	35.0	7,700	6,500	23.1	26.4	13	12	6	4	207	164	10	21	0.9	0.9
8	461	443	14.0	14.0	42.7	41.0	5,900	6,100	26.0	27.5	12	13	9	8	48	52	15	9	1.0	0.9
9	388	390	12.7	12.7	38.5	38.7	7,200	11,000	15.0	22.1	29	202	9	26	154	170	25	40	0.8	0.8
10	420	437	13.4	13.9	38.8	40.6	7,500	7,000	35.6	27.9	20	17	21	23	6.6	6.4	14	8	0.7	0.7
11	456	443	14.5	13.9	42.4	40.4	4,200	4,400	23.0	24.2	21	17	16	11	15.7	15.2	13	10	0.6	0.7
12	465	464	15.0	14.7	46.0	44.5	7,000	4,000	20.3	20.5	19	13	25	15	137	141	14	13	1.4	1.2
13	476	465	14.9	14.7	44.0	43.7	9,200	6,800	16.1	19.9	21	21	7	7	7.5	6.9	14	13	1.1	1.1
14	402	402	11.2	11.2	33.6	33.6	4,500	4,500	22.1	22.1	20	20	0	0	9.4	9.4	14	14	0.6	0.6
15	370	388	10.9	11.2	32.6	33.7	6,700	5,100	30.1	41.4	37	22	38	22	14.4	19.6	5	8	0.6	0.5
16	458	467	13.8	13.2	40.8	40.5	16,300	6,800	21.9	44.8	19	22	14	11	72	76	13	10	1.0	1.0
17	399	337	11.9	10.2	35.4	30.0	6,000	11,600	15.4	22.4	11	22	4	13	4.2	4.7	12.5	14.2	0.9	1.1
18	235	292	6.0	7.5	18.5	22.8	5,400	5,000	23.1	27.3	11	17	2	3	5.8	4.7	16.5	10.1	1.4	1.2
19	287	260	8.6	7.9	33.0	30.2	5,400	4,900	33.6	39.1	10	10	8	1	244	208	33.3	21.0	1.9	1.4
20	411	411	12.2	12.3	38.9	39.2	3,800	3,600	21.9	23.0	25	28	16	16	150	172	26.8	23.8	0.6	0.7
21	327	358	9.8	10.7	30.8	34.7	4,400	4,400	23.8	24.8	13	18	6	9	141	163	17.7	21.7	1.4	1.5
22	483	470	16.4	15.9	48.8	47.7	14,200	3,600	13.1	18.2	45	55	44	50	6.9	7.4	18.1	14.7	1.3	1.2
23	480	496	14.2	14.4	41.5	42.8	10,400	4,000	17.9	25.4	38	29	75	44	12.1	9.8	12.3	15.3	1.2	1.1
24	413	448	13.1	13.9	38.3	41.5	7,900	5,500	25.2	30.6	28	14	16	10	7.6	6.0	36.2	9.3	1.5	0.8
25	307	382	9.2	11.5	27.9	34.2	4,200	3,700	14.3	20.6	11	12	5	6			12.7	13.5	0.8	0.7
26	378	405	12.5	13.1	36.8	39.4	6,400	6,600	30.3	25.3	16	8	5	2			8.9	11.5	0.6	0.7
27	418	443	12.6	13.7	37.8	41.8	4,900	4,100	29.6	34.4	10	12	6	6			14.2	13.1	0.7	0.6
28	492	514	14.6	15.2	43.3	44.8	8,300	7,500	27.9	31.4	13	19	14	25			6.8	7.5	0.7	0.8

Table 14-2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (KAU)		Al-P (U)		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	B	A
29	441	321	11.5	9.2	36.2	27.8	5,900	8,000	31.3	25.5	7	9	3	2			16.8	9.6	0.8	0.8
30	308	320	8.6	9.1	27.1	28.8	15,700	13,700	18.7	19.9	18	33	5	8			12.5	12.9	1.2	0.9
31	358	358	10.5	10.6	32.1	31.7	4,100	6,100	23.8	20.5	33	12	24	5			19.6	13.8	0.5	1.0
32	350	324	11.5	10.6	35.6	33.0	18,200	7,200	33.5	34.5	11	17	8	8	8.1	7.7	35.6	16.8	2.2	1.3
33	330	405	9.2	12.0	30.5	37.2	15,600	19,000	45.2	26.9	12	13	5	6	198	186	14	14	0.7	0.5
34	398	351	12.4	10.7	36.6	31.9	11,400	4,600	12.1	10.0	13	16	5	7	6.8	5.1	21	6	0.7	0.4
35	413	453	10.9	11.6	34.0	35.9	5,100	5,600	25.4		12	12	4	4	6.7	6.0	8	7	0.8	0.6
36	334	404	10.6	12.0	32.5	39.0	10,400	8,700	21.4	31.8	11	17	8	12	85	109	10	13	0.7	1.8
37	306	273	8.0	7.1	25.2	22.4	7,700	3,200	46.5	20.4	8	6	4	2			14.6	11.5	1.1	1.1
38	367	403	11.2	13.5	32.5	36.5	23,600	7,200	20.9	32.0	14	15	6	8	53	59	21	14	1.9	1.5
39	477	472	17.2	15.9	48.0	46.0	10,300	7,100	34.7	28.3	20	17	22	21	63	57	19	16	1.3	1.1
40	499	435	15.3	13.4	45.7	40.0	6,800	15,300	13.7	12.6	14	19	12	18	8.6	6.9	14	12	1.0	0.9
41	365	333	11.7	10.0	32.5	30.2	10,100	3,700	25.1	30.1		11		6			28	15	1.9	1.5
42	377	445	9.7	11.7	31.4	37.5	8,700	4,900	15.0	27.3	10	8	5	3	37	36	11	9	0.8	0.9
43	363	323	10.1	8.8	30.6	27.0	4,800	4,000	32.0	33.1	7	7	2	2			20.1	14.2	1.1	1.2
44	401	390	12.9	12.0	38.1	35.4	5,600	4,600	19.0	21.5	18	12	6	6			5.0	22.3	18.0	1.0
45	360	370	10.5	11.1	32.5	33.4	9,100	10,700	40.3	51.5	9	17	3	14			4.4	14.4	0.9	1.0
46	331	362	9.2	10.8	30.5	34.6	11,800	8,200	28.3	30.4	17	20	13	14	229	258	14.6	9.6	0.9	0.8
47	293	349	9.4	10.3	32.6	35.8	3,600	5,300	17.3	18.5	63	66	24	27	808	1,397	26.1	28.6	1.0	0.9
48	359	363	10.6	10.7	34.3	34.7	4,000	3,800	22.0	20.8	21	23	13	12	149	124	22.6	15.7	1.0	0.8
49	287	321	7.6	8.4	29.3	28.4	12,500	14,500	28.7	32.0	17	18	8	5	189	170	7.3	14.5	0.8	0.9
50	435	385	13.3	11.6	38.8	34.4	7,700	8,600	25.0	16.0	18	17	21	14			14.2	11.7	0.9	0.9
51	348	369	11.7	12.3	33.4	35.7	4,600	3,800	31.1	28.8	15	18	13	14	4.8	4.0	18.3	18.7	0.8	1.0
52	343	382	11.4	12.1	33.4	36.4	11,100	4,800	27.3	27.3	19	45	21	28			13.9	15.3	0.9	0.9

B : Before
A : After

Table 15 Clinical abnormal values

Case No.		Items (Follow up)	Relation to the drug*
9	T.H.	S-GOT; 29→202 (25, After 9 days)	3

- * 1 Unquestionable relationship
- 2 Relationship is likely
- 3 Relationship may exist

25%と低い傾向をみた。これは除菌効果に比べて、膿尿に対する効果が劣った（正常化 27%, 減少 16%）結果による。UTI 薬効評価基準では5日が投与規定日数であるため、重症な症例を多く取り扱った場合、この程度の期間では消失効果は十分な治療日数でないことを示している。こうした対象には薬効評価をはなれて、治療上さらに投与を続けて有用性を検討する必要がある。この際、臨床上留意すべき点は、投与後出現菌の検討でも示したように菌交代として *Candida* がクローズアップされるものと思う。本剤のようにほとんどの菌種をカバーできる抗菌スペクトラムをもつものでは、当然の結果といえるが、こうした現象に対処することが今後の課題である。再発についてみると、7例検討したうち6例が薬剤中止後2～9日以内に再発をみた。これはカテーテル留置例を含む複雑性要因が多かったことや治療期間が短かったことなどを考慮すると、当然とも考えられるが、一面本剤の組織内移行性についても考慮する必要がある。慢性炎症によって組織移行で薬剤分布に差があると、移行の優れた部分と悪い部分に差を生じ、表面上有効にみえても、薬剤の到達が低い組織では drug free とともに再発がみられる恐れがある。特に本剤では投与量が従来の β -lactam 剤とは異なって少ないので、この点を配慮すべきである。

安全性についてみると、自覚的副作用として1例嘔吐により中止した。この症例をみるとアレルギーではなく、血中濃度の上昇につれて生じた中枢への影響によるものと考えられた。特に点滴スピードにも問題はなく、3回投与で、全て同じような症状がみられた。このような症例は中止により無処置で1時間以内に正常に復しており問題はないが、既存の β -lactam 剤とは多少異なっ

た症状であったのが印象に残った。

臨床検査値では S-GOT が 29→202 に上昇した例が1例あったが、中止後9日で正常に復しており問題がなかった。全体に臨検値に対する異常が少なく、この面で安全性に対して高い評価を与えてよいと思われた。

Imipenem は腎での安定性、腎毒性などの点で開発当初問題があったが、cilastatin の配合で解決されたとされ臨床検討に入ったが、ここにわれわれの成績にも示したように、この点に関して特に問題はなかった。ただし容易に投与量を増加すべきでなく、1日量 1000 mg～2000 mg が妥当と思われる。

本剤は、ほとんどの細菌に有効な抗菌剤でその面では切り札的な存在ともいえるが、反面投与対象の選択には充分留意する必要がある、安直に用いるべきではない。さらに投与量、投与方法にも習熟することが肝要である。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 2) 鈴木恵三, 名出頼男: 細菌性前立腺炎の基礎と臨床的検討. *日本泌尿器科学会* 72 回総会号 74: 2012~2013, 1984
- 3) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男: 細菌性前立腺炎に対する Ceftazidime の有効性と安全性に関する検討. *Chemotherapy* 32: 870~881, 1984
- 4) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELLOF & S. J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 1~35, 1983
- 5) 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

DIFFUSION INTO HUMAN PROSTATIC FLUIDS AND CLINICAL
EVALUATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM
IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, TADASHI OGAWA, SATORU HIRABAYASHI

MASANORI YANAOKA and KOICHI ISHIGURO

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

NORHIKO OKISHIO

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

ICHIRO NAGAKUBO and SEIICHI AOKI

Department of Urology, Kyosai-rengokai Tachikawa Hospital

ISAO HIRANO

Department of Urology, Hino Municipal General Hospital

HARUYOSHI ASANO

Department of Urology, Aichi Prefectural Saiseikai Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new member of carbapenem derivatives, was assayed for diffusion into human prostatic fluid and was evaluated on 51 cases with complicated UTI and one case with acute epididymitis.

(1) The average concentration of MK-0787 in human prostatic fluid (PF) was 0.22 $\mu\text{g/ml}$ ($n=5$) 1 hour after intravenous drip infusion at a dose of 500 mg/500 mg.

The average ratio of diffusion into PF vs. plasma level was 1.6%.

(2) Fifty-one cases with complicated UTI were treated at a daily dose of 500 mg/500 mg-1500 mg/1500 mg for 5 days. Thirty-seven cases were evaluable by the UTI criteria. The result was obtained in 7 excellent and 21 moderate cases with an effectiveness rate of 76%. By the investigator's judgement, 38 cases out of 50 were evaluated as excellent or moderate with an efficacy rate of 76%. In the observation of infectious types, there were no great difference in efficacy between monomicrobial and polymicrobial infections. In one case of acute epididymitis, the clinical effect was excellent.

(3) In bacteriological study, 31 genera including 94 strains were clinically isolated. Eighty strains out of 94 were disappeared with the eradication rate at 85%. MK-0787/MK-0791 showed broad and marked activity on both gram-positive cocci (GPC) and gram-negative bacilli (GNB) with a few exceptions on such organisms as *S. epidermidis*, *S. faecium* and *P. aeruginosa* that were poorer response. Strains appearing after MK-0787/MK-0791 treatment mainly consisted of GPC and *Candida* and a total number of isolates was 23.

(4) As for side effects, vomiting was observed in one case of a female patient. In this case, the administration was discontinued, one hour after she returned to normal. In laboratory findings there was one case with an elevation of s-GOT, which returned to normal a week after the discontinuance of the drug.

(5) Our clinical study showed that MK-0787/MK-0791 provided high effectiveness on most complicated UTI caused by many stubborn organisms containing multi-resistant on other drugs. Furthermore the data proved that the compound which was shown to be exquisitely active on GPC and GNB *in vitro* might be considered as a useful and well tolerated especially in treatment of complicated UTI.