

Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS) の胸水中移行について

高本 正祇・原田 泰子・川原 正士
石橋 凡雄・篠田 厚
国立療養所大牟田病院内科

(昭和 62 年 4 月 23 日受付)

胸水を認める患者 9 例に Imipenem/Cilastatin sodium 250 mg/250 mg (2 例), もしくは 500 mg/500 mg (7 例) を点滴静注し, 経時的に血漿および胸水中の薬剤濃度を測定し, 薬剤の胸水移行を検討した。

1) Imipenem, Cilastatin sodium とともにその血漿中濃度は点滴終了時にピークに達し, 以後漸減するが, 胸水中濃度は Imipenem では点滴終了後 1 時間でピークに達し, その平均は 250 mg/250 mg 投与群で 3.8 μ g/ml, 500 mg/500 mg 投与群で 5.5 μ g/ml であり, Cilastatin sodium は点滴終了後 2 時間でピークに達し, その平均は 250 mg/250 mg 投与群で 3.5 μ g/ml, 500 mg/500 mg 投与群で 4.9 μ g/ml であった。

2) 胸水中濃度と血漿中濃度のピーク値の比は, 250mg/250 mg 投与群では Imipenem が 22.1%, Cilastatin sodium が 14.6%, 500 mg/500 mg 投与群では Imipenem が 22.4%, Cilastatin sodium が 14.8% であり, Imipenem および Cilastatin sodium とともに, その胸水中移行は良好であると考えられる。

Imipenem は, 米国メルク社において開発された新規のカルバペネム系抗生物質であり, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *B. fragilis* を含むグラム陽性, 陰性の好気性および嫌気性菌にまで至る広範囲の菌種に対して強い抗菌力を示し^{1,2}, 細菌の産生する β -ラクタマーゼに極めて安定である。

一方, Cilastatin sodium は Renal peptidase の選択的阻害剤であり, Imipenem と配合した場合, Imipenem の尿中回収率が改善され, また動物実験で観察された腎毒性も軽減される^{3,4}。

前報で我々は, Imipenem/Cilastatin sodium が呼吸器感染症に対して有効率 92.3% と非常に満足すべき成績を示したことを報告した⁴。

胸水 (膿胸を含む) を来す疾患としては, 肺結核症, 悪性腫瘍が代表的な疾患であるが, そのほかに一般細菌性のものや循環不全によるもの, また原因が確定し得ないものも多く存在する。肺炎や肺化膿症等, 肺実質性炎が肋膜まで波及する場合は起炎菌よりみると, ブドウ球菌や *K. pneumoniae* が多く, これら胸膜炎のうち一般細菌性のものはもちろんであるが, 他の胸膜炎でも二次的に細菌感染を併発することもあり, 抗生剤の投与がしばしば行なわれる。したがって全身的に投与された抗生物質の胸水中への移行は臨床上重要な問題である。

最近, 多くの抗生物質が開発されてきているが, 抗生物質の胸水中への移行に関してはまだ報告が少なく⁵⁻¹², Imipenem/Cilastatin sodium についても, その胸水中への移行に関する報告はない。

今回我々は, 本配合剤の病巣への移行をみる目的で, 本配合剤投与後経時的に血漿中濃度および胸水中濃度を測定したので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

国立療養所大牟田病院で入院治療を受けた 9 例で, その内訳は男性 6 例, 女性 3 例, 年齢は 23 歳より 86 歳 (平均年齢 66.3 歳) であった。

なお, 胸水貯溜疾患は肺腫, 肺結核症および肺吸虫症である (Table 1)。

胸水の性状は黄色 3 例, 血性 6 例で全例混濁がみられた。白血球系細胞の比率は Table 1 のように多くはリンパ球が主体であったが, Paragonimiasis の 1 例は好酸球が 84% みられた。ドレナージ持続吸引は 4 例に施行され, その他は注射器による穿針を行なった。ドレナージの有無にかかわらず検査終了後に可能なかぎり排液したが, 100 ml-1, 950 ml であった。細菌感染は全例に認められなかった。

2. 投与量, 投与方法

Table 1 Patients studied for imipenem/cilastatin sodium levels in plasma and pleural effusion

Patient No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Nature of pleural effusion									Diagnosis
				Appearance	Turbidity	Differential				Infection	Volume* (ml)	Drainage	
						N.	Ly.	Eo.	Oth.				
1	F	78	48	Serous	+	2	98	0	0	—	300	—	Bronchogenic carcinoma
2	M	81	50	Hemorrhagic	+	23	77	0	0	—	850	—	Bronchogenic carcinoma
3	M	86	44	Hemorrhagic	+	0	100	0	0	—	1,950	+	Bronchogenic carcinoma
4	M	73	41	Hemorrhagic	+++	20	80	0	0	—	1,650	+	Bronchogenic carcinoma
5	M	23	60	Hemorrhagic	+	5	11	84	0	—	100	—	Paragonimiasis
6	F	65	58	Hemorrhagic	+	2	98	0	0	—	580	—	Tuberculosis
7	M	47	82	Serous	+	5	73	2	20	—	1,770	+	Bronchogenic carcinoma
8	F	73	47.5	Hemorrhagic	+++	50	50	0	0	—	1,100	+	Bronchogenic carcinoma
9	M	71	39	Serous	+	5	90	5	0	—	210	—	Tuberculosis

* : Volume of exudate after laboratory tests.

Table 2 Laboratory findings (blood)

IPM/CS Dose	Patient No.	T-P (g/dl)	Alb. (g/dl)	T-Bil. (mg/dl)	D-Bil. (mg/dl)	I-Bil. (mg/dl)	Al-P* (KAU, IU/l)	LAP (U)	GOT (U)	GPT (U)	γ -GTP (U/ml)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
250 mg/250 mg	1	7.4	4.2	0.4	0.2	0.2	7.6	82	12	6	13	342	17	0.7	143	4.3	
	2	6.4	3.3	0.2	0.1	0.0	6.7	92	13	6	23	220	17	1.2	128	4.1	92
500 mg/500 mg	3	6.7	3.5	0.6	0.3	0.3	6.1	98	21	4	19	537	29	1.6	141	3.6	95
	4	6.4	3.1	0.4	0.2	0.1	8.4	120	22	14	41	379	13	0.9	141	4.3	99
	5	8.6	3.5	0.3	0.2	0.1	7.1	113	19	20	15	458	9	1.0			
	6	7.8	4.1	0.5	0.3	0.2	7.2	113	15	14	24	292	16	0.9	142	3.7	98
	7	6.4	2.9	0.3	0.1	0.2	799	307	30	39	160	599	16	0.6	137	4.7	97
	8	5.8	3.3	0.4	0.1	0.3	179	128	21	16	9	637	17	0.4	138	4.6	104
	9	7.3	3.4	0.2	0.1	0.1	203	137	19	12	35	280	9	0.6	135	4.4	101

* KAU : No.1~No.6, IU/l : No.7~No.9

2例について Imipenem/Cilastatin sodium 250 mg/250 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し 30 分間の点滴にて静脈内に 1 回投与した。

また、他の 7 例については Imipenem/Cilastatin sodium 500 mg/500 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し 60 分間の点滴にて静脈内に 1 回投与した。

3. 検体採取

薬剤投与直後（点滴終了時）、1, 2, 4 時間および 24 時間後にそれぞれ血液および胸水をヘパリン加にて採取し、直ちに遠沈し、検体の保存に際しては今朝洞ら¹⁰⁾の方法に準じ、得られた血漿および胸水の上清に等量の安定化剤 (1 M Morpholino-ethane sulfonate 緩衝液 (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 V/V)) を加え、dry ice/aceton にて急速冷凍後、 -80°C にて測定時まで同一条件を保った。

採取された血液および胸水は、生化学検査として、T-

P, Alb., GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, T-Bil., D-Bil., I-Bil., BUN, S-Cr. を可能なかぎり施行した。昭和 60 年 9 月 1 日より生化学自動分析装置が改良され Al-P の測定方法が変更された。すなわち前期はカインド・キング変法 (K-A 単位) であり、後期はベッセイ・ローリー法 (IU/l) である。

4. 測定方法

(1) Imipenem

Imipenem の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を用いた薄層ディスク法による bioassay で実施した。

標準曲線は、今朝洞ら¹⁰⁾の報告に基づき 0.05 M MOPS (Morpholino-propane sulfonate) 緩衝液 (pH 7.0) に力価既知の Imipenem の標準品を溶かして作製した。

(2) Cilastatin sodium

Table 3 Laboratory findings (pleural effusion)

IPM/CS Dose	Patient No.	T-P (g/dl)	Alb. (g/dl)	T-Bil. (mg/dl)	D-Bil. (mg/dl)	I-Bil. (mg/dl)	Al-P* (KAU, IU/l)	LAP (U)	GOT (U)	GPT (U)	γ -GTP (U/ml)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
250 mg/250 mg	1	4.7	2.9	0.3	0.2	0.2	3.0	44	11	1	7	312	15	
	2	4.0	2.4	0.3	0.2	0.1	1.2	51	12	1	9	1,106	15	
500 mg/500 mg	3	4.4	2.7	1.0	0.4	0.6	1.8	45	18	3	7	644	25	
	4	4.2	2.2	3.7	1.0	2.7	4.2	142	307	1	132	1,823	16	
	5	6.6	2.6	0.5	0.2	0.3	3.5	802	44	8	44	1,813	9	
	6	5.0	2.7	1.7	0.5	1.2	1.9	70	10	1	17	283	15	1.3
	7	5.8	3.1	0.9	0.2	0.7	383	134	30	24	66	695	13	0.9
	8	4.4	2.8	0.5	0.1	0.4	84	127	76	20	23	8,540	17	0.4
	9	4.6	2.4	0.4	0.1	0.3	74	79	12	4	12	267	9	0.8

* KAU: No.1~No.6, IU/l: No.7~No.9

Table 4 Plasma and pleural effusion levels of imipenem

IPM/CS Dose	Patient No.	Plasma level (μ g/ml)					Pleural effusion level (μ g/ml)					Peak of pleural effusion/peak of plasma (%)
		0	1	2	4	24 hrs.	0	1	2	4	24 hrs.	
250 mg/250 mg (30 min di)	1	22.0	6.4	3.4	1.5		0.3	4.8	4.1	2.6		21.8
	2	15.6	8.8	4.9	2.8		2.1	2.7	3.3	3.5		22.4
	Mean	18.8	7.6	4.2	2.2		1.2	3.8	3.7	3.1		22.1
500 mg/500 mg (60 min di)	3	30.0	14.0	8.2	2.5	0.0	2.7	3.5	3.8	3.2	0.0	12.7
	4	27.6	9.8	5.8	2.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	1.1
	5	31.4	12.2	5.4	1.1		10.0	6.9	5.6	2.3		31.8
	6	24.6	8.8	3.1	1.0		3.8	5.0	4.0	2.6		20.3
	7	18.2	5.6	2.6	0.8	0.0	2.4	2.7	2.0	2.0	0.0	14.8
	8	27.4	8.2	5.6	1.3	0.0	9.0	10.0	7.4	2.7	0.0	36.5
	9	26.8	10.2	7.8	2.9	0.7	5.2	10.6	9.6	5.6	0.3	39.6
Mean	26.6	9.8	5.5	1.7		4.7	5.5	4.7	2.7		22.4	

Table 5 Plasma and pleural effusion levels of cilastatin sodium

IPM/CS Dose	Patient No.	Plasma level (μ g/ml)					Pleural effusion level (μ g/ml)					Peak of pleural effusion/peak of plasma (%)
		0	1	2	4	24 hrs.	0	1	2	4	24 hrs.	
250 mg/250 mg (30 min di)	1	25.2	6.3	2.7	0.7		2.6	4.2	4.6	4.0		18.3
	2	26.5	11.3	7.2	4.0		0.5	1.7	2.3	2.9		10.9
	Mean	25.9	8.8	5.0	2.4		1.6	3.0	3.5	3.5		14.6
500 mg/500 mg (60 min di)	3	40.4	14.1	9.5	3.1	0.0	2.0	3.3	4.3	4.0	2.0	10.6
	4	29.0	9.4	4.2	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	5	21.2	4.8	2.0	0.7		5.3	3.7	3.6	2.2		25.0
	6	23.6	5.2	1.8	0.6		1.8	2.5	2.5	2.2		10.6
	7	18.8	5.7	2.4	0.0	0.0	1.3	2.1	1.6	2.1	0.0	11.2
	8	42.4	12.1	6.4	1.9	0.0	8.2	9.7	9.2	5.0	0.0	22.9
	9	54.4	21.5	13.0	6.3	0.0	5.1	10.5	12.8	10.5	0.0	23.5
Mean	32.8	10.4	5.6	2.4		3.4	4.5	4.9	3.7		14.8	

Cilastatin sodium の濃度測定は、亀井ら¹¹⁾の O-フタルアルデヒドを用いたポストカラム法による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。

II. 成績

全症例の血液および胸水生化学検査の成績は Table 2, 3 の通りである。

血液生化学の成績では T-P 5.8~8.6 g/dl, Alb. 2.9~4.2 g/dl で症例による大きな差異はみられなかった。胸水の生化学では悪性腫瘍で LDH の高値をみるものが多かったが、T-P や Alb. ではばらつきは少なかった。これら胸水の生化学的性状と本剤の胸水移行度との関係は不明であった。

Imipenem/Cilastatin sodium の 250 mg/250 mg もしくは 500 mg/500 mg を点滴静注後、経時的に血漿およ

び胸水中の薬剤濃度を測定した結果を Table 4, 5, Fig. 1~4 に示した。

1. 血漿中濃度

本剤 250 mg/250 mg 30 分点滴時 2 例の Imipenem の平均血漿中濃度は点滴終了直後にピーク値 18.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は 1 時間後 7.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 2.2 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。また, Cilastatin sodium のピーク値も点滴終了直後にみられ 25.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後はほぼ Imipenem と同様の推移を示し、1 時間後 8.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 5.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤 500 mg/500 mg 60 分点滴時 7 例の Imipenem の平均血漿中濃度は、点滴終了直後にピーク値 26.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は 1 時間後 9.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 5.5

Fig. 1 Plasma and pleural effusion levels of imipenem (250 mg/250 mg, 30 min di)

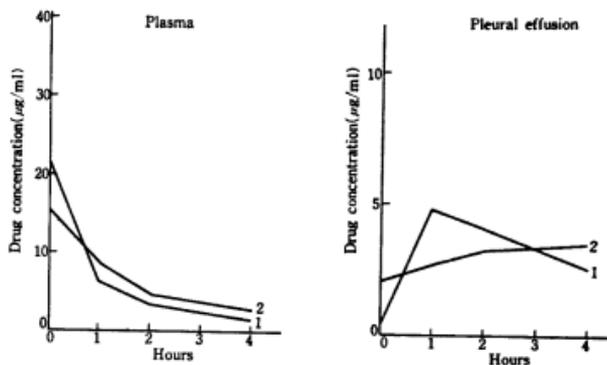


Fig. 2 Plasma and pleural effusion levels of cilastatin sodium (250 mg/250 mg, 30 min di)

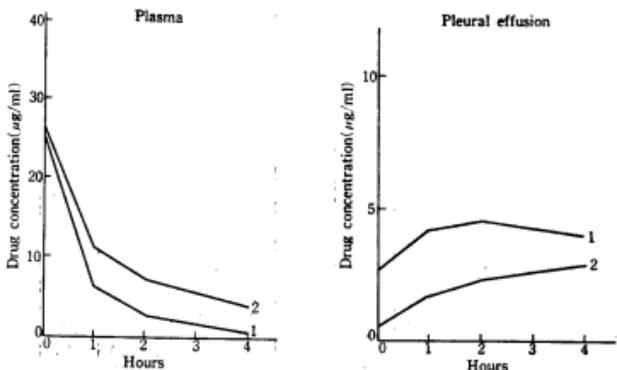


Fig. 3 Plasma and pleural effusion levels of imipenem (500 mg/500 mg, 60 min di)

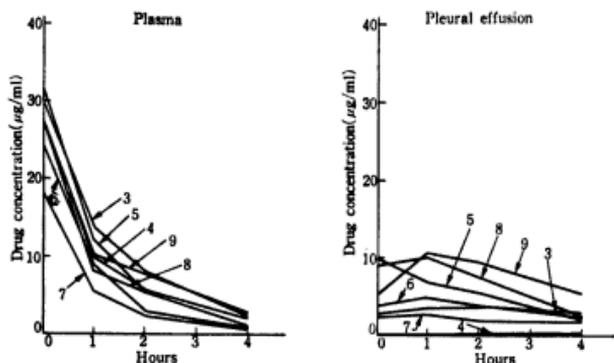
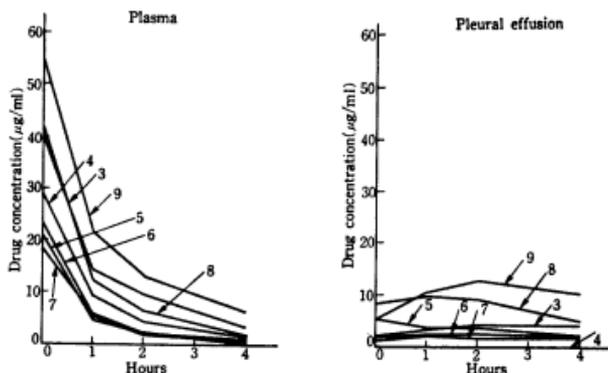


Fig. 4 Plasma and pleural effusion levels of cilastatin sodium (500 mg/500 mg, 60 min di)



µg/ml, 4時間後1.7 µg/mlであった。一方, Cilastatin sodium は点滴終了直後 32.8 µg/ml, 1時間後 10.4 µg/ml, 2時間後 5.6 µg/ml, 4時間後 2.4 µg/ml であり, Cilastatin sodium の方がやや高く推移した。これらの成績は前報とはほぼ一致する⁹⁾。

2. 胸水中濃度

本剤 250 mg/250 mg 30 分点滴時 2 例の Imipenem の平均胸水中濃度は, 点滴終了直後 1.2 µg/ml, 1時間後がピーク値で 3.8 µg/ml, 以後は緩やかに減少傾向を示し, 2時間後 3.7 µg/ml, 4時間後 3.1 µg/ml であった。しかし Cilastatin sodium は点滴終了直後 1.6 µg/ml, 1時間後 3.0 µg/ml, 2時間後および 4時間後が 3.5 µg/ml であり, いずれもピーク値は1時間後または 2時間後以降にあるが Cilastatin sodium と比べやや遅延する傾向がうかがわれた。

本剤 500 mg/500 mg 60 分点滴時 7 例の Imipenem の平均胸水中濃度は, 点滴終了直後 4.7 µg/ml, 1時間後にピーク値 5.5 µg/ml を示し, 以後は 2時間後 4.7 µg/ml, 4時間後 2.7 µg/ml と緩やかに減少傾向を示した。Cilastatin sodium は点滴終了直後 3.4 µg/ml, 1時間後 4.5 µg/ml, 2時間後にピーク値 4.9 µg/ml, 4時間後 3.7 µg/ml であり, 250 mg/250 mg 投与群と同様 Imipenem より遅延する傾向がうかがわれた。

以上まとめてみると, Imipenem のピーク値は1時間後, Cilastatin sodium のピーク値は2~4時間後にみられたが, いずれも減少は緩やかであった。

本剤の胸水中への移行率を胸水中のピーク値と血漿中のピーク値の比で表わすと, 本剤 250 mg/250 mg 投与群では, Imipenem が平均 22.1%, Cilastatin sodium が 14.6%, 500 mg/500 mg 投与群では, Imipenem が平均

Table 6 Penetration of antibiotics into pleural effusion

Antibiotic	Dose (mg)	No. of cases	Penetration rate*	Molecular weight	Protein binding
CEZ	2,000	5	6.9%	476.48	73-86%
CZX	1,000	5	15.8%	405.38	31%
NTL	100	5	28.4%	720.77	15-23%
NTL	100	15	31.7%	720.77	15-23%
CLDM	1,200	5	9.0%	504.97	93.6%
Imipenem	250	2	22.1%	317.36	0.5-2.9%
Imipenem	500	7	22.4%	317.36	0.5-2.9%
Cilastatin sod.	250	2	14.6%	380.44	28-68%
Cilastatin sod.	500	7	14.8%	380.44	28-68%

* $\frac{\text{Peak of pleural effusion}}{\text{Peak of serum or plasma}} \times 100$

22.4%, Cilastatin sodium が 14.8% であり、両剤の移行率は異なるものの、ピーク値でみた移行率は、投与量とは関係なくほぼ一定であった。

III. 考 察

本剤の胸水への移行は、Imipenem では 250 mg/250 mg 投与群で点滴終了後より 4 時間までで 1.2~3.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、500 mg/500 mg 投与群で 2.7~6.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値は MIC_{90}^{11} から考えて *P. aeruginosa* を含むほとんどすべての菌をカバーしている。また、 MIC_{90} でみると *P. aeruginosa* を除くすべての菌をカバーしている。

一方、Cilastatin sodium もほぼ同様の高い値を示すが、両薬剤間にピーク値のずれがみられる。即ち Imipenem のピーク値は投与 1 時間後であるが、Cilastatin sodium のそれは 2~4 時間後である。ピーク値を示すまでの時間に両薬剤間に大きなずれがあると、配合剤としての特徴を失うことも考えられる。胸水の場合移行率は約 15~22% で大量ではない。また胸水よりの消滅はなだらかではあるが Cilastatin sodium に比べて Imipenem の方が早い。このことは胸水より血清への再吸収を考えた場合、再吸収された Imipenem による腎毒性はほとんど起りえないと考えられ、臨床的には問題がないと思われた。

胸水への移行が最も不良であった症例 4 は、73 歳男性の肺腺癌による癌性胸膜炎で、一般状態はあまりよい方ではなく、胸水は大量に認められ、第 1 日目で 1,650 ml 排液した。しかし著明な胸膜の肥厚は認められなかった。これらの状態はその他の癌性胸膜炎症例にもしばしばみられることであり、本剤の胸水への移行が不良であった原因は不明であった。

我々は現在まで CEZ, CZX, NTL, CLDM の胸水への移行を検討し報告してきた^{8,11,12,13}。

Table 6 は血清・血漿中濃度、胸水中濃度のピーク値よりみた移行率であるが、アミノグリコシド系薬剤の NTL が最も高く、次いで Imipenem となっている。

NTL の蛋白結合率は 15~23% であり、Imipenem のそれは 0.5~2.9% であるが、いずれも高い胸水移行率を示している。一方、CEZ は蛋白結合率 73~86% で、胸水移行率は 6.9% であり、CLDM は蛋白結合率 93.6% と高く、胸水移行率は 9.0% と近い。このように胸水移行率を規定する因子として蛋白結合率が重要であることは論をまたないが、その他に胸水側の因子 (量, turn over 等) の存在も重要である。

薬剤投与後、経時的に胸水を採取したが、その採取時の real time の胸水貯留量は不明であるので、胸水中に移行した薬剤の絶対量も不明であり、我々の示した胸水移行率もある程度の目安にすぎない。わずか 1 例であるが 24 時間後の胸水に、微量の薬剤を認めるところから、胸水からの薬剤の消失は極めて緩やかであり、胸水中の細菌と薬剤の接触時間は長いと考えられる。薬剤の胸水中移行は胸膜炎の治療には重要な問題であり今後なお検討する必要がある。

文 献

- KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDEL OF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 12(S-D): 1~35, 1983
- 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
- KROPP, H.; J. G. SUNDEL OF, 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
- 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 橋田

- 厚: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の呼吸器感染症における使用経験および血中濃度の測定。Chemotherapy 33 (S-4): 687~693, 1985
- 5) 吉田哲人, 川原勝彦, 八百英樹, 安岡高志, 上田哲也, 伊藤孝明, 石川克也, 高梨秀一郎, 宮本眞: Latamoxef (LMOX)の胸水移行に関する検討。基礎と臨床 19: 260~264, 1985
 - 6) 藤永裕, 山本篤志: Latamoxef (LMOX)の胸水移行濃度に関する臨床的検討。基礎と臨床 19: 255~259, 1985
 - 7) 藤永裕, 山本篤志: Cefmenoxime (CMX)の胸水移行に関する臨床的検討—第2報—。薬理と治療 13: 633~641, 1985
 - 8) 高本正紙, 石橋凡雄, 原田 道, 原田幸子: Cef-tisoximeの呼吸器感染症に対する使用経験および胸水中移行について。Chemotherapy 28 (S-5): 394~404, 1980
 - 9) 加治木 章, 山崎 裕, 長谷川 治, 中島康秀, 黒岩昭夫, 原田 道, 城戸優光, 飯田恭子: 呼吸器感染症に対する Cefoperasone の臨床使用経験及び胸水中移行に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36: 3456~3462, 1983
 - 10) 石原重樹, 喜木経三, 堤 正夫, 石川創二: 外科領域におけるセフペラゾンの臨床的検討—術後感染予防と胸水中移行について—。Jap. J. Antibiotics 38: 1654~1660, 1985
 - 11) 高本正紙, 石橋凡雄, 加治木 章: 呼吸器感染症に対する Netilmicin の使用経験及び胸水中移行に関する研究。Chemotherapy 29 (S-3): 265~271, 1981
 - 12) 徳口和行, 加治木 章, 高本正紙, 石橋凡雄: 呼吸器感染症に対する Netilmicin の使用経験およびその胸水中移行について (第2報)。Jap. J. Antibiotics 35: 667~674, 1982
 - 13) 高本正紙, 原田 道, 原田幸子, 北原鏡也, 川原正士, 石橋凡雄, 橋田 厚: 呼吸器感染症に対する Clindamycin phosphate の使用経験および胸水中移行に関する検討。Jap. J. Antibiotics 40: 727~734, 1987
 - 14) 今朝潤忠孝, 朝日良成, 橋爪照隆: Imipenem (MK-0787)の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 33 (S-4): 275~281, 1985
 - 15) 亀井啓介, 岡崎明彦, 岡田則子, 濱島健二: Cilastatin sodium (MK-0791)の体液および組織内濃度測定法。Chemotherapy 33 (S-4): 282~289, 1985

PENETRATION OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM INTO PLEURAL EFFUSION

MASAHIRO TAKAMOTO, YASUKO HARADA, MASASHI KAWAHARA,
TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA

Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital, Ohmuta

Imipenem/cilastatin sodium was administered to 9 patients with pleural effusion to observe the time-course of distribution of the drug into plasma and pleural effusion. The following results were obtained.

1) Both imipenem and cilastatin sodium levels reached a peak in the plasma at the end of drip infusion of the drug and then gradually decreased, while in the pleural effusion, imipenem reached a peak 1 hour and cilastatin sodium 2 hours after the infusion. The average peak imipenem level in the pleural effusion was 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 250 mg/250 mg administration group, and 5.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 500 mg/500 mg administration group. The peak cilastatin sodium level was 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (250 mg/250 mg), and 4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (500 mg/500 mg).

2) The ratio of peak imipenem levels in plasma and pleural effusion was 22.1% in the 250 mg/250 mg administration group and 22.4% in the 500 mg/500 mg administration group. The ratio of peak cilastatin sodium levels in plasma and pleural effusion was 14.6% (250 mg/250 mg) and 14.8% (500 mg/500 mg).

We consider that the penetration of both imipenem and cilastatin sodium into pleural effusion is good.