

重症呼吸器感染症における imipenem/cilastatin sodium (4 回分割投与) の体内動態の評価
および早期治療効果に関する臨床的検討

佐藤 篤彦・菅沼 秀基・妹川 史朗・吉富 淳
須田 隆文・早川 啓史・千田 金吾

浜松医科大学第二内科*

白井 正浩
国立天竜病院

中野 豊
掛川市立総合病院

白井 敏博
浜松赤十字病院

秋山 仁一郎
島田市民病院

青木 秀夫
共立蒲原総合病院

川勝 純夫
浜松労災病院

渡辺 孝芳
富士宮市立総合病院

内山 啓
磐田市立総合病院

北 倫子
榛原総合病院

豊嶋 幹夫
藤枝市立志太総合病院

(平成5年3月3日受付・平成5年5月14日受理)

重症呼吸器感染症 46 例に対し、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 2.0 g/日を、4 回に分割投与し、その早期臨床効果および体内動態を検討し、以下の結果を得た。

1. 臨床効果は、著効 15 例、有効 28 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 93.5% と良好であった。また、副作用は発疹 1 例、上腹部不快感 1 例の計 2 例でのみ認められた。

2. 4 回分割投与によって、本剤の血漿中および喀痰中濃度は、2 回分割投与に比較して、長期間高値を維持していた。

3. 早期の臨床効果を検討すると、5 日目で 70%、7 日目で 92% の有効率が得られ、平均投与日数も 10.9 日と短期間であった。

以上より、重症呼吸器感染症に対して、IPM/CS 2 g/日の 4 分割投与の高い有効性と安全性が示され、かつ、本投与法が治療日数の短縮に結びつく可能性が示唆された。

* 浜松市半田町 3600

Key words: IPM/CS (分4), 重症呼吸器感染症, 体内動態, 早期治療効果, cost benefit

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は、1976 年米国メルク社で開発されたカルバペネム系抗生物質であり、本剤は、一部の菌種を除いてグラム陽性、陰性の好気性菌および嫌気性菌のいずれにも優れた抗菌力を示し、広域抗菌スペクトラムを有して多岐にわたる感染症領域に汎用されている薬剤である。

呼吸器感染症においても、その臨床効果は高い評価の報告がなされている^{1,2)}。しかし、いずれの報告も IPM は 1 日 1.0~2.0 g を 2~3 回に分割投与され、IPM の血中濃度の低下時間の延長から起炎菌の再燃と臨床効果発現の遅延がみられ、概して投与期間が長くなる傾向にある。今回、IPM/CS 2.0 g を 4 回に分割投与し、体内動態を評価するとともに臨床的早期効果を検討し、重症呼吸器感染症に対する IPM/CS 2.0 g (分4) の治療中止時期に検討を加えたので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

対象は、1991 年 1 月から 1992 年 9 月までの間に浜松医科大学第二内科およびその関連 10 施設に入院した重症呼吸器感染症患者 46 例である。症例の選択にあたり、1) 年齢 65 歳以上、2) 体温 38°C 以上、3) WBC 10,000/mm³ 以上、4) CRP 4.0 mg/dl 以上、5) P.S. 2 以上の 5 項目を規定した。Table 1 に年齢・性別分布を示すが、男性 24 例、女性 22 例であり、43 歳から 92 歳までの平均 70.6 歳で、60 歳以上が全体の 85% を占めていた。

基礎疾患は、気管支拡張症 8 例、肺癌 8 例など気道系疾患が 29 例で、その他の基礎疾患としては糖尿病 2 例、脳血管障害 2 例など計 8 例であった。また、基礎疾患のないものは 9 例であった (Table 2)。

感染症の内訳を Table 3 に示した。肺炎がもっとも多く 31 例を占めていた。

2. 投与量・投与方法

IPM/CS は 1 日 2.0 g を 4 回に分割して、30 分以上かけて点滴静脈内投与した。投与期間は、原則として 3 日以上、14 日間以内としたが、15 日以上投与したものが 9 例あり、最高投与期間は 21 日であった。総投与量は、2~10 g が 6 例、~20 g が 22 例、~30 g が 16 例、31 g 以上が 2 例で、最高総投与量は 42 g であった。

3. 血中濃度および喀痰中濃度測定

6 例で IPM の血中濃度および喀痰中濃度を測定した。血中濃度は、6 時間毎の投与前、投与 30 分後の 8 ポイントを、喀痰中濃度は、投与前と、6 時間毎の投

与 1.5 時間後の 5 ポイントを測定した。

4. 臨床効果判定

臨床効果判定は、投与終了時に主治医が著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。また、全症例のうち 24 症例について、投与 3 日後、5 日後、7 日後にも臨床効果を判定した。

II. 成績

各症例の臨床成績を Table 1 に示した。重症例 33 例中、有効以上が 30 例で有効率 90.9% であった。中等症は 13 例あり、全例有効以上であった。

感染症別臨床効果を Table 3 に示す。肺炎 31 例のうち 30 例が有効以上であり、気管支拡張症の急性増悪は 7 例中 6 例、その他では急性気管支炎の 1 例を除き全例有効以上であった。全体の有効率は、43/46 (93.5%) であった。

基礎疾患別では気道系疾患の 29 例のうち 26 例が有効以上を示した。また、基礎疾患のないものおよびその他の基礎疾患を有するものでは全例有効以上であった (Table 2)。

46 例のうち IPM/CS 投与前に他の抗生剤が投与され、それが無効と判断され IPM/CS に変更されたのは 19 例であった。これらの症例に対する IPM/CS の有効率は 16/19 (84.2%) であり、先行抗生剤のない症例の 27/27 (100%) に比べ低かった (Table 4)。

分離菌は 22 症例から 28 株が得られた。その消長を Table 5 に示す。*Staphylococcus aureus* の 4 株中不変の 3 株は MRSA であった。全体の消失率は、17/24 (70.8%) であった。

今回の対象症例のうち 6 例につき IPM の血中濃度 (Fig. 1) および喀痰中濃度 (Table 6) を測定した。血中濃度は投与 6 時間後には測定限界以下を示し、投与 30 分後に 40 µg/ml 前後であった。喀痰中濃度は、投与 1.5 時間後に 1.5~2.0 µg/ml を示し、良好な移行が認められた。

早期臨床効果の判定結果は Fig. 2 に示した。3 日目で 50%、5 日目で 70.8%、7 日目で 91.7% の有効率であった。また、コントロールとして当施設で検討した IPM 2.0 g を 2 回に分割投与した呼吸器感染症 20 例との投与日数の比較では (Table 7)、全体的に 4 分割投与の方が投与期間が短い傾向が得られ、平均投与日数も 2 分割投与の 15.8 日に比べ、4 分割投与は 10.9 日であった。

副作用は 2 例に上腹部不快感、発疹がみられたが、いずれも軽度であり、投与中止により回復した。臨床

Table 1-1. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	PS	Treatment		Pre-treatment antibiotics	Organism isolated*	Evaluation		Adverse reaction
						Daily dose (g × times)	Duration (days)			Bacteriological effect	Clinical effect	
1	82 F	pneumonia	severe	lung cancer	4	0.5 × 4	9	18	NF	unknown	good	-
2	77 M	pneumonia	severe	lung cancer	4	0.5 × 4	15	30	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	unchanged	good	-
3	75 M	pneumonia	severe	lung cancer	2	0.5 × 4	13	26	NF	unknown	poor	-
4	75 M	pneumonia	severe	lung cancer	2	0.5 × 4	11	22	<i>E. cloacae</i> NF	eradicated	good	-
5	69 M	pneumonia	severe	lung cancer	4	0.5 × 4	13	26	NF	unknown	good	-
6	63 M	pneumonia	severe	lung cancer	1	0.5 × 4 /0.5 × 3	14	17	NF	unknown	excellent	-
7	80 M	pneumonia	severe	old tuberculosis (IV ₁)	3	0.5 × 2 /0.5 × 4	10	19	<i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	replaced	excellent	-
8	76 M	pneumonia	severe	old tuberculosis (bV ₂)		0.5 × 4	14	28	NF	unknown	good	-
9	85 M	pneumonia	severe	pulmonary emphysema	4	0.5 × 4 /0.5 × 3	9	15.5	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>S. aureus</i> (MRSA)	unchanged	good	-
10	71 M	pneumonia	severe	pulmonary emphysema	4	0.5 × 4	10	20	<i>S. pneumoniae</i> NF	eradicated	good	-
11	76 F	pneumonia	severe	bronchiectasis	3	0.5 × 4 /0.5 × 2	7	9	GNR GNR	decreased	good	-
12	55 M	pneumonia	severe	idiopathic interstitial pneumonia	3	0.5 × 2 /0.5 × 4	15	25	ND	unknown	good	-
13	74 M	pneumonia	severe	pulmonary fibrosis	4	0.5 × 4	5	10	ND	unknown	good	-

* before treatment NF: normal flora ND: not done

* after treatment

CZX, ceftizoxime; FMOX, flomoxef; MINO, minocycline; CAZ, ceftazidime; TFLX, tosuflloxacin; CZON, ceftazone.

Table 1-2. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	PS	Treatment			Pretreatment antibiotics	Organism isolated*	Evaluation		Adverse reaction
						Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)			Bacteriological effect	Clinical effect	
14	75 M	pneumonia	severe	stomach cancer	2	0.5×4 /0.5×2	14	25	PIPC	<i>S. liquefaciens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	replaced	good	-
15	89 M	pneumonia	severe	old myocardial infarction	4	0.5×4	11	22		NF	unknown	good	-
16	85 F	pneumonia	severe	heart failure	2	0.5×4	7	14	CPZ	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i>	replaced	good	-
17	74 M	pneumonia	severe	apoplexy	4	0.5×4	11	22	CZON, CAZ	<i>P. mirabilis</i> ND	unknown	good	-
18	98 F	pneumonia	severe	-	4	0.5×2 /0.5×4	17	33		<i>E. agglomerans</i> <i>C. freundii</i> <i>X. maltophilia</i>	replaced	excellent	-
19	81 F	pneumonia	severe	-	4	0.5×4	7	14		NF	unknown	excellent	-
20	72 M	pneumonia	severe	-	1	0.5×3 /0.5×4	9	17.5		<i>X. maltophilia</i> <i>X. maltophilia</i>	unchanged	excellent	-
21	69 F	pneumonia	severe	-	4	0.5×4	21	42	MINO	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	partially eradicated	good	-
22	69 M	pneumonia	severe	-	0	0.5×4	10	20	CAZ, MINO	NF	unknown	excellent	-
23	64 M	pneumonia	severe	-	2	0.5×4	8	16	MINO	ND	unknown	good	-

* before treatment NF: normal flora ND: not done
after treatment

PIPC, piperacillin; CPZ, cefoperazone; CZON, ceftazidime; CAZ, ceftazidime; MINO, minocycline.

Table 1-3. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	PS	Treatment			Pretreatment antibiotics	Organism isolated*	Evaluation		Adverse reaction
						Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)			Bacteriological effect	Clinical effect	
24	82 M	exacerbation of bronchiectasis	severe	bronchiectasis	2	0.5 x 3 /0.5 x 4	16	29.5		<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	decreased	excellent	-
25	68 F	exacerbation of bronchiectasis	severe	bronchiectasis	3	0.5 x 4 /0.5 x 2	18	19	TFLX	GNR GNR	unchanged	fair	-
26	68 M	exacerbation of bronchiectasis	severe	bronchiectasis	3	0.5 x 4 /0.5 x 3	17	25.5	CTM	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	replaced	good	-
27	61 F	exacerbation of bronchiectasis	severe	bronchiectasis	2	0.5 x 4 /0.5 x 3	13	22		<i>P. aeruginosa</i> NF	eradicated	good	-
28	67 F	DPB	severe	-	3	0.5 x 4 /0.5 x 2	11	15		<i>A. xylosoxidans</i> <i>A. xylosoxidans</i>	unchanged	good	-
29	61 F	exacerbation of DPB	severe	DPB	3	0.5 x 3 /0.5 x 4	7	13.5		<i>S. pneumoniae</i> NF	eradicated	excellent	-
30	69 M	lung abscess	severe	lung cancer	2	0.5 x 4	9	18		<i>H. influenzae</i> NF	eradicated	excellent	-
31	66 F	pleurisy	severe	lung cancer	4	0.5 x 4	4	8	MINO	ND	unknown	good	rash
32	56 M	acute bronchitis	severe	old tuberculosis (bV ₂) myodystrophy	2	0.5 x 4	11	22	ABPC, AZT CLDM	NF	unknown	poor	-
33	72 M	acute bronchitis	severe	diabetes mellitus	3	0.5 x 4	8	16		ND	unknown	good	-
34	60 F	pneumonia	moderate	DPB	0	0.5 x 2 /0.5 x 1	7	7.5		NF	unknown	good	-
35	52 F	pneumonia	moderate	DPB	0	0.5 x 4 /0.5 x 2	9	9.5		NF	unknown	excellent	-
36	77 M	pneumonia	moderate	pulmonary emphysema	3	0.5 x 4	11	22		NF	unknown	excellent	-

DPB: diffuse panbronchiolitis

before treatment NF: normal flora ND: not done

* after treatment

TFLX, tosylloxacin; CTM, cefotiam; MINO, minocycline; ABPC, ampicillin; AZT, aztreonam; CLDM, clindamycin.

Table 1-4. Clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disorders	PS	Treatment			Pretreatment antibiotics	Organism isolated*	Evaluation		Adverse reaction
						Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)			Bacteriological effect	Clinical effect	
37	82 F	pneumonia	moderate	bronchial asthma	2	0.5×2 /0.5×4	10	19		<i>B. catarrhalis</i> NF	eradicated	excellent	-
38	50 F	pneumonia	moderate	apoplexy	1	0.5×4	15	30	CPFX, CLDM, AZT	NF	unknown	good	-
39	69 F	pneumonia	moderate	diabetes mellitus	1	0.5×4 /0.5×2	12	19		NF	unknown	excellent	-
40	79 F	pneumonia	moderate	chronic rheumatism	1	0.5×2 /0.5×4	8	15		ND	unknown	excellent	-
41	92 F	pneumonia	moderate	-	2	0.5×4	8	16		<i>S. pneumoniae</i> ND	unknown	good	-
42	67 F	exacerbation of bronchiectasis	moderate	bronchiectasis	1	0.5×4 /0.5×2	10	13		<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> NF	eradicated	good	-
43	47 F	exacerbation of bronchiectasis	moderate	bronchiectasis	2	0.5×4 /0.5×2	17	21		<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>S. aureus</i> (MRSA)	unchanged	good	-
44	47 F	exacerbation of bronchiectasis	moderate	bronchiectasis	1	0.5×4 /0.5×2	11	13		NF	unknown	fair	-
45	43 F	DPB	moderate	-		0.5×3 /0.5×1	2	2		NF	unknown	good	epigastric discomfort
46	79 M	empyema	moderate	tuberculosis	3	0.5×4	9	18		NF	unknown	good	-

* before treatment NF: normal flora ND: not done
after treatment

CPFX, ciprofloxacin; CLDM, clindamycin; AZT, aztreonam.

Table 2. Clinical efficacy according to underlying disease

Underlying disease	Number	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
None	9	4	5			9/9 (100)
Bronchiectasis	8	1	6	1		
Lung cancer	8	2	5		1	
Diffuse panbronchiolitis	3	2	1			
Old tuberculosis	2	1	2			
Old tuberculosis+Myodystrophy	1				1	
Pulmonary emphysema	3	1	2			
Ideopathic pulmonary fibrosis	2		2			
Bronchial asthma	1	1				
Tuberculosis	1		1			
Diabetes mellites	2	1	1			
Apoplexy	2	1	1			
Heart failure	1		1			
Old myocardial infarction	1		1			
Chronic rheumatism	1	1				
Stomach cancer	1		1			
Total	46	15	28	1	2	43/46 (93.5)

Table 3. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	Number	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	31	12	18		1	30/31 (96.8)
Exacerbation of bronchiectasis	7	1	5	1		6/7 (85.7)
Diffuse panbronchiolitis	2		2			
Empyema	2		2			
Acute bronchitis	2		1		1	
Exacerbation of diffuse panbronchiolitis	1					
Lung abscess	1	1				
Total	46	15	28	1	1	43/46 (93.5)

Table 4. Clinical efficacy in patients who did not respond to previous antibiotics

Previous antibiotics	Number	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
-	27	13	14			27/27 (100)
+	19	2	14	1	2	16/19 (84.2)

+: PC 1, CEP 10, Other 5, CEP+Other 3

検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

医学、薬学の臨床医学の進歩による重症疾患の延命と人口の高齢化に伴う感染の難治化傾向にある昨今で

ある。特に高齢者の呼吸器感染症は難治性であり⁹⁾、したがって治療に際しては抗生物質の長期連用となる傾向が強く、しばしば菌交代現象を惹起せしめる。また、肺の既存構造の破綻や代謝異常がみられるような

Table 5. Bacteriological effect

Organism isolated	Number	Eradicated	Replaced	Decreased	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	4	1			3		1/4
<i>S. epidermidis</i>	1	1					1/1
<i>S. pneumoniae</i>	3	2				1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1		1				1/1
<i>E. cloacae</i>	1	1					1/1
<i>E. agglomerans</i>	1		1				1/1
<i>S. marcescens</i>	1		1				1/1
<i>S. liquefaciens</i>	1		1				1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1					1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1		1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	5	3	1	1			4/5
<i>X. maltophilia</i>	1				1		0/1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1				1		0/1
<i>P. mirabilis</i>	1					1	
<i>C. freundii</i>	1		1				1/1
<i>B. catarrhalis</i>	1	1					1/1
<i>A. xylosoxidans</i>	1				1		0/1
GNR	2			1	1		0/2
Total	28	10	7	2	7	2	17/25 (68.0)

Table 6. Sputum concentration of imipenem, 500 mg/day, i.v.

Time (h)	0	1.5	7.5	13.5	19.5
Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	ND	1.538 \pm 0.431	1.694 \pm 0.770	2.048 \pm 1.310	1.714 \pm 1.191

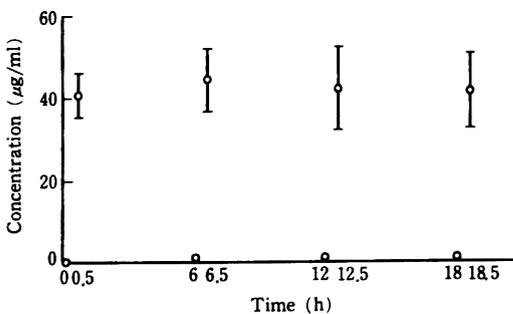


Fig. 1. Serum concentration of imipenem, 500 mg/day, i.v.

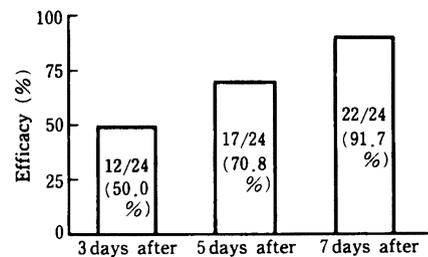


Fig. 2. Clinical efficacy in the early period after imipenem administration.

compromised host では血流の供給も悪く、感染病巣への抗生物質の移行濃度が保たれないため、除菌効果が悪いことから、いたずらに多剤併用や長期連用療法

が行われ耐性菌の出現を招いている。

重症呼吸器感染症の治療に際して、治療開始前の様々の臨床情報のレベルで可能な限り起炎菌を推定し、適切な薬剤を選択し、治療にあたる⁴⁾。ここで重要なポイントは、治療中にも治療開始時と同様のチェ

Table 7. Comparison of duration of treatment at the different doses of imipenem/cilastatin administered

Duration (days)	Number of patients (%)	
	0.5 g×4 times	1.0 g×2 times
~ 4	5 (11.6)	0
5~10	21 (48.9)	3 (15.0)
11~15	11 (25.6)	9 (45.0)
16~20	5 (11.6)	4 (20.0)
21~25	1 (2.3)	1 (5.0)
26~	0	3 (15.0)
Total	43 (100)	20 (100)
(mean duration)	(10.9 days)	(15.8 days)

ックを定期的に行うことが、早期治療効果の認識から早期治療中止時期を見定めることが可能となる。

今回、我々は重症呼吸器感染症に対し、抗菌力の強いIPM/CSを、起炎菌に対し十分な抗菌力を発揮する濃度を保つために、1日4回に分割投与した。IPM/CS 2.0 gを1日2回に分割投与した時の血中濃度は、投与後6時間で測定限界以下となっており⁵⁾、次の投与までの6時間は血中にIPMがほとんど存在しないことになる。1日4回投与におけるIPMの体内動態を検討した結果、6時間毎の投与によりIPMは40 µg/mlの濃度を4回示し、より高い血中濃度を維持することが判明した。一方、喀痰中濃度の検討から、感染巣に良好に移行していることが認められた。早期治療効果判定による臨床効果では、5日目に70%、7日目には92%の有効率を認めた。これをより明らかにするために投与日数の検討をしてみたところ、当施設で検討した2分割投与群に比べ、今回の4分割投与群ではより短期間の投与で臨床効果をあげることができた。平均投与日数は2分割投与では15.8日であったのに対し、4分割投与では10.9日と短かった。したがって、IPMはPAEを認める⁵⁾ことから、症例によっては5日目(有効率70%)に治療中止を決定してもよい例が存在しうる。7日目では有効率が92%の結果であったことから、今後、一般的に薬剤の治験において、3日、5日、7日目と木目の細かい効果判定を実施し、治療中止時期を探るべきである。また、副作用は2例に上腹部不快感、発疹を認めたのみで、いずれも投与中止により回復し、臨床検査値異常は認められなかった。このことは、IPMの1回投与量が少ないことによるものと推察される。今回

の検討結果から、1日4分割投与法は、有効性、安全性ともに高く、有用な投与法であるとともにより高い臨床効果を示すことが示唆された。1日4回投与は、投与期間の短縮につながり、Cost Benefitおよび患者のQuality of lifeを高め、かつ菌交代症あるいは耐性菌の出現防止につながることが推察される。

文 献

- 1) 菊池典雄, 小野崎郁史, 河野典博, 山口哲生, 長尾啓一, 栗山喬之, 菅野治重, 久保勢津子, 巽浩一郎, 沖田伸也, 他: 呼吸器感染症に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床効果一特に中等症, 重症肺炎に対する monotherapy について一. *Chemotherapy* 38: 74~89, 1990
- 2) 下方 薫, 川津秀隆, 西脇敬祐, 山本雅史, 酒井秀造, 千田嘉博, 鳥井義夫, 天野博史, 坂 英雄, 斎藤博: 呼吸器感染症における Imipenem/Cilastatin sodium の臨床経験. *Jap. J. Antibiotics* 43: 14~22, 1990
- 3) 佐藤篤彦, 本田和徳, 岡野昌彦: 感染症の治療 難治例の対策. *現代医療* 17: 1713~1719, 1985
- 4) 佐藤篤彦, 本田和徳, 千田金吾, 岩田政敏: 感染症を中心とした肺炎の鑑別と治療. *Current Therapy* 6: 26~31, 1988
- 5) 鈴山洋司, 長沢正夫, 古賀宏延, 森 賢治, 重野芳輝, 山口恵三, 斎藤 厚, 原 耕平, 毎田徹夫, 松田源治, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-4): 694~711, 1985
- 6) Hanberger, H, Nilsson L E, Nilsson M, Maller R: Post-Antibiotic Effect of Beta-Lactam Antibiotics on Gram-Negative Bacteria in Relation to Morphology, Initial Killing and MIC. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dic.* 10: 927~934, 1991

Evaluation of the pharmacokinetics and early clinical efficacy of with
imipenem/cilastatin sodium administered in four divided doses per
day for severe pulmonary infection

Atsuhiko Sato, Hideki Suganuma, Shiro Imokawa,
Atsushi Yoshitomi, Takafumi Suda, Hiroshi Hayakawa
and Kingo Chida

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University,
3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi 431-31, Japan

Masahiro Shirai

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Tenryu Hospital

Yutaka Nakano

Department of Internal Medicine, Kakegawa City Hospital

Toshihiro Shirai

Department of Internal Medicine, Hamamatsu Red Cross Hospital

Jinichiro Akiyama

Department of Internal Medicine, Shimada Municipal Hospital

Hideo Aoki

Department of Internal Medicine, Kanbara Municipal Hospital

Sumio Kawakatsu

Department of Internal Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

Takayoshi Watanabe

Department of Internal Medicine, Fujinomiya City Hospital

Hiroshi Uchiyama

Department of Internal Medicine, Iwata City General Hospital

Noriko Kita

Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Mikio Toyoshima

Department of Internal Medicine, Fujieda City-Shida General Hospital

We investigated the pharmacokinetics and effects of imipenem cilastatin sodium (IPM/CS) administered in four divided doses per day in the treatment of patients with pulmonary infection. The results were as follows:

- 1) IPM/CS was given to 46 patients at 2.0 g/day divided into four doses. In these 46 cases, the results were excellent in 15, good in 28, fair in 1, poor in 2. The clinical efficacy rate was 93.5%. Rash and epigastric discomfort were observed as adverse reactions in 1 case each.
- 2) With four divided doses, the concentration of imipenem (IPM) in serum and sputum remained high for a longer time than with twice daily administration.
- 3) The clinical efficacy rate was 70% on the fifth day and 92% on the seventh day. Mean duration of treatment was short, 10.9 days.

Based on these results, we conclude that daily administration of IPM in four divided doses provides excellent efficacy and safety, and reduces the required duration of treatment.