

## 複雑性尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床使用経験

太田 信隆・広瀬 淳・山口 安三・塚田 隆・増田 宏昭  
牛山 知己・畑 昌宏・鈴木 和雄・田島 惇・阿曾 佳郎

浜松医科大学泌尿器科学教室

(主任：阿曾佳郎教授)

Thienamycin 誘導体である imipenem (MK-0787) と腎 dipeptidase 阻害剤 cilastatin sodium (MK-0791) の配合剤を複雑性尿路感染症 27 例に投与し臨床効果を検討した。投与量は MK-0787/MK-0791 を 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg, 1 日 1~2 回点滴投与により原則として 5 日間投与した。評価可能な 21 例の複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は著効 11 例 (52%), 有効 7 例 (33%), 無効 3 例 (14%) で有効率は 86% であった。副作用に関しては 1 例に食欲不振がみられたが投与中止には至らなかった。

1976 年米国 Merck 社において開発された thienamycin は広範囲の菌種に抗菌力を示す優れた抗生物質である<sup>1)</sup>が、安定性に問題があり、実用には至らなかった。その後、thienamycin よりさらに安定性ならびに抗菌力の優れた本剤の *N*-formimidoyl 誘導体である imipenem (MK-0787) が開発された。Fig. 1 に本剤の構造式を示す。

しかしながら本剤は腎尿細管上皮の管腔表面に存在する dehydropeptidase-I により代謝され不活化される。この酵素は同じく Merck 社において開発された cilastatin (MK-0791) により特異的に阻害され、MK-0787 および MK-0791 を 1 対 1 に配合した時には、MK-0787 の尿中移行は良好となる<sup>2)</sup>。また、MK-0787 を単独で用いた時にみられる腎毒性も MK-0791 との併用により消失する<sup>2)</sup>。Fig. 2 に MK-0791 の構造式を示す。

MK-0787/MK-0791 の配合剤は臨床上前述の強い抗菌力により優れた薬剤であると考えられ、今回その有効性と安全性、特に腎毒性について検討した。

### I. 検討方法

#### 1) 対象

浜松医大およびその関連施設に来院した患者のうち尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症 27 例について検討を行った。

性別は男 17 例、女 10 例、年齢は 32 歳から 91 歳であり、尿路感染症の内訳は、腎盂腎炎 13 例、膀胱炎 14 例である。基礎疾患は前立腺肥大症 5 例、尿路結石 9 例、前立腺癌 5 例、神経因性膀胱 3 例、膀胱腔瘻 1 例、腎移植術後 1 例、尿管狭窄 1 例、前立腺肥大症および膀胱結石 2 例である。なお投与前における本剤の皮内反応

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

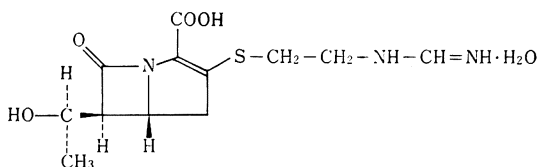


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791

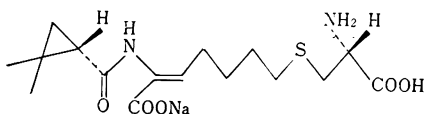
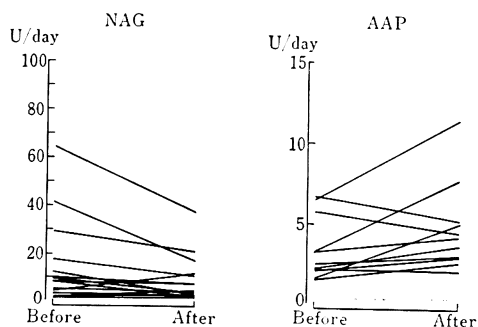


Fig. 3 Changes in NAG and AAP



は全例陰性であった。

#### 2) 投与量

投与方法は MK-0787/MK-0791 を 250 mg/250 mg または 500 mg/500 mg を 1 日 1~2 回、30~60 分かけて、それぞれ点滴静注し、5 日間投与を原則とした。

Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition | Catheter<br>(Route) | U.T.I.<br>group | Treatment          |                    | Pyuria* | Bacteriuria*                                         |                                    | Evaluation** |      | Side effect          |
|----------|-----|-----|-----------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|---------|------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|------|----------------------|
|          |     |     |                                   |                     |                 | Dose<br>(g × /day) | Duration<br>(days) |         | Species                                              | Count                              | U.T.I.       | Dr.  |                      |
| 1        | 34  | F   | C.C.C.<br>Vesicovaginal fistula   | +                   | G-1             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | ±       | <i>E. faecalis</i>                                   | 10 <sup>7</sup>                    | Excellent    | Good | —                    |
| 2        | 49  | M   | C.C.P.<br>rt. renal stone         | —                   | /               | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | —       | <i>Pseudomonas</i> sp.<br><i>Corynebacterium</i> sp. | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup> | /            | Good | —                    |
| 3        | 75  | F   | C.C.P.<br>Ureteral stenosis       | +                   | G-1             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>E. coli</i>                                       | 10 <sup>7</sup>                    | Excellent    | Good | —                    |
| 4        | 50  | M   | C.C.P.<br>rt. renal stone         | —                   | G-3             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>E. faecalis</i>                                   | 10 <sup>7</sup>                    | Moderate     | Good | —                    |
| 5        | 84  | M   | C.C.C.<br>B.P.H.                  | +                   | G-1             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>E. faecalis</i>                                   | >10 <sup>7</sup>                   | Excellent    | Good | —                    |
| 6        | 81  | M   | C.C.C.<br>Prostatic ca.           | —                   | G-4             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>Serratia</i> sp.                                  | 10 <sup>4</sup>                    | Excellent    | Good | —                    |
| 7        | 85  | M   | C.C.C.<br>B.P.H.                  | +                   | /               | 0.25/0.25 × 2      | 3                  | #       | —                                                    | —                                  | /            | Fair | —                    |
| 8        | 73  | M   | C.C.C.<br>Bladder stone<br>B.P.H. | —                   | /               | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | +       | —                                                    | —                                  | /            | Good | Neutro.↓<br>Lympho.↑ |
| 9        | 81  | M   | C.C.C.<br>B.P.H.                  | —                   | /               | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | +       | Y.L.O.                                               | <10 <sup>3</sup>                   | /            | Fair | —                    |
| 10       | 79  | M   | C.C.C.<br>Prostatic ca.           | +                   | G-1             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>E. coli</i>                                       | 10 <sup>5</sup>                    | Moderate     | Good | —                    |
| 11       | 91  | M   | C.C.C.<br>Bladder stone<br>B.P.H. | +                   | G-1             | 0.25/0.25 × 2      | 5                  | #       | <i>β-Streptococcus</i>                               | 10 <sup>5</sup>                    | Excellent    | Good | —                    |
| 12       | 76  | M   | C.C.C.<br>Neurogenic bladder      | —                   | G-4             | 0.5/0.5 × 2        | 5                  | #       | <i>P. mirabilis</i>                                  | 10 <sup>4</sup>                    | Moderate     | Good | BUN ↑<br>Cr ↑        |

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition    | Catheter<br>(Route) | U.T.I. group | Treatment                     |                    | Pyuria* | Bacteriuria*                                 |                                     | Evaluation** |           | Side effect                            |
|----------|-----|-----|--------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------------------|--------------------|---------|----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------------------|
|          |     |     |                                      |                     |              | Dose<br>(g×/days)             | Duration<br>(days) |         | Species                                      | Count                               | U.T.I.       | Dr.       |                                        |
| 13       | 34  | M   | A.C.P.<br>lt. renal stone            | —                   | G-3          | 0.5/0.5×2                     | 5                  | #<br>—  | <i>P. aeruginosa</i><br><i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>5</sup><br>10 <sup>3</sup>  | Poor         | Good      | Baso. ↑<br>Neutro. ↓<br>Lympho. ↑      |
| 14       | 32  | F   | C.C.P.<br>rt. ureteral stone         | —                   | /            | 0.5/0.5×2                     | 5                  | #<br>+  | —<br>—                                       | —                                   | /            | Good      | —                                      |
| 15       | 42  | F   | C.C.P.<br>lt. renal stone            | —                   | /            | 0.5/0.5×1                     | 5                  | +<br>—  | —<br>—                                       | —                                   | /            | Fair      | —                                      |
| 16       | 53  | F   | A.C.P.<br>rt. ureteral stone         | —                   | G-3          | 0.5/0.5×2<br>↓<br>0.25/0.25×2 | 5<br>↓<br>1        | #<br>—  | <i>E. coli</i><br>—                          | 10 <sup>5</sup>                     | Excellent    | Good      | —                                      |
| 17       | 53  | F   | C.C.P.<br>rt. ureteral stone         | —                   | G-3          | 0.5/0.5×2                     | 6                  | #<br>—  | <i>E. coli</i><br>—                          | 10 <sup>6</sup>                     | Excellent    | Excellent | —                                      |
| 18       | 52  | F   | A.C.P.<br>lt. renal stone            | —                   | G-3          | 0.5/0.5×2                     | 5                  | +<br>—  | <i>E. coli</i><br>—                          | 10 <sup>7</sup>                     | Excellent    | Good      | —                                      |
| 19       | 84  | M   | C.C.C.<br>Prostatic ca.              | —                   | G-4          | 0.25/0.25×1<br>↓<br>0.5/0.5×2 | 1<br>↓<br>5        | #<br>—  | <i>E. faecalis</i><br>—                      | 10 <sup>5</sup>                     | Excellent    | Excellent | —                                      |
| 20       | 49  | F   | C.C.P.<br>Post renal transplantation | +                   | G-1          | 0.25/0.25×2                   | 5                  | ±<br>+  | <i>C. freundii</i><br>Y.L.O.                 | 10 <sup>4</sup><br><10 <sup>3</sup> | Moderate     | Good      | —                                      |
| 21       | 55  | F   | C.C.P.<br>bil. renal stone           | —                   | G-3          | 0.5/0.5×2                     | 5                  | #<br>+  | <i>C. freundii</i><br>—                      | 10 <sup>7</sup>                     | Moderate     | Good      | —                                      |
| 22       | 74  | M   | C.C.C.<br>Prostatic ca.              | +                   | G-1          | 0.25/0.25×2                   | 5                  | #<br>#  | <i>S. epidermidis</i><br>—                   | 10 <sup>4</sup>                     | Moderate     | Fair      | GOT ↑<br>GPT ↑<br>Al-P ↑<br>Urobili. ↑ |
| 23       | 85  | M   | C.C.C.<br>B.P.H.                     | +                   | G-1          | 0.25/0.25×2                   | 5                  | #<br>#  | <i>S. epidermidis</i><br><i>Candida</i> sp.  | 10 <sup>4</sup><br>10 <sup>4</sup>  | Poor         | Fair      | —                                      |
| 24       | 81  | M   | C.C.C.<br>B.P.H.                     | —                   | G-4          | 0.25/0.25×2                   | 5                  | #<br>—  | <i>E. coli</i><br>—                          | 10 <sup>5</sup>                     | Excellent    | Excellent | —                                      |

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis                    |  | Catheter (Route) | U.T.I. group     | Treatment        |                 | Pyuria* |   | Bacteriuria*                                 |                                    | Evaluation** |      | Side effect                                         |
|----------|-----|-----|------------------------------|--|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|---|----------------------------------------------|------------------------------------|--------------|------|-----------------------------------------------------|
|          |     |     | Underlying condition         |  |                  |                  | Dose (g x /days) | Duration (days) |         |   | Species                                      | Count                              | U.T.I.       | Dr.  |                                                     |
| 25       | 62  | M   | C.C.C.<br>Postatic ca.       |  | +                | G-1<br>(Urethra) | 0.25/0.25 x 2    | 5               | +       | - | <i>K. pneumoniae</i>                         | 10 <sup>6</sup>                    | Excellent    | Good | Anorexia<br>RBC ↓ GOT ↑<br>Hb ↓ GPT ↑<br>Ht ↓ ALP ↑ |
| 26       | 74  | M   | C.C.P.<br>Neurogenic bladder |  | -                | G-3              | 0.25/0.25 x 2    | 5               | +       | + | <i>P. aeruginosa</i><br><i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup> | Poor         | Poor | Eosino. ↑<br>Gr ↑                                   |
| 27       | 66  | F   | C.C.P.<br>Neurogenic bladder |  | -                | G-3              | 0.25/0.25 x 2    | 5               | ++      | + | <i>K. pneumoniae</i>                         | 10 <sup>6</sup>                    | Moderate     | Good | RBC ↓ GOT ↑<br>Hb ↓ GPT ↑<br>Ht ↓ BUN ↑             |

\* Before treatment      \*\* U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.      C.C.C.: Chronic complicated cystitis      A.C.P.: Acute complicated pyelonephritis  
After treatment      Dr.: Dr's evaluation      C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis      B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I. 0.5/0.5 ~ 1/1g/day. 5 days treatment

| Pyuria<br>Bacteriuria | Cleared  | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria | Efficacy on pyuria | Overall effectiveness rate                |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------------|
|                       |          |           |           |                         |                    |                                           |
| Eliminated            | 11       | 3         | 4         | 18 (86%)                |                    | Overall effectiveness rate<br>18/21 (86%) |
| Decreased             |          |           |           | ( % )                   |                    |                                           |
| Replaced              |          |           | 1         | 1 ( 5%)                 |                    |                                           |
| Unchanged             |          |           | 2         | 2 (10%)                 |                    |                                           |
| Efficacy on pyuria    | 11 (52%) | 3 (14%)   | 7 (33%)   | Case total 21           |                    |                                           |
| Excellent             |          | 11 (52%)  |           |                         |                    |                                           |
| Moderate              |          | 7         |           |                         |                    |                                           |
| Poor (or Failed)      |          | 3         |           |                         |                    |                                           |

Fig. 4 Changes in  $\beta_2$ -Microglobulin

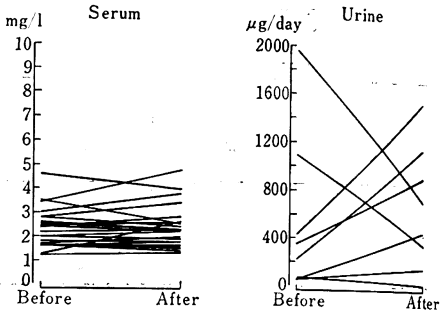


Table 3 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

| Group            |                                  | No. of cases (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Single infection | 1 st group (Catheter indwelt)    | 9 ( 43%)                        | 5         | 3        | 1    | 89 %                       |
|                  | 2nd group (Post prostatectomy)   | ( %)                            |           |          |      |                            |
|                  | 3 rd group (Upper U.T.I.)        | 8 ( 38%)                        | 3         | 3        | 2    | 75 %                       |
|                  | 4 th group (Lower U.T.I.)        | 4 ( 19%)                        | 3         | 1        |      | 100 %                      |
|                  | Sub total                        | 21 (100%)                       | 11        | 7        | 3    | 86 %                       |
| Mixed infection  | 5 th group (Catheter indwelt)    | ( %)                            |           |          |      |                            |
|                  | 6 th group (No catheter indwelt) | ( %)                            |           |          |      |                            |
|                  | Sub total                        | ( %)                            |           |          |      |                            |
| Total            |                                  | 21 (100%)                       | 11        | 7        | 3    | 86 %                       |

Table 4 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

| Isolates                       | No. of strains | Eradicated | Persisted* |
|--------------------------------|----------------|------------|------------|
| <i>S. epidermidis</i>          | 2              | 2 (100%)   |            |
| <i>E. faecalis</i>             | 4              | 4 (100%)   |            |
| $\beta$ - <i>Streptococcus</i> | 1              | 1 (100%)   |            |
| <i>E. coli</i>                 | 6              | 6 (100%)   |            |
| <i>K. pneumoniae</i>           | 2              | 2 (100%)   |            |
| <i>C. freundii</i>             | 2              | 2 (100%)   |            |
| <i>P. mirabilis</i>            | 1              | 1 (100%)   |            |
| <i>Serratia</i> sp.            | 1              | 1 (100%)   |            |
| <i>P. aeruginosa</i>           | 2              | 0 ( 0%)    | 2          |
| Total                          | 21             | 19 ( 90%)  | 2          |

\* Persisted : regardless of bacterial count

## 3) 効果判定

効果は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>3)</sup> に準じて行った。27 例中 UTI 薬効評価判定可能であったのは 21 例であった。なお、副作用の検討は全 27 症例について行った。

4) 尿中酵素および  $\beta_2$ -microglobulin について

本剤の腎毒性を検討するため、本剤投与前後に 24 時間尿中 NAG, AAP,  $\beta_2$ -microglobulin および血清中  $\beta_2$ -microglobulin を測定した。

## II. 成績

MK-0787/MK-0791 投与症例を Table 1 に、総合臨床効果を Table 2 に示す。UTI 薬効評価基準判定可能

であったのは 27 例中 21 例であり、膿尿に対する効果は正常化 11 例 (52%), 改善 3 例 (14%), 不変 7 例 (33%) で、細菌尿に対する効果は陰性化 18 例 (86%), 菌交代 1 例 (5%), 不変 2 例 (10%) であった。膿尿、細菌尿を指標とした総合臨床効果は著効 11 例 (52%), 有効 7 例, 無効 3 例であり、有効率は 86% であった。

UTI 薬効評価基準に従い分類した病態分類別の臨床効果をみたのが Table 3 である。全例単独菌感染であり、カテーテル留置症例が 9 例 (43%) を占め、上部尿路感染症 8 例 (38%), 下部尿路感染症 4 例 (19%) であった。群別の有効率をみると、第 1 群 89%, 第 3 群 75%, 第 4 群 100% であった。

Table 5 Changes in laboratory test results

| Item                                                   | Total no. of cases | Deteriorated (Relation to the drug) |          |          |           |              |                | Unchanged  | Improved  |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------|----------|-----------|--------------|----------------|------------|-----------|
|                                                        |                    | Definite                            | Probable | Possible | Sub total | Probably not | Definitely not |            |           |
| RBC                                                    | 27 (100%)          |                                     | 1        | 1        | 2 ( 7.4%) | 2            | 1              | 22 (81.5%) |           |
| Hb                                                     | 27 (100%)          |                                     |          | 2        | 2 ( 7.4%) | 1            | 1              | 23 (85.2%) |           |
| Ht                                                     | 27 (100%)          |                                     | 1        | 1        | 2 ( 7.4%) | 2            | 2              | 21 (77.8%) |           |
| WBC                                                    | 27 (100%)          |                                     |          |          |           | 1            |                | 17 (63.0%) | 9 (33.3%) |
| Baso.                                                  | 20 (100%)          |                                     |          | 1        | 1 ( 5%)   |              | 1              | 18 (90.0%) |           |
| Eosino.                                                | 20 (100%)          |                                     |          | 1        | 1 ( 5%)   |              |                | 19 (95.0%) |           |
| Neutro.                                                | 20 (100%)          |                                     |          | 2        | 2 (10%)   |              | 1              | 16 (80.0%) | 1 ( 5.0%) |
| Lymph.                                                 | 20 (100%)          |                                     |          | 2        | 2 (10%)   |              | 2              | 15 (75.0%) | 1 ( 5.0%) |
| Mono.                                                  | 20 (100%)          |                                     |          |          |           |              | 1              | 18 (90.0%) | 1 ( 5.0%) |
| Thrombocyte                                            | 27 (100%)          |                                     |          |          |           | 1            |                | 25 (92.6%) | 1 ( 3.7%) |
| GOT                                                    | 27 (100%)          |                                     | 1        | 2        | 3 (11.1%) |              |                | 23 (85.2%) | 1 ( 3.7%) |
| GPT                                                    | 27 (100%)          |                                     | 1        | 2        | 3 (11.1%) |              | 1              | 23 (85.2%) |           |
| Al-Pase                                                | 27 (100%)          |                                     |          | 2        | 2 ( 7.4%) | 1            | 1              | 23 (85.2%) |           |
| Bilirubin total                                        | 27 (100%)          |                                     |          |          |           |              |                | 26 (96.3%) | 1 ( 3.7%) |
| BUN                                                    | 27 (100%)          |                                     |          | 2        | 2 ( 7.4%) |              |                | 24 (88.9%) | 1 ( 3.7%) |
| Creatinine                                             | 27 (100%)          |                                     | 1        | 1        | 2 ( 7.4%) |              |                | 25 (92.6%) |           |
| No. of cases with deteriorated laboratory test results |                    |                                     |          | 6        |           |              | 8              |            |           |

次に細菌学的効果についてみると、投与前分離菌は21株で、*P. aeruginosa* が2株とも存続した以外は全株消失をみた (Table 4)。投与後出現菌としては *Corynebacterium* 1株, YLO 1株, *Candida* 1株をみたのみであった。

### III. 副作用

本剤投与によるものと思われる副作用として1例に食欲不振がみられたが、無処置にて改善し、本剤の投与を継続し得た。臨床検査値の異常としては Table 5 に示す通りであり、いずれも本剤投与終了後には改善した。

本剤投与前後における尿中 NAG の検討を15例に、尿中 AAP は11例についてを行った。NAG, AAP とも投与前後で差はみられなかった (Fig 3)。また投与前後における血中、尿中  $\beta_2$ -microglobulin の変動では両者間に有意の差はみられなかった (Fig. 4)。

### IV. 考察

Thienamycin は、J. S. KAHAN らにより単離された広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示す抗生物質<sup>1)</sup> として知られているが、この誘導体である MK-0787 は、より強い抗菌力を持ち、かつ  $\beta$ -lactamase に対し安定な抗生物質である。本剤は動物実験で腎障害を起こすことが知られているが、本剤と MK-0791 とを配合することにより、この腎障害は予防される。また MK-0791 は腎尿管上皮において dipeptidase による MK-0787 の分解を阻害し、本剤の尿中への移行を良好なものとする<sup>2)</sup>。

複雑性尿路感染症に対して本剤を用いた成績について第32回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤についての新薬シンポジウム<sup>2)</sup> では全国集計の有効率は78%と報告されており、我々の検討では有効率86%とさらに良好な成績であった。この点については今回の対象疾患が全例単独菌感染症であり、かつ *P. aeruginosa* による感染が2例と少なかったことがその原因として考えられるが、なおかつ満足すべき成績といえる。

MK-0787 はウサギに対する単独投与で、腎尿管上皮細胞に障害を起すと報告されているが、これは MK-0791 との併用により消失するといわれている。今回我々は、この配合剤を臨床使用するにあたり、腎毒性の指

標として尿中 NAG, AAP を従来の生化学検査に加えて測定した。腎組織逸脱酵素は腎毒性物質投与時には  $\beta_2$ -microglobulin や lysozyme にさきがけて変動するといわれており<sup>3)</sup>, gentamicin をはじめとする aminoglycoside 系薬剤投与時、尿中 NAG<sup>5)</sup> および AAP<sup>6)</sup> が増加することはよく知られている。今回の検討では尿中 NAG, AAP とも投与前値には基礎疾患によると考えられるばらつきがみられたが、投与前後の変動では差はみられなかった。

### V. まとめ

MK-0787/MK-0791 を複雑性尿路感染症27例に用い、効果判定可能な21例中18例(86%)に有効であった。本剤の副作用として1例に消化器症状の発現をみたが、軽度なものであり投与中止には至らなかった。

### 文 献

- 1) KAHAN, J. S. et al.: Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* 32: 1~12, 1979
- 2) 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
- 3) UTI [研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)]. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) ASAMI, T.; Y. SASAZAKI, S. WATANABE & K. SASAKI: Urinary  $\beta$ -D-N-acetylglucosaminidase (NAG) and urinary low molecular proteins in renal tubular disorders. Differentiation of renal tubular dysfunction and injury. Abstracts of Free Papers & Posters in XVI International Congress of Pediatrics. p. 329, in Barcelona, 1980
- 5) 広川尚之, 清 卓二: アミノグリコシド系薬剤投与患者における尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase 活性測定の臨床的意義. *日本腎臓学会誌* 24: 1041, 1982
- 6) MONDORF, A. W.; J. BREIER & J. HENDUS: Effect of aminoglycosides on proximal tubular membrans of the human kidney. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 13: 1, 1978

## CLINICAL TRIAL OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUTAKA OHTA, JUN HIROSE, YASUZO YAMAGUCHI, TAKASHI TSUKADA

HIROAKI MASUDA, TOMOMI USHIYAMA MASAHIRO HATA

KAZUO SUZUKI, ATSUSHI TAJIMA and YOSHIO Aso

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

(Chairman : Professor Yoshio Aso)

Twenty-seven hospitalized patients with complicated urinary tract infections were treated with imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), which is *N*-formimidoyl thienamycin/renal dipeptidase inhibitor, at a daily dose of 500 mg/500 mg~1000 mg/1000 mg for 5 days. Twenty-one patients were evaluable by the criteria of the UTI committee. Overall clinical efficacy was excellent in 11 patients (52%), moderate in 7 patients (33%) and poor in 3 patients (14%).

As a whole, the overall clinical effectiveness rate was 86%. Side effects were detected in only 1 patient, who complained of appetite loss. In laboratory findings, three patients showed temporary elevation of liver enzymes, three patients had abnormal WBC differential counts and two patients had anemia.