

尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の
基礎的・臨床的検討

島田 剛・後藤俊弘・川島尚志
川原元司・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科
(主任：大井好忠教授)

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *P. aeruginosa* 各 27 株計 243 株に対する imipenem (MK-0787), Cefazolin (CEZ), Cefmenoxime (CMX), Cefoperazone (CPZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従って 10^6 /ml 接種で測定した。本剤の *S. epidermidis* に対する抗菌力は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の高度感受性域に 23 株 (85.2%) 分布し、CEZ よりも優れていた。*E. faecalis* は本剤に対して $0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがあり、*E. coli* に対しても 24 株 (88.9%) が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、他剤より優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* に対しては全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し CMX とほぼ同等、*E. cloacae* に対しても CMX とほぼ同等の抗菌力を示した。*S. marcescens* の本剤に対する感受性は $0.2 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.12 \mu\text{g/ml}$ に全株分布し、CMX, CPZ より優れていた。*P. mirabilis*, *P. vulgaris* では CMX より劣ったが、全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* も全株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CPZ より優れていると思われた。上記 9 菌種 243 株のうち本剤の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ より大きい菌株はみとめられなかった。

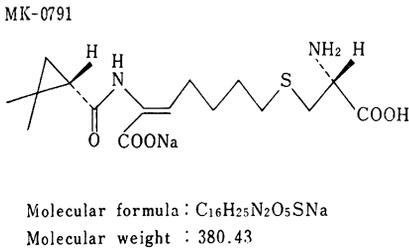
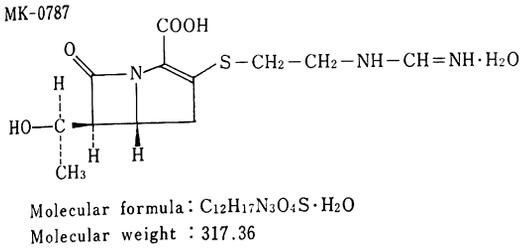
本剤を慢性複雑性尿路感染症 10 例に投与した成績では、主治医判定で著効 4 例 (40%)、有効 5 例 (50%)、やや有効 1 例 (10%) で、無効と判定されたものはなかった。UTI 薬効評価基準に合致する 9 例の総合臨床効果は、著効 3 例 (33.3%)、有効 5 例 (55.6%)、無効 1 例 (11.1%) であり総合有効率は 88.9% であった。細菌学的効果では 11 株中 10 株 (91.0%) が除菌された。本剤によると思われる自覚的副作用および検査値異常は 1 例もみとめられなかった。

抗生物質開発の歴史は 1941 年 FLOREY らのペニシリンの再発見にはじまり約 40 年の経過をたどるが、今日においても全ての病原菌の全ての耐性菌にも有効な薬剤は開発されていない。cephem 系抗生物質のうち、いわゆる第 1 世代 (cephaloridine-CER, cephalothin-CET, cefazolin-CEZ, ceftazidime-CTZ, cephapirin-CEPR, cephacetril-CEC) cephem 剤は、その特徴としてペニシリン耐性ブドウ球菌に対し強い抗菌力を示し¹⁾、グラム陰性桿菌のうち *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に抗菌スペクトルが及ぶようになった。第 2 世代 (cefotaxime-CFX²⁾, cefmetazole-CMZ³⁾, cefotiam-CTM⁴⁾, cefamandole-CMD⁵⁾, cefuroxime-CXM⁶⁾) に至ってはじめてインドール陽性の *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の一部の菌株に抗菌力もち、 β -lactamase に対する安定性が認められた。第 3 世代 (cefoperazone-CPZ⁷⁾, cefotaxime-CTX⁸⁾, ceftizo-

xime-CZX⁹⁾, cefmenoxime-CMX¹⁰⁾, latamoxef-LM-OX¹¹⁾) cephem 剤は、さらに強い抗菌力をもつに至ったが、グラム陽性菌に対する抗菌力は第 1 世代のものに比し弱くなっていることが弱点である¹⁾。

Imipenem (MK-0787) は 1976 年米国メルク社により、*Streptomyces cattleya* より得られた thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である。グラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力と β -lactamase 阻害活性を有するが、主として腎において dehydropeptidase-I により水解され不活化される。この酵素の特異的阻害剤として cilastatin sodium (MK-0791) が開発された。MK-0787/MK-0791 は imipenem と cilastatin sodium の 1:1 の合剤であり Fig. 1 のような化学構造を有する¹²⁾。今回、本剤の試験管内抗菌力ならびに慢性複雑性尿路感染症例に投与した臨床成績と安全性について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787/MK-0791



I. 実験方法および材料

1) 抗菌力

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *P. aeruginosa* 各 27 株計 243 株に対し、本剤, cefazolin(CEZ), cefmenoxime(CMX), cefoperazone(CPZ) 4 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法¹³⁾にしたがい平板希釈法で行なった。感受性測定用培地としては Heart Infusion Agar (栄研, pH 7.0) を使用した。これらの菌株を Trypticase soy broth 中に 37°C 1 夜培養し、希釈して $10^6/ml$ 接種した。なお本剤の抗菌力は MK-0787 の値で示してある。

2) 臨床的検討

昭和 58 年 11 月から昭和 59 年 11 月までに鹿児島大学泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症患者 10 例を対象とした。そのうちわけは慢性複雑性膀胱炎 5 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 5 例である。本剤の投与方法は, MK-0787 として 1 回 250 mg, または 500 mg を 1 日 2 回, 5 日間投与し, 効果判定は 6 日目に行なった。UTI 薬効評価基準 (第 2 版)¹⁴⁾ に合致した 9 例については同基準により臨床効果判定を行なった。副作用の検討は全例について行なわれた。

II. 成績

1) 抗菌力

S. epidermidis 27 株の感受性分布および感受性百分率は Fig. 2 に示すように本剤に対して 0.1 $\mu g/ml$ 以下の高度感受性を示した菌株が 23 株 (85.2%) あり, CEZ よりもはるかに優れた抗菌力であった。CMX, CPZ に

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 27 strains

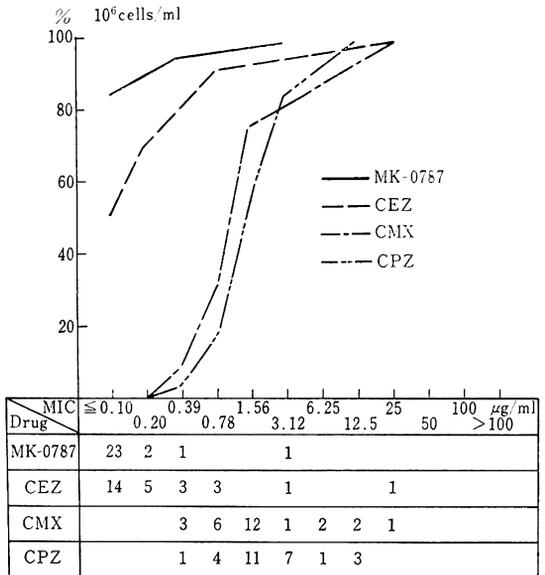
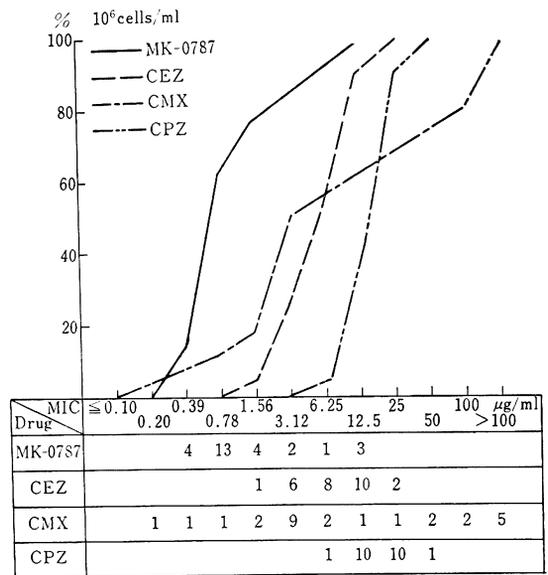


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 27 strains



対する感受性ピークは 1.56 $\mu g/ml$ にあり中等度の成績であった。*E. faecalis* の本剤に対する感受性ピークは 0.78 $\mu g/ml$ であり, CEZ, CMX よりはるかに優れていた。CPZ の抗菌力は劣る成績であった (Fig. 3)。*E. coli* 27 株では 0.1 $\mu g/ml$ 以下の高度感受性株が本剤で 24 株 (88.9%), CMX で 21 株 (77.8%) あり, CEZ, CPZ よりはるかに優れていた (Fig. 4)。*K. pneumoniae* の本

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains

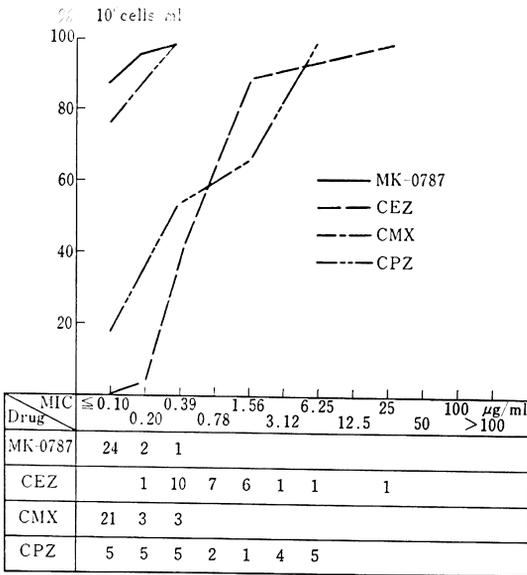


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 27 strains

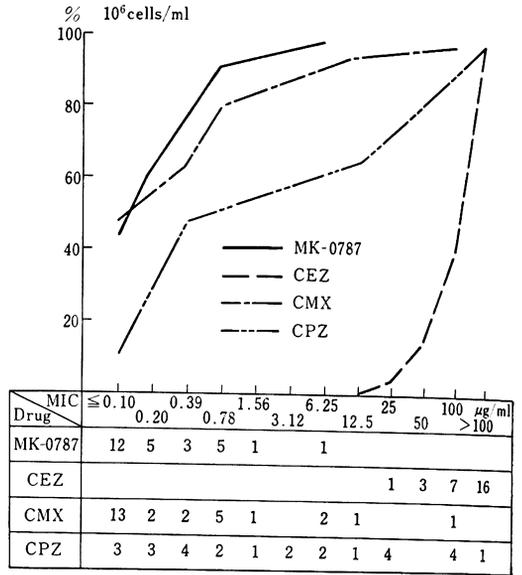


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains

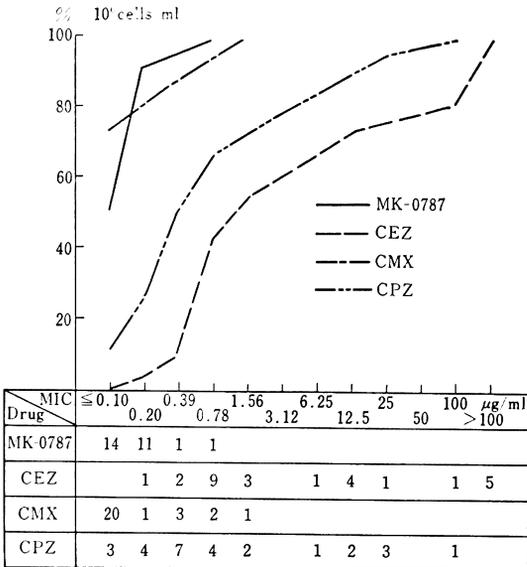
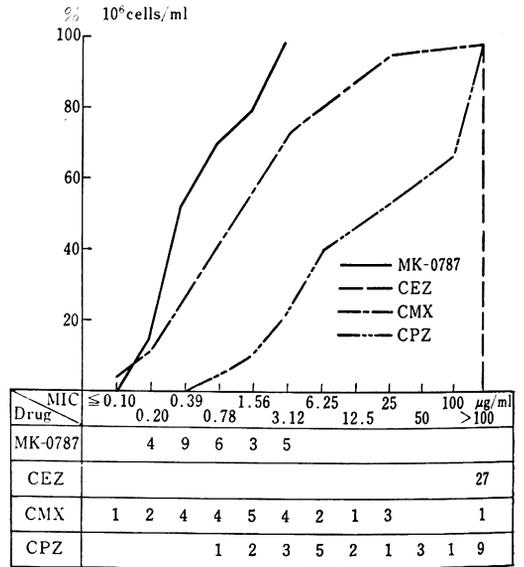


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 27 strains



剤に対する感受性分布は 0.78 µg/ml 以下に全株分布し、CMX とほぼ同等の成績を示した (Fig. 5)。 *E. cloacae* に対し本剤と CMX の MIC₈₀ は共に 0.78 µg/ml であったが、本剤では 12.5 µg/ml 以上の耐性株はみとめられなかった。CPZ の感受性は両剤に劣り、CEZ では抗菌活性はみとめられなかった (Fig. 6)。*S. marcescens* の本剤に対する感受性分布は 0.2 µg/ml から

3.12 µg/ml に分布し良好な成績を示した。CMX と CPZ は 0.1 µg/ml 以下から 100 µg/ml 以上まで広く分布したが、本剤より劣る成績であった (Fig. 7)。*P. mirabilis* に対しては、CMX で 0.1 µg/ml 以下の高度感受性株が 25 株 (92.6%) にみとめられた。本剤では 0.39 µg/ml から 6.25 µg/ml に全株分布し、CMX より劣るが CPZ と同様に良好な感受性を示した (Fig. 8)。*P.*

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains

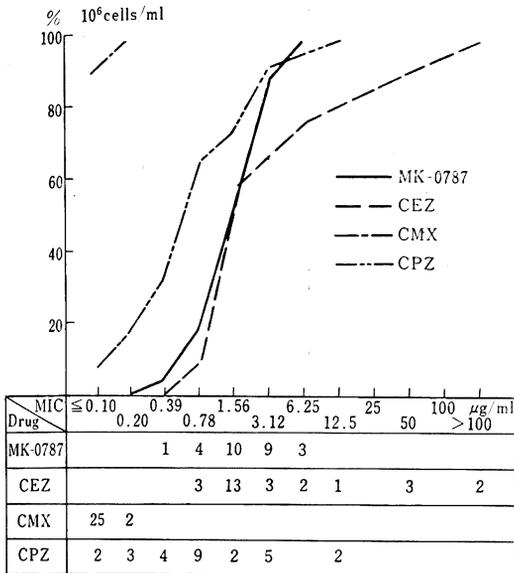


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 27 strains

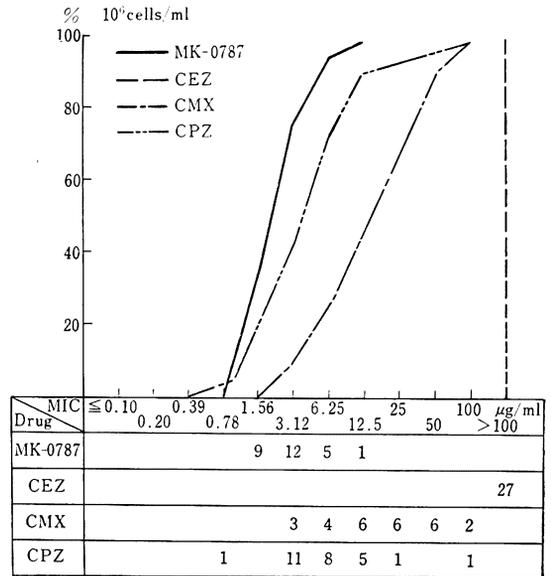
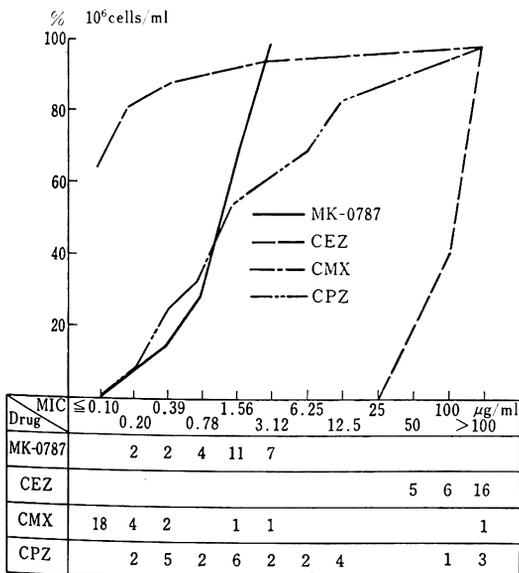


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 27 strains



vulgaris に対する感受性分布では、CMX で 0.1 µg/ml 以下の高度感受性株が 18 株 (66.7%) みとめられたが、100 µg/ml 以上の高度耐性株も 1 株 (3.7%) みとめられた。本剤では全株 3.12 µg/ml 以下に分布し、耐性株はみとめられなかった。CPZ は中等度の感受性にとどまり、CEZ は抗菌活性はみとめられなかった (Fig. 9)。 *P. aeruginosa* の本剤に対する感受性分布は 1.56

µg/ml から 12.5 µg/ml に分布し、CPZ より優れていた。CMX は中等度の感受性であり、CEZ には抗菌活性は当然ながらみとめられなかった (Fig. 10)。以上 9 菌種 243 株に対して本剤では 12.5 µg/ml をこえる MIC 値を示した株はみとめられず、強い抗菌力と広い抗菌スペクトルをもつ優れた薬剤と判定された。

2) 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症 10 例の患者構成は Table 1 に示すように、慢性膀胱炎 5 例、慢性腎盂腎炎 5 例で、カテーテル留置症例は 8 例であり、前立腺術後感染症の症例は含まれていない。主治医判定では著効 4 例 (40.0%)、有効 5 例 (50.0%)、やや有効 1 例 (10.0%) で、無効例はなかった。UTI 薬効評価基準¹⁴⁾ に合致する 9 例の臨床効果は Table 2 に示すごとく、膿尿正常化が 4 例 (44.4%)、細菌尿消失が 5 例 (55.6%) であり、著効 3 例 (33.3%)、有効 5 例 (55.6%)、無効 1 例 (11.1%) と判定され、総合臨床効果は 88.9% であった。UTI 薬効評価基準で無効と判定された症例 8 は *P. aeruginosa* と *S. marcescens* の混合感染群であったが、尿中細菌は除菌されたが酵母様真菌が出現し、主治医判定ではやや有効とされた。病態群別総合有効率は Table 3 に示すように、単独感染群は第 1 群と第 4 群のみで 7 例であったが 100% であり、混合感染群の 2 例では 1 例のみ有効と判定された。

細菌学的効果では本剤投与前に分離された 11 株中 10 株 (91.0%) が除菌された。菌種別では *S. marcescens* 3

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

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		* Pyuria	* Organisms	* /ml	Evaluation		Side effect
					mg/day	days				UTI	Dr	
1	68	M	C.C.C. BT	G-4	500	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10^7	Moderate	Good	—
							—	<i>S. epidermidis</i>	10^3			
2	74	M	C.C.C. BT	G-4	500	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	Excellent	Excellent	—
							—	—	—			
3	87	M	C.C.C. BT	G-1	500	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10^8	Excellent	Excellent	—
							—	—	—			
4	70	M	C.C.C. PC	G-5	500	5	++	<i>E. faecalis</i> GNF-GNR	10^7 10^7	Moderate	Excellent	—
							+	—	—			
5	76	M	C.C.C. BPH	G-1	1,000	5	+++	<i>Enterobacter</i> sp.	10^7	Moderate	Good	—
							+	Y.L.O.	10^3			
6	80	F	C.C.P. u-c stomy	/	500	5	—	<i>P. aeruginosa</i>	10^8	/	Good	—
							—	GNF-GNR	10^6			
7	47	M	C.C.P. rt. nephrostomy renal stone	G-1	1,000	5	++	GNF-GNR	10^6	Excellent	Excellent	—
							—	—	—			
8	70	F	C.C.P. rt. nephrostomy lt. u-c stomy	G-5	500	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10^7 10^7	Poor	Fair	—
							+++	Y.L.O.	10^7			
9	16	F	C.C.P. lt. nephrostomy renal stone	G-1	1,000	5	+++	GNF-GNR	$>10^5$	Moderate	Good	—
							+	—	—			
10	41	M	C.C.P. rt. nephrostomy renal stone	G-1	1,000	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	Moderate	Good	—
							+	<i>P. aeruginosa</i>	$<10^2$			

* Before treatment
After treatment

u-c stomy : Ureterocutaneostomy

Table 2 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	1	5 (55.6%)
Decreased			1	1 (11.1%)
Replaced	1	1	1	3 (33.3%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	4 (44.4%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	Case total 9
Excellent	3 (33.3%)		Overall effective rate 8/9 (88.9%)	
Moderate	5 (55.6%)			
Poor or failed	1 (11.1%)			

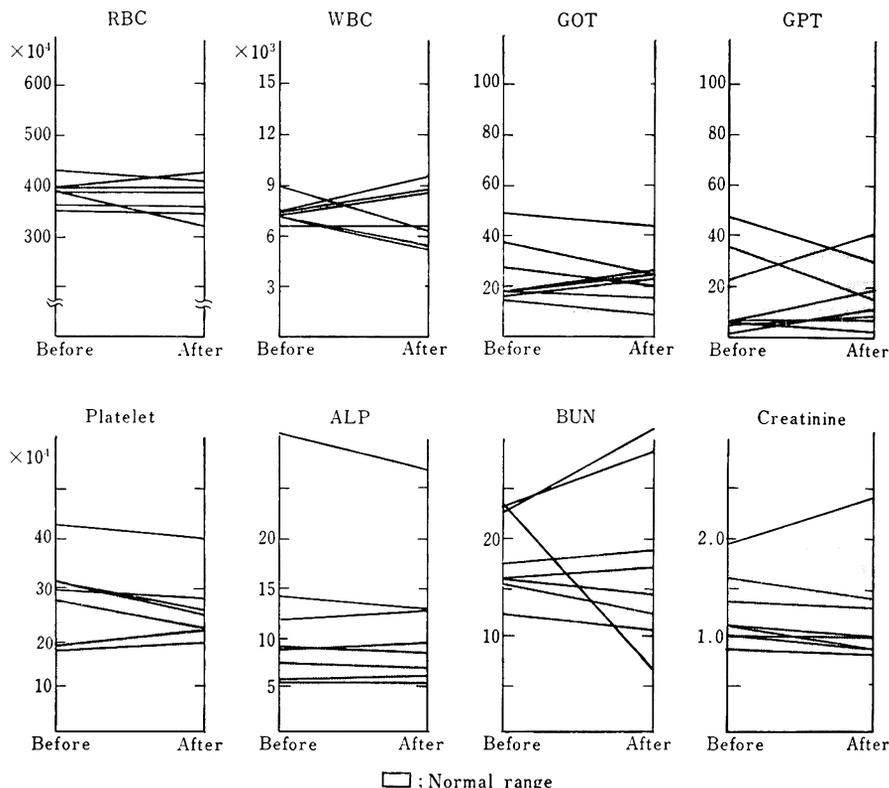
Table 3 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (55.6%)	2	3	0	100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	2 (22.2%)	1	1		100%
	Sub total	7 (77.8%)	3	4		100%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (22.2%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	2 (22.2%)		1	1	50%
Total		9 (100%)	3	5	1	88.9%

Table 4 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100 %)	0	<i>S. epidermidis</i> 1
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (66.7%)	1	Y.L.O. 2
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100 %)	0	
GNF-GNR	3	3 (100 %)	0	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100 %)	0	
Total	11	10 (91.0%)	1	3

Fig. 11 Laboratory test before and after treatment with MK-0787/MK-0791



株, *Enterobacter* 1株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (GNF-GNR) 3株, *E. faecalis* 1株はすべて除菌された。*P. aeruginosa* の3株中2株は消失したが, 1株は存続した。投与後出現菌としては *S. epidermidis* 1株, Y.L.O. 2株がみとめられた (Table 4)。

自覚的副作用は全症例について調査されたが1例も認められなかった。本剤投与前後の末梢血および血液生化学検査では Fig. 11 に示すように BUN の軽度上昇が2例 (症例4と症例5), creatinine の軽度上昇が1例 (症例4) にみとめられたが, 症例4は前立腺癌による閉塞性腎不全を合併しており本剤との関連はないと判定された。また症例5は BUN が軽度上昇したのみで creatinine は下降しており, 本剤の副作用とは考えられなかった。

III. 考 察

Penicillin, cephalosporin (β -lactam 剤) に対する臨床分離株の耐性機構が, 主として細菌が産生する β -lactamase によることは周知のことである¹⁵⁾。 β -lactamase 産生菌に対して有効な化学療法を行なうためには, β -lactamase に安定性の高い新誘導体の開発と β -lactamase 活性を不可逆的に阻害する薬物を β -lactam 剤と併用する方法が試みられてきた^{16,17)}。 β -lactamase

の不可逆的阻害剤としてはクラブロン酸 (CVA) と sulbactam (SBT) が知られている^{18,19)}。MK-0787 は carbapenem 系抗生物質である thienamycin の誘導体で, *K. pneumoniae* などが染色体性につくる PCase 型 (IV 型 β -lactamase) に対しては CVA よりやや弱い, 他の β -lactamase に対してはきわめて安定性があることが示されている²⁰⁾。しかし, 腎尿細管上皮の renal dipeptidase によって代謝をうけるため, 必ずしも良好な尿中回収率が得られないことが判明した²¹⁾。しかし renal dipeptidase に対して選択的阻害作用を有する MK-0791 との併用により尿中回収率が改善された¹²⁾。

今回, 尿路分離菌に対する抗菌力の比較において, *S. epidermidis* に対する本剤の MIC は 23 株 (85.2%) が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の高度感受性を示し CEZ より優れていた。また *E. faecalis* に対しても $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に全株が分布し良好な感受性を示した。これら球菌に対して良好な感受性を示したことは, 他の第3世代剤にはみられない本剤の特徴の1つであると思われた。Neu²²⁾らの報告では8菌種 177 株のグラム陽性球菌に対する本剤の MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で CET, CMD, PC-G, LMOX よりはるかに優れていることを示した。*E. coli* に対して本剤は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の高度感

受性株が 24 株 (88.9%) にみられ CMX より優れた抗菌力がみとめられた。*E. coli* の penicillin-binding protein (PBP) に結合親和性の高い薬剤は殺菌力が強く β -lactamase に対する安定性が高いことから¹⁵⁾、本剤の β -lactamase 安定性が示唆された。*K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しても本剤の MIC₈₀ はそれぞれ 0.20 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であり CMX と同等の抗菌力を示した。*P. mirabilis* と *P. vulgaris* に対し本剤は CMX よりやや劣る成績であったが全株が 0.2 μ g/ml から 6.25 μ g/ml に分布し、尿路感染症では十分に臨床効果が期待できる数値と思われた。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は全株 1.56 μ g/ml から 12.5 μ g/ml に分布し、現在市販されている第 3 世代 cephem 剤の中で本菌に比較的強い抗菌力をもつ CPZ より優れていた。MICHAEL²⁹⁾ らは gentamicin 耐性の *P. aeruginosa* は臨床分離株の 25% を占め、その薬剤感受性を CTX, LMOX, cefsulodin(CFS) および本剤について調べたところ本剤がもっとも優れており耐性菌はまったくみられなかったとしている。本剤は *P. aeruginosa* 感染に対しても 1 剤のみで十分に臨床効果の期待がもてる薬剤と思われた。今回検討した 9 菌種 243 株中、本剤に対する MIC が 12.5 μ g/ml より大きい株は 1 株もなかったことは大いに評価できる。

慢性複雑性尿路感染症 10 例に本剤を投与し UTI 薬効評価基準で判定した成績では、著効 3 例 (33.3%)、有効 5 例 (55.6%)、無効 1 例 (11.1%) で総合有効率は 88.9% であった。教室で検討した第 3 世代 cephem 系抗生剤の総合有効率は CPZ⁷⁾ 57.1%, CTX⁹⁾ 64.3%, CZX⁹⁾ 69.2%, CMX¹⁰⁾ 81.3%, LMOX¹¹⁾ 73.1% であり、症例は少ないが、これらと比較しても本剤の臨床成績はすぐれていた。細菌学的効果でも 11 株中 10 株 (91.0%) が除菌され満足できる成績であった。投与後出現菌で *S. epidermidis* 1 株と *Y. L. O.* 2 株がみられたが、*S. epidermidis* に菌交代した症例は、膿尿もなく、菌数も 10³/ml であった。*Y. L. O.* に関しては病的意義は確定されていないが、今後抗生物質の乱用により *C. albicans* をはじめとする真菌類が尿路感染症の交代菌として定着するような事態を招来しない努力が必要である。

今回検討した 10 症例において自他覚的副作用はまったくみとめられなかった。また本剤と関連すると断定される末梢血、血液生化学検査値異常はみとめられなかった。本剤の新薬シンポジウムにおける副作用発現頻度は 1385 例中 65 例 (4.7%) であり、他剤に比しとくに高いものではなかった。安全性に関してもまず問題ない薬剤と思われた。

1960 年代中頃から院内感染の病原菌がブドウ球菌

からグラム陰性桿菌へ移行し、1970 年代からは、*P. aeruginosa*, *Serratia* などによる弱毒菌感染が報告されるようになった^{24,25)}。感染症の変貌もさることながら抗生物質の開発普及も著しく進んでいる。6 APA と 7 ACA を母核とする β -lactam 剤は種々の誘導体が合成されてきた。第 1 世代 cephem 剤は、*Staphylococcus*, *Streptococcus* などの球菌と *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 以外には抗菌力がなく、泌尿器科領域においては術後感染予防薬としての位置づけが主たる使用用途となっている。第 2 世代 cephem 剤は *Serratia*, *P. aeruginosa* に対して抗菌力がないものが多く、複雑性尿路感染症には有用性が少なくなっている。いわゆる第 3 世代 cephem 剤はグラム陰性桿菌に対する抗菌力は著しく増強したがグラム陽性球菌に対して抗菌力が低下している。また 1 剤で *P. aeruginosa*, *Serratia* 両菌種につよい抗菌力をもつ薬剤がない。今回本剤の抗菌力、臨床成績の検討から、本剤は第 3 世代 cephem 剤の抗菌力の弱点をすべて補っており、現在市販されている第 3 世代 cephem 剤を抗菌スペクトル、抗菌力の両面から凌ぐ薬剤であると思われた。

IV. ま と め

MK-0787/MK-0791 の尿路分離菌に対する MIC の測定を行ない、慢性複雑性尿路感染症例に対する治療成績について報告した。本剤は広域の抗菌スペクトルをもち、かつきわめて強い抗菌力を有し、複雑性尿路感染症例に対しても安全で有用性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) 大井好忠：尿路感染症，第 3 世代セフェム系抗生物質を中心として。臨床と研究 59：3250～3258, 1982
- 2) 川島尚志，他：尿路感染症における Cefoxitin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1)：592～599, 1978
- 3) 大井好忠，他：尿路感染症における CS-1170 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5)：542～549, 1978
- 4) 大井好忠，他：尿路感染症における Cefotiam の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3)：620～628, 1979
- 5) 川島尚志，他：尿路感染症における Cefamandol の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5)：543～550, 1979
- 6) 三橋 進：Cefroxime の抗菌力について。Chemotherapy 27 (S-6)：19～22, 1979
- 7) 川島尚志，他：尿路感染症における Cefoperazone の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6)：768～778, 1980
- 8) 小島道夫，他：泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1)

- : 829~839, 1980
- 9) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Ceftizoxime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 797~811, 1980
 - 10) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefmenoxime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 897~911, 1981
 - 11) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における 6059-S の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 871~882, 1980
 - 12) 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
 - 13) 五島瑛智子, 他: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 14) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
 - 15) 横田 健: β -ラクタム薬剤。新化学療法ハンドブック, 永井書店: 81~93, 1979
 - 16) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BRL 25000, 長崎, 1981
 - 17) 第 32 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Sultamicillin, 札幌, 1984
 - 18) 横田 健: β -lactam 剤の抗菌力とくに β -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27: 211~222, 1979
 - 19) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅡ。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
 - 20) TODA, M.; K. SATO, H. NAKAZAWA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Effect of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) on β -lactamases and activity against β -lactamase-producing strains. Antimicrobial Agent and Chemotherapy 18: 837~838, 1980
 - 21) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, J. L. HUBBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, M. A. P. MEISINGER & J. D. ROGERS: Pharmacokinetics and tolerance of *N*-formimidoyl Thienamycin (MK-0787) in Humans. Antimicrobial Agent and Chemotherapy 23: 293~299, 1983
 - 22) NEU, H. C.; P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity of *N*-formimidoyl Thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its β -lactamase stability. Antimicrobial Agent and Chemotherapy 21: 180~187, 1982
 - 23) MICHAEL, P. R.; R. H. ALFORD & Z. A. MCGEE: Superior activity of *N*-formimidoyl Thienamycin against gentamicin-resistant *P. aeruginosa*. Antimicrobial Agent and Chemotherapy 20: 702~704, 1981
 - 24) 清水喜八郎: セラチア感染症。新化学療法ハンドブック, 永井書店: 495~504, 1979
 - 25) 柴 孝也: 緑膿菌感染症。新化学療法ハンドブック。永井書店: 505~511, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/ CILASTATIN SODIUM IN URINARY TRACT INFECTION

TAKESHI SIMADA, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA,
MOTOSHI KAWAHARA, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a novel β -lactam antibiotic, has been developed by Merck Co. in U. S. A. .

Antimicrobial activity of the drug was determined against 243 strains of clinical isolates from urinary tract infections, including each 27 strains of *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* by agar dilution method with inoculum size of 10^8 /ml. MICs were compared with cefazolin(CEZ), cefmenoxime(CMX) and cefoperazone(CPZ). The drug inhibited all organisms with concentrations below 12.5 μ g/ml. Antimicrobial activity of this drug was superior to that of CEZ against *S. epidermidis* and *E. faecalis*. MICs of this drug against *K. pneumoniae* and *E. cloacae* seemed to correspond to that of CMX and superior to that of CPZ and CMX against *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. However, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* were more resistant to this drug than CMX.

The drug was given to 10 cases of chronic complicated urinary tract infections with a daily dose of 500 to 1,000 mg for 5 days. Clinical effectiveness were excellent in 4 cases (40.0%) good in 5 cases (50.0%) and fair in 1 case (10.0%) attending physician's evaluation. On 9 cases overall clinical efficacy was proved to be excellent in 3 cases (33.3%) and poor in a case (11.1%) according to the criterion of Japanese UTI committee. Bacteriological response was obtained in 10 of 11 strains (91.0%). Neither side effect nor abnormal laboratory finding attributed to the drug was observed.