

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の泌尿器科領域における 長期投与対象の選択と治療成績の検討

平塚市民病院泌尿器科（医長：鈴木恵三）

鈴木 恵 三 ・ 高 梨 勝 男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科（主任：名出頼男教授）

名出 頼男 ・ 藤田 民夫 ・ 小川 忠

平林 聡 ・ 玉井 秀亀 ・ 柳岡 正範

石 黒 幸 一

愛知県済生会病院泌尿器科（部長：浅野晴好）

浅 野 晴 好 ・ 米 津 昌 宏

静岡赤十字病院泌尿器科（部長：置塩則彦）

置 塩 則 彦 ・ 花 井 俊 典

練馬総合病院泌尿器科（部長：森口隆一郎）

森 口 隆 一 郎 ・ 山 越 剛

立川共済病院泌尿器科（部長：長久保一郎）

長久保 一 郎 ・ 青 木 清 一

日野市立総合病院泌尿器科（部長：平野 功）

平 野 功

東京総合臨床検査センター（部長：出口浩一）

出 口 浩 一

A CLINICAL EVALUATION OF MK-0787/MK-0791 FOR A LONG- TERM ADMINISTRATION ON UROLOGICAL INFECTIONS

Keizo SUZUKI and Katsuo TAKANASHI

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yorio NAIDE, Tamio FUJITA, Tadashi OGAWA,

Satoru HIRABAYASHI, Hideki TAMAI,

Masanori YANAOKA and Koichi ISHIGURO

From the Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

Haruyoshi ASANO and Masahiro YONEZU

From the Department of Urology, Aichi Prefectural Saiseikai Hospital

Norihiko OKISHIO and Toshinori HANAI

From the Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

Ryuichiro MORIGUCHI and Tsuyoshi YAMAGOSHI

From the Department of Urology, Nerima General Hospital

Ichiro NAGAKUBO and Seiichi AOKI

From the Department of Urology, Kyosai-rengokai Tachikawa Hospital

Isao HIRANO

From the Department of Urology, Hino Municipal General Hospital

Kōichi DEGUCHI

From the Research Department, Tokyo Clinical Research Center

MK-0787 (Imipenem)/MK-0791 (Cilastatin sodium), a new compound of Thienamycin, was administered in treatment of 35 patients (36 cases) with chronic complicated UTI or for prevention of serious infections with much complicated factors. The patients were principally treated at a daily dose of 1 g for over 10 days. The efficacy rate of 26 patients who were evaluable in the early phase (4~7 days) was 88.5%, while it became up to 92.3% in the final phase judgment. As for clinical usefulness, the result was obtained to be as high as that of the clinical efficacy. In bacteriological study, 35 strains were clinically isolated including 7 strains of *P. aeruginosa* from UTI. All the strains disappeared with an eradication rate of 100% after treatment. Strains appearing after Imipenem/Cilastatin sodium treatment mainly consisted of fungi.

Usefulness judgments tended to be greater in the final phase than in the early phase. As for side effects, vomiting was recorded in one case, in which the administration was discontinued. In laboratory findings there were 3 cases with elevated GPT, 2 cases with elevated GOT, one case with elevated γ -GTP, one with thrombocytopenia, and one with eosinophilia each, but these abnormal values were slight and transient.

In summary our clinical study showed that Imipenem/Cilastatin sodium was a very effective antibiotic in treatment on moderate or serious UTI or preventive use for infections in compromised hosts. Considering the features of this agent, it might be more effective and useful for clinical use in treatment on polymicrobial infections including stubborn organisms than any other antimicrobial compounds. Furthermore, it was safe and well tolerable in a long term treatment.

Key words: Imipenem, Cilastatin sodium, UTI, Longterm administration

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791, Fig. 1) は、 β -lactam 剤としては既存の同系剤に比べて多くの点でユニークな特長をもっている。われわれは本剤について基礎、臨床面で既に明らかにされている特長を把握して、泌尿器科領域で適応と思われる対象疾患について序め討議した。そしてこれらの対象に治療を目的として10日以上長期投与を行ない、有効性と安全性の検討と共に、改めて対象疾患についても考察を行なった。

方法と対象

1. 疾患の選択

今回の臨床研究に参加した藤田学園保健衛生大学泌尿器科とその関連施設6病院の泌尿器科の代表者によって、序め対象疾患について討議が行なわれ、プロトコ

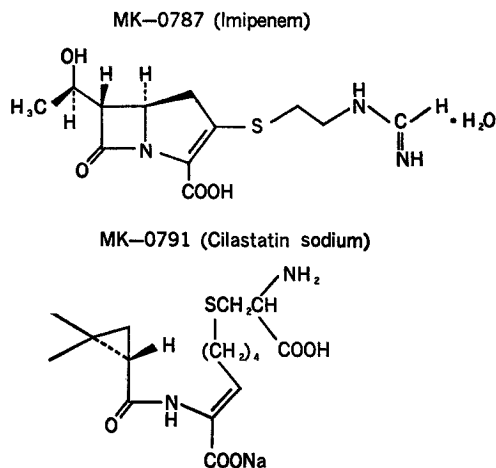


Fig. 1

Table 1. Protocol of treated cases for longterm administration

Criteria 1. Patients treated with longterm administration are included in the following.	
1) Patients who were judged as "Good" by the UTI criteria.	
Patients who were judged as "Poor" by the UTI criteria, but whose pyuria or bacteriuria reacted to the drug.	
2) Patients who were judged as "Poor" by the UTI criteria, but whose	
3) symptoms improved.	
Criteria 2. Infection Groups	
1) Sepsis	
2) Bacteremia disclosed or suspected	
3) Last stage infections in hectic host or infection in compromised host, which needs to be controlled	
4) Longstanding prostatic infection in which acute exacerbation is feasible during postoperative course	
5) Other infections	
Non Infection Groups	
6) Before or after renal surgery especially in infectious stone cases	
7) Surgical intervention in neurogenic bladder	
8) Total prostatectomy, Total cystectomy	
(After Urethroplasty, Ureteroplasty, Cystoplasty, Pyeloplasty, Nephrostomy etc.)	
9) Others	

Table 2. Age and sex of patients treated with Imipenem/Cilastatin sodium

Age(Y)	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
30-39	3 (8.6)	3	0
40-49	2 (5.7)	2	0
50-59	7 (20.0)	6	1
60-69	11 (31.4)	6	5
70-79	6 (17.1)	6	0
80-85	6 (17.1)	5	1
Total	35	28	7
(%)		80 (%)	20 (%)

ールを作成した (Table 1)。その骨子の第一は、UTI 薬効評価基準 (以下 UTI 基準) で「著効」でなく「有効」と判定された例や、「無効」とされたものの本剤に反応を示しているものを対象 (Criteria-1, 以下 C-1) とした。これらの対象は UTI 基準で規定されている 5 日の治療では効果が不十分で、更に長期に投与することにより成績が向上すると期待される症例である。第二は敗血症をはじめとする重症感染症、宿主条件が悪く感染防禦が必要な例、major surgery 後の術後感染防止等をはじめとする対象 (Criteria-2, 以下 C-2) である。この他にいくつかの対象を含めたが、これは主治医の選択に委ねた。

2. 患者背景 (Table 2)

症例は 35 例で年齢構成は 30～85 歳までに分布している。もっとも多い年齢層は 60～69 歳までで 11 例、31.4 % であった。65 歳以上の高齢者は 16 例で、47.5 % を占めた。性比は男性 28 例、女性 7 例で 4 対 1 であった。なお本剤単独投与例の他に他剤との併用例が 3 例あり、これらは別個の症例として扱った。

3. 対象疾患とプロトコルの適応

Table 1 に示したプロトコルのうち C-1 を適用した 13 症例 (#1～#13) の概要を Table 3-1 に示した。いずれも慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, CC-UTI) である。13 例中 8 例 (61.5 %) に手術歴の既往がある。11 例、84.6 % (うち 1 例は中途挿入、中途抜去) に留置カテーテルが用いられている。Table 3-2 は C-2 を適応した 16 例 (#14～#29) を示した。CC-UTI 13 例の他に、細菌性前立腺炎 (1 例副睾丸炎合併) と副睾丸炎 (UTI 合併) が含まれている。手術歴のある症例は 5 例 (31.3 %) であった。カテーテル留置症例は 12 例 (75.0 %) であるが、途中で抜去された例が 8 例あった。Table 3-3 は投与日数が 7 日以内の 6 例 (#30～#35) を示した。これらの症例には、主治医の判断に基づいて選んだ症例や、副作用の為に中止したものが含まれている。その内容は、細菌性前立腺炎 2 例 (1 例副睾丸炎合併) と CC-UTI 4 例である。手術歴は 4 例 (66.7 %) にあった。留置カテーテルは 5 例 (うち 1 例は中途より留

Table 3-1. Clinical features of patients applied for criteria 1

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Infection	Underlying conditions	History of surgery	Day of operation	Catheter **	Applied Protocol No.
1 K.Y.	63	M 48	CCP	B.T. Mobile kidney	Total cystectomy, Ureterocutaneostomy	B:8months B:8months	+ ③	1
2 M.H.	67	F 55	CCP	Uterine cancer	Radical hysterectomy, Ureterocutaneostomy	B:7years B:3months	+ ③	1
3 T.M.	76	M 45	CCC	B.P.H.	TUR-P	A:2days	+ ①	1
4 T.F.	85	M 44	CCC	B.P.H. N.B.	None	—	+ ①	1
5 T.T.	67	M 49	CCC	Ca-P Urethral stricture	TUR-P	B:2years	+ ②	1, 2-③
6 S.M.	78	M 48	CCC	B.P.H.	TUR-P	B:3months	—	1
7 T.A.	67	F 50	CCC	N.B. D.M.	None	—	+ ①	1
8 K.N.	82	M 49.5	CCC	B.P.H.	None	—	+ ①	1
9 S.M.	58	M 67	CCP	Renal pelvic stones	Pyelolithotomy	D:12days	→+→- (D:12~D:14) ①	1, 2-⑥
10 I.O.	65	M 42	CCP	B.T.	Ureterocutaneous anastomosis	B:47days	+ ③	1, 2-③
11 I.O.	66	M 42	CCP	B.T.	Total cystectomy, Ureterocutaneous anastomosis	B:4months B:4months	+ ③	1, 2-③
12 R.N.	75	M 64	CCP	Ca-P Nephrotresis	Nephrostomy, TUR-P	B:1year B:28days	+ ④	1, 2-③
13 S.K.	33	M 70	CCP	Ureteral stone	Ureterolithotomy	B:8days	—	1

* B:Before treatment, D:During treatment, A:After treatment

TUR-P : Trans urethral resection of prostate

** ①:Urethral ②:Cystostomy ③:Ureterostomy ④:Nephrostomy

置)に用いている。Table 3-4 は本剤と他剤との併用を行なった3症例(#36~#38)を示したものである。いずれも重症で、かつ複数の基礎疾患または合併症をもつ感染症であり、全例留置カテーテルを用いている。併用薬剤は、amikacin (AMK), dibekacin (DKB)をはじめとするアミノ配糖体 (AGs) の他に cefsulodin (CFS), sulfamethoxazole, flucytosine 等が投与された。今回の臨床検討に際しては、宿主側の条件を明確化するために、基礎疾患、手術歴とその内容を詳細に記載した。更に、細菌学的検討は東京総合臨床検査センターに依頼して、細菌の同定、菌数計算、感受性測定等にわたって詳細な分析を行なった。Table 4 は全症例のうち本剤に適用したプロトコールを示したものである。症例で複数のプロトコールに該当するものもあるので、適用総数は33件、症例数の27を上回る。C-1 の適用例は13例、C-2 は20例である。27例のうち1つの適用例は21例、2つの例は6例であった。

4. 投与法、量、期間 (Table 5)

本剤を生食 100 ml に溶解し、原則として30分以上かけて、全例点滴静注 (DI) により投与した。1日

投与量と投与期間は Table 5 に示したが、もっとも多く用いられた量は、1日 0.5 g × 2、29例あった。このうち10日以上 (最長22日) の例は23例あった。1日 1.0 g × 2 の例は5例あり、このうち3例は14~16日間投与した。全体として10日以上投与例数は29例 80.6%である。なお1症例 (#34) は、宿主条件が変り、一定の期間において2度にわたり投与したので2例数としたため全体の患者数35を1例上回った36件の投与数となった。

5. 効果判定

効果判定は10日以上投与した症例については、主治医により治療開始後4~7日目に判定 (early judge, 以下 E-判定) し、その後治療終了時の判定 (final judge, 以下 F-判定) も行ない、効果の比較を行なった。判定の主な指標は、臨床経過、細菌尿、膿尿等の動向によった。なお5日目で UTI 基準に合致する例は、これに基づいた判定も行ない、更に終了時も可能な例ではこれにより判定して、経時的に効果の比較を行なった。有用性は、有効性と安全性のバランスをみて主治医がアナログスケールにチェックし、これを読みとり評点 (100点法) とした。この評価に関して

Table 3-2. Clinical features of patients applied for criteria 2

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Infection	Underlying conditions	History of surgery	Day of operation	Catheter **	Applied Protocol
14 N.T.	50	M 45	CCC Sepsis	Extensive necrotic skin D.M.	None	—	+ ①	2-①
15 Y.O.	41	M 63	CCP	Hydronephrosis	Nephrectomy	B:3days	—	2-⑥
16 S.I.	74	M /	CCP	B.T.	TUR-BT, Total cystectomy, Ureterocutaneostomy	B:13days D:1day D:1day	+→- (B→D:1) ①③	2-① 2-⑧
17 K.N.	83	M 48	CCC	Ca-P	TUR-P	D:5days	+→- (B→D:7) ①	2-⑧
18 M.K.	64	M 66	CCC	B.P.H.	TUR-P	D:5days	+→- (B→D:8) ①	2-⑧
19 S.I.	78	M 49	CCC	B.P.H.	TUR-P	B:3days	+→- (B→D:8) ①	2-⑧
20 K.S.	84	M 54	CCC	B.P.H.	TUR-P	B:0day	+→- (B→D:5) ①	2-⑧
21 T.I.	69	M 60.5	CCC Acute epididymitis	B.P.H.	Orchiectomy	D:7days	—	2-⑤
22 M.S.	60	F 45	CCP	Renal coral calculus	Nephrolithotomy	D:5days	→+→- (D:5→D:10) ①	2-⑥
23 M.O.	36	M /	CCP	Renal diverticular stones Ureteral calculus	Nephrectomy	D:2days	→+→- (D:2→D:4) ①	2-⑥
24 T.I.	49	M 68	CCP	Renal pelvic stones	Pyelolithotomy	D:5days	→+→- (D:5→D:7) ①	2-⑥
25 E.N.	58	M 60	Acute prostatitis Acute epididymitis	None	None	—	—	2-④
26 T.Y.	51	M 63	Chronic prostatitis	None	None	—	—	2-④
27 K.H.	30	M 65	Epididymitis CCC	Urethral stricture	Urethroplasty	B:2months	+ ① ②	2-⑤
28 S.S.	55	F 40	CCC	N.B.	None	—	+ ①	
29 Y.Y.	83	M /	CCC	Ca-P	None	—	+ ①	

* B:Before treatment, D:During treatment, A:After treatment

** ①:Urethral ②:Cystostomy ③:Ureterostomy ④:Nephrostomy

Table 3-3. Clinical features of patients treated for less than 7 days

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Infection	Underlying conditions	History of surgery	Day of operation	Catheter **	Remarks
30 T.M.	52	M 69	Chronic prostatitis	Prostatic stones	TUR-P	B:0days	+→- (B→D:2) ①	
31 M.I.	56	M 46.5	Acute prostatitis Acute epididymitis	None	None	—	—	
32 M.T.	62	F 39	CCP	Ureterocutaneous stoma	Ureterocutaneostomy	B:6months	+ ③	Vomitting (※)
33 M.K.	80	F 38	CCP	B.T.	Total cystectomy, Ureterocutaneostomy	B:4months B:4months	+ ③	
34 I.S.	70	M 50	CCP	Tumor of renal pelvis	None	—	+ ①	
35 K.S.	62	F 36.5	CCP	Renal stone	Nephrectomy (Right), Nephrostomy (Left)	B:36years B:6years	+ ④	

* B:Before treatment, D:During treatment, A:After treatment

** ①:Urethral ②:Cystostomy ③:Ureterostomy ④:Nephrostomy

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Ca-P : Carcinoma of prostate

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

B.T. : Bladdertumor

N.B. : Neurogenic bladder

は、各機関で行なった症例と評価が不均衡とならないように、全例の検討と併せて臨床試験終了時に各研究機関の代表者の間で協議を行ない、公正化をはかった。

6. 安全性

自他覚的副作用と臨床検査をみた。後者は原則として投与前、治療中、治療終了時の3回に採血を行なっ

た。検査項目は、末梢血、肝機能、腎機能が主である。

成 績

1. 臨床

1) 全症例の成績概要

C-1 を適用した13症例は Table 6-1 に、C-2 を

Table 3-4. Clinical features treated in combination with Imipenem/Cirastatin sodium and other antibacterial drugs

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis	Underlying conditions	History of surgery	Day of operation	Cath- **	Combined drug
36 N.S.	60	M /	CCC/CCP	Colostomy Ureterocutaneous stoma (Left) Pyonephrosis(Rihgt) N.B.,Renal insufficiency	Miles operation, Ureterostomy	B:7 years B:4 days	+ ③	AMK DKB CFS
37 K.U.	56	M 66.6	CCC/CCP Retroperitoneal abscess	B.T.	Percutaneous nephrostomy, Nephrostomy, Retroperitoneal drainage	B:15 days B:4 days B:4 days	+→- (B-D:3)④	AMK GM
38 K.A.	51	M 58	Pneumonia	Renal insufficiency DIC	Renal transplantation	B:84 days	+ ①	Sulfamethoxazole Flucytosine

* B:Before treatment, D:During treatment, A:After treatment

** ①:Urethral ②:Cystostomy ③:Ureterostomy ④:Nephrostomy

適用した16症例は Table 6-2 に、それぞれの成績の概要を示した。Table 6-3 は、7日以内の投与成績を、Table 6-4 は他剤と併用した3例の成績をそれぞれ要約して示した。以上の各症例に対する評価を総括したものが Table 7-1~7-3 である。併用投与例は、参考資料 (Table 6-4) に成績を記載するのみにとどめた。評価の内容は治療初期と治療終了時に、細菌学的反応、UTI 基準、主治医判定、臨床的有用性の4分野について行なった。まず細菌学的反応についてみると (Table 8), C-1, C-2 を合わせて、治療前35株が分離された。E-判定での除菌効果をみると、C-1 では21株中16株 (76.2%), C-2 では14株中14株 (100%) の除菌率を得た。F-判定では、両群とも全てが除

Table 4. Protocol No. and applications of the cases

Protocol No.	No. of cases applied*
1	13
2-①	2
2-②	0
2-③	4
2-④	2
2-⑤	2
2-⑥	5
2-⑦	0
2-⑧	5
2-⑨	0

* : 1 application 21

2 application 6

Table 5. Daily dose and duration

Daily dose (g×time/day)	Duration (days)																						Total
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22				
0.5×1								1														1	
0.5×1→0.5×2								1														1	
0.5×2			3	2	1			6	1			4	7	2	1		1			1		29	
1.0×2	1							1				1	1	1								5	
Total	1	3	2	1				7	3			5	8	3	1		1			1		36	

菌され、除菌率は100%であった。治療を継続して、除菌された菌種と菌株数は、*S. epidermidis* 1株、*Enterococcus* 1株、*S. marcescens* 1株と *P. aeruginosa* 2株であった。

Table 9 は投与後出現菌をみたものである。E-判定では7種12株、F-判定では3種10株を認めた。このうち主な菌種は真菌類であった。Table 10 は C-1 の13例における膿尿に対する効果を、5日目と終了時で比較したものである。5日目では53.8%の有効率に対して、治療終了時では61.5%で若干後者が優った。Table 11 は主治医の効果判定を総括したものである。

る。E-判定では C-1, C-2 がそれぞれ13例中11例 (84.6%), 13例中12例 (92.3%) の有効率であった。F-判定では、いずれも92.3%の高い有効率を示した。Table 12-1 は臨床的有用性を総括したものである。有用性判定のうち60~100点についてみると、E-判定では26例中23例 (88.5%) であった。F-判定では26例中24例 (92.3%) と有用性の評価が若干高まった。これを80~100点の評価を与えた症例数、頻度をみると、E-判定では26例中11例 (42.3%) であるのに対して、F-判定では50%と、やはり若干上昇をみた。Table 12-2 は、有用性の変動を各症例毎にみたものである。

Table 6-1. Clinical response on patients for criteria 1

Case No.	Treatment		Day of examination (start of administration = 0)	Bacteria		MIC (μ g/ml)		Pyuria	Fever	Side effects Abnormal values
	Daily dose (g $\times$ time)	Duration (days)		Total dose (g)	Species	Count (/ml)	10 ⁴ 10 ⁵			
1	0.5 $\times$ 2	14	14		<i>Paeruginosa</i>	10 ⁷	3.13 3.13	#	+	None
					<i>P.vulgaris</i>	10 ⁴	0.2 0.2			
					<i>Paeruginosa</i>	<10 ³	3.13 3.13			
					Y.L.O.	10 ⁴	N.D.			
					Y.L.O.	10 ⁵	N.D.			
2	0.5 $\times$ 2	14	14		<i>Paeruginosa</i>	10 ⁴	3.13 3.13	+	-	None
					Y.L.O.	10 ⁵	N.D.			
					<i>Paeruginosa</i>	10 ⁵	N.D.			
					Y.L.O.	10 ⁷	6.25 3.13			
					<i>Paeruginosa</i>	10 ⁴	6.25 3.13			
					<i>P.malleophila</i>	10 ⁵	>800 >800			
					<i>P.malleophila</i>	<10 ³	>800 >800			
					Y.L.O.	10 ⁵	N.D.			
					<i>Pseudomonas</i> sp	{ 10 ⁷	N.D.			
					<i>P.vulgaris</i>	{ 10 ⁷	N.D.			
3	1.0 $\times$ 2	14	28		<i>Enterococcus</i>	10 ⁵	N.D.	#	-	None
					<i>C.krusei</i>	{ 10 ⁵	N.D.			
					<i>Enterococcus</i>	{ 10 ⁵	N.D.			
					<i>C.krusei</i>	10 ⁴	N.D.			
					<i>Enterococcus</i>	{ 10 ⁴	N.D.			
4	1.0 $\times$ 2	16	32		<i>Calbicans</i>	{ 10 ⁴	N.D.	#	-	None
					<i>Paeruginosa</i>	10 ⁷	N.D.			
					<i>C.krusei</i>	10 ⁴	N.D.			
					<i>Calbicans</i>	10 ⁴	N.D.			
					<i>P.felfleri</i>	10 ⁷	0.78 0.2			
5	1.0 $\times$ 2	15	30		<i>Corynebacterium</i> sp.	{ 10 ⁴	N.D.	#	-	None
					<i>Sepidermidis</i>	{ 10 ⁴	N.D.			
					<i>C.krusei</i>	<10 ³	N.D.			
					<i>Paeruginosa</i>	10 ⁷	3.13 1.56			
					Neg.	-	N.D.			
6	0.5 $\times$ 2 0.5 $\times$ 1	5 6	8		Neg.	-	N.D.	#	-	Plate. ↓
					Neg.	-	N.D.			
					<i>Paeruginosa</i>	10 ⁵	3.13 1.56			
					A.T. 4	10 ⁵	3.13 1.56			

Table 6-2. Clinical response on patients for criteria 2

Case No.	Treatment		Day of examination		Bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Pyuria (EPS) or Urine ²⁾	Fever	Symptom	Side effects Abnormal values
	Daily dose (g×time)	Duration (days)	Total dose (g)	(start of administration =0)	Species (EPS) or Urine ²⁾	Count (/ml)	10 ⁴	10 ⁵				
14	0.5×2	10	10	0	<i>Candida sp.</i>	10 ⁴	N.D.	N.D.	#	-		
				2	* <i>S.epidermidis</i>	+	1.56	0.39	N.D.	-		
				5	* <i>S.faecalis</i>	+	N.D.	N.D.	#	-		None
				10	<i>Candida sp.</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.	#	-		
15	0.5×2	22	22	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	#	-		
				3	<i>Staphylococcus sp.coag(-)</i>	<10 ³	N.D.	N.D.	-	-		
				13	<i>Staphylococcus sp.coag(-)</i>	<10 ³	N.D.	N.D.	N.D.	-		None
				21	<i>Staphylococcus sp.coag(-)</i>	<10 ³	N.D.	N.D.	N.D.	-		
16	0.5×2	17	17	0	<i>S.marcescens</i>	10 ⁷	1.56	0.39	#	#		
				5	Neg.	-	N.D.	N.D.	-	+		None
				14	<i>Enterococcus sp.</i>	10 ³	N.D.	N.D.	+	-		
					<i>Candida sp.</i>		N.D.	N.D.				
17	0.5×2	16	15.5	0	<i>S.aureus</i>	≥10 ⁵	0.025	0.0125	+	-		
				5	<i>A.faecalis</i>	10 ³	0.78	0.39	-	-		None
				9	Neg.	-	N.D.	N.D.	-	-		
				16	Neg.	-	N.D.	N.D.	+	-		
18	0.5×2	15	15	0	<i>S.faecalis</i>	>10 ⁵	0.78	0.78	+	-		
				5	Neg.	-	N.D.	N.D.	#	+		
				9	Neg.	-	N.D.	N.D.	+	-		None
				14	Neg.	-	N.D.	N.D.	±	-		
19	0.5×2	14	14	0	<i>A.faecalis</i>	10 ³	25	12.5	N.D.	#		
				7	<i>A.xyloxydans</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.	±	-		None
					<i>T.glabrata</i>		N.D.	N.D.				
				14	Neg.	-	N.D.	N.D.	#	-		
20	0.5×2	15	15	0	<i>E.aerogenes</i>	10 ⁵	1.56	0.78	#	-		
				5	Neg.	-	N.D.	N.D.	+	-		None
				A.T. 2	Neg.	-	N.D.	N.D.	#	-		
					<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.39	0.39				
21	0.5×2	10	10	0	<i>S.faecalis</i>	10 ⁴	0.78	0.78	#	-		None
					<i>Y.L.O.</i>	10 ³	N.D.	N.D.	-	-		
				4	Neg.	-	N.D.	N.D.	-	-		
				9	Neg.	-	N.D.	N.D.	-	-		

22	0.5×2	15	14.5	0	K.pneumoniae		≥10 ⁴	0.78		0.78	0.39	0.39	#	-	None
					P.mirabilis	E.aerogenes									
				5	Neg.		-		N.D.						
				8	Neg.		-		N.D.						
				14	Neg.		-		N.D.						
				0	Neg.		-		N.D.						
				6	Neg.		-		N.D.						
				10	Neg.		-		N.D.						
				14	Neg.		-		N.D.						
				0	Neg.		-		N.D.						
				5	Neg.		-		N.D.						
				8	Neg.		-		N.D.						
				13	Neg.		-		N.D.						
				5	E.coli 1)		#	0.2	0.2			# 1)			
				2	Septidermidis 1)		#	0.05	0.025			# 2)			
				2	S.faecalis 1)		+	0.39	0.39			# 2)			
				2	N.D. 1) Neg. 2)		-		N.D.			# 1) 2)			
				4	P.mirabilis 1)		#	1.56	0.78			+ 1) ± 2)	N.D.		
				14	P.mirabilis 1)		#		N.D.			± 1)			
				0	S.faecalis 1) Neg. 2)		#		N.D.			± 2)			
				0	E.coli 1) Neg. 2)		+		N.D.			± 2)			
				4	Neg. 1) Neg. 2)		-		N.D.			N.D.			
				7	Neg. 2)		-		N.D.			- 2)			
				0	Neg. 2)		-		N.D.			# 2)			
				5	Neg. 2)		-		N.D.			# 2)			
				10	Neg. 1)		-		N.D.			# 2)			
				0	Neg. 2)		-		N.D.			± 2)			
				4	Neg. 2)		-		N.D.			± 2)			
				14	Neg. 2)		-		N.D.			- 2)			
				0	Neg. 2)		-		N.D.			- 2)			
				5	Neg. 2)		-		N.D.			+ 2)			
				10	Neg. 2)		-		N.D.			+ 2)			

* :Blood culture ** :Drug holiday A.T.:After treatment

Table 6-3. Clinical response of patients administered for less than 7 days

Case No.	Treatment		Day of examination (start of administration =0)		Bacteria		MIC (μ /ml)		Pyuria (EPS ¹⁾ or Urine ¹⁾)	Fever	Symptom	Side effects Abnormal values
	Daily dose (g×time)	Duration (days)	Total dose (g)	Duration (days)	Species (EPS ¹⁾ or Urine ²⁾)	Count (/ml)	10 ⁵	10 ⁶				
30	0.5×2	6	6	0	<i>Paeruginosa</i> 1)	10 ⁵	N.D.	N.D.	# 2)	—	—	None
				4	N.D. 1), Neg. 2)	N.D.	N.D.	N.D.	# 2)	—	—	None
31	0.5×2	5	5	0	<i>E.coli</i> 1)	#	0.2	0.1	#	+	+	GOT ↑ GPT ↑ 7-PT ↑
				4	Neg. 2)	—	N.D.	N.D.	N.D.	—	—	—
32	1.0×2	4	8	0	<i>Paeruginosa</i> 2)	10 ⁷	3.13	3.13	# 2)	#	—	Vomiting (#)
				A.T. 4	<i>P.vulgaris</i> 2)	10 ⁷	N.D.	N.D.	# 2)	—	—	—
					<i>P.morganii</i> 2)	—	N.D.	N.D.	—	—	—	—
33	0.5×2	5	5	0	<i>Smorascens</i> 2)	10 ⁶	N.D.	N.D.	# 2)	+	+	GOT ↑ GPT ↑
				4	Y.L.O. 2)	10 ⁶	N.D.	N.D.	+ 2)	—	—	—
				A.T.10	<i>Smorascens</i> 2)	10 ⁷	N.D.	N.D.	+ 2)	—	—	—
34	0.5×2	6	6	0	<i>Paeruginosa</i> 2)	10 ⁷	0.78	0.78	# 2)	—	—	None
(1)				4	Y.L.O. 2)	10 ⁵	0.78	0.78	N.D.	—	—	—
34	0.5×2	5	5	0	<i>Paeruginosa</i> 2)	10 ⁶	N.D.	N.D.	N.D.	—	—	None
(2)				4	Neg. 2)	—	N.D.	N.D.	— 2)	—	—	—
35	0.5×2	7	7	0	<i>Paeruginosa</i> 2)	≥10 ⁵	N.D.	N.D.	# 2)	—	—	None
				5	Neg. 2)	—	N.D.	N.D.	# 2)	—	—	—

A.T.:After treatment (1):1st treatment (2):2nd treatment

Table 6-4. Clinical response to administration of Imipenem/Cilastatin sodium associated with other antibacterial drugs

Case No.	Drug *	Combined treatment		Day examination (start of administration =0)		Bacteria		MIC		Pyuria	Fever	Side effects Abnormal findings
		Daily dose of Imipenem (g×time)	Duration (Days)	Total dose of Imipenem (g)	Duration (Days)	Species	Count (/ml)	10 ⁵	10 ⁶			
36	I/C	0.5×2	3	3	0	Neg.	—	N.D.	N.D.	±	#	—
	I/C/AMK	0.5×2	5	5	5	<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁴	>800	>800	—	+	None
	I/C/DKB	0.5×2	2	2	—	Y.L.O.	10 ⁴	N.D.	N.D.	—	+	—
	I/C/AMK/CFS	0.5×2	5	5	15	Y.L.O.	10 ⁴	N.D.	N.D.	±	+	—
37	I/C	0.5×2	21	21	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	#	—
	I/C	1.0×2	5	10	—	<i>Smorascens</i> 1)	# 1)	N.D.	N.D.	—	+	—
	I/C/AMK	0.5×2	18	18	5	Neg.	—	N.D.	N.D.	+	+	Illusion
	I/C/AMK	1.0×2	14	28	29	Neg.	—	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—
	I/C/GM	1.0×2	3	6	60	<i>T.beigeli</i>	10 ⁴	N.D.	N.D.	+	+	—
38	I/C	0.5×2	16	16	0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	+	—
	I/C/ST/5FC	0.5×2	16	16	8	Neg.	—	N.D.	N.D.	±	+	None
					15	Neg.	—	N.D.	N.D.	—	+	—

I/C: Imipenem/Cilastatin sodium 1): Isolated from wound pus ST: Sulfamethoxazole 5FC: Fluocytosine

Table 7-1. Clinical evaluation of patients applied for criteria 1

Case No.	Bacteriological response		Criteria of the UTI comm.	Doctor's judgement		Clinical usefulness	
	Early judge	Final judge		Early judge	Final judge	Early judge	Final judge
1	Unchanged	Replaced	Poor	Good	Good	70	75
2	Unchanged	Replaced	Poor	Fair	Good	58	60
3	Unchanged	Replaced	Poor	Good	Good	73	75
4	Replaced	Replaced	Moderate	Good	Good	77	76
5	Replaced	Eliminated	Poor	Good	Good	76	76
6	Eliminated	Eliminated	Moderate	Good	Excellent	74	99
7	Eliminated	Replaced	Moderate	Good	Excellent	83	88
8	Decreased	Eliminated	Moderate	Good	Good	75	87
9	Eliminated	Eliminated	Excellent	Excellent	Excellent	85	85
10	Replaced	Eliminated	Moderate	Good	Excellent	75	88
11	Eliminated	Eliminated	Moderate	Good	Excellent	82	90
12	Replaced	Replaced	Poor	Fair	Fair	58	58
13	Decreased	Eliminated	Moderate	Excellent	Excellent	90	97

Table 7-2. Clinical evaluation of patients applied for criteria 2

Case No.	Bacteriological response		Doctor's judgement		Clinical usefulness	
	Early judge	Final judge	Early judge	Final judge	Early judge	Final judge
14	N.E.	Eliminated	N.E.	Good	N.E.	82
15	N.E.	N.E.	Good	Good	70	70
16	Eliminated	Replaced	Excellent	Good	92	83
17	Eliminated	Eliminated	Excellent	Good	85	70
18	Eliminated	Eliminated	Good	Good	60	78
19	Replaced	Eliminated	Good	Good	82	79
20	Eliminated	N.E.	Good	Good	80	75
21	Eliminated 3)	Eliminated 3)	Excellent 3)	Excellent 3)	90 3)	92 3)
	N.E. 2)	Eliminated 2)	Fair 2)	Fair 2)	49 2)	44 2)
22	Eliminated	Eliminated	Good	Excellent	75	97
23	N.E.	N.E.	N.E.	Good	N.E.	76
24	N.E.	N.E.	N.E.	Good	N.E.	65
25	Replaced	Eliminated	Excellent 1)	Excellent 1)	92 1)	97 1)
			Good 2)	Excellent 2)	69 2)	86 2)
26	Eliminated	N.E.	Excellent	Excellent	90	87
27	N.E.	N.E.	Good	Good	65	65
28	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
29	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.

1):Evaluation on prostatitis

2):Evaluation on epididymitis

3):Evaluation on C.C.C.

初期と終了時の比較で、5点以上上回った例は30.8%、不変(+5~-5)は61.5%、5点以下下回った例は7.7%であった。

Table 13-1, 13-2 は UTI 基準によって評価し得る症例の5日目と投与終了時の総合成績をそれぞれ示したものである。5日目の総合有効率は61.5%であるが、終了時では76.9%と上昇した。Table 14-1, 14-2 は5日目と投与終了時の病態群別有効率を示したものである。後者で有効率が上昇した理由は G-1 と G-5 の留置カテーテル例で有効例がそれぞれ1例ずつ

増したことによる。再発については6例について検討を行なった (Table 15)。治療終了後4~10日以内に行なった細菌学的検索では、6例いずれも細菌が検出された。治療前と同一菌種を含む例は、6例中5例であった。なお6例のうち5例は、留置カテーテルを使用している例であった。本剤の特長ある有効性を既存の第三世代 cephem 剤と比較する目的で、今回検討を行なった症例から複数菌による UTI 3例を選び、分離菌に対する試験管内抗菌力と簡単な臨床効果を加えて症例報告として以下に略述する。

Table 7-3. Clinical evaluation of patients treated for less than 7 days

Case No.	Bacteriological response	Clinical evaluation by doctor	Clinical usefulness
30	Eliminated	Good	84
31	Eliminated	Excellent 1) Excellent 2)	100 1) 100 2)
32	N.E.	Fair	54
33	Replaced	Good	70
34	Unchanged 3) Eliminated 4)	Poor 3) Excellent 4)	35 3) 90 4)
35	Eliminated	Good	74

1): Evaluation on prostatitis

2): Evaluation on epididymitis

3): Evaluation on 1st study

4): Evaluation on 2nd study

Table 8. Bacteriological response on clinical isolates

Criteria	Isolates	No. of strains	Eradicated		Persisted	
			E*	F**	E*	F**
1	<i>S. epidermidis</i>	2	1	2	1	
	<i>S. faecalis</i>	1	1	1		
	<i>Enterococcus</i>	1		1	1	
	<i>E. coli</i>	1	1	1		
	<i>Citrobacter sp.</i>	1	1	1		
	<i>E. cloacae</i>	2	2	2		
	<i>S. marcescens</i>	2	1	2	1	
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	1		
	<i>P. rettgeri</i>	2	2	2		
	<i>P. aeruginosa</i>	7	5	7	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	1		
	Sub total	21 (100%)	16 (76%)	21 (100%)	5 (24%)	
2	<i>S. aureus</i>	1	1	1		
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1		
	<i>S. faecalis</i>	3	3	3		
	<i>E. aerogenes</i>	2	2	2		
	<i>E. coli</i>	2	2	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	1		
	<i>S. marcescens</i>	1	1	1		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	1		
	<i>A. faecalis</i>	2	2	2		
	Sub total	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)		
	Total	35 (100%)	30 (86%)	35 (100%)	5 (14%)	
	Fungi	2	1	1	1	1

* E: Early phase, 4-7day's judgement

** F: Final phase, ≥10day's judgement

No. 1 症例# 8 82歳, 男, 49.5 kg

診断: 慢性膀胱炎, 基礎疾患: 前立腺肥大症, 留置カテーテル (尿道)

合併症: 慢性肝炎

1984年10月31日に肝障害, 脱水症状, 意識障害を生

じたため他院に入院した。補液と抗菌剤 (内容不詳) の投与を受けた。入院中, 尿閉を生じたので, 尿道留置カテーテルが置かれた。当院へ転院後11月30日より本剤投与を15日間行った。

Case No.	Examination days	Bacteria		M I C ($\mu\text{g/ml}$)						Clinical evaluation	
				MK-0787		CPZ		CZX			
		Species	Count	10^5	10^6	10^5	10^6	10^5	10^6	E	F
8	84,11,30	<i>E.coliace</i>	10^7	3.13	1.56	6.25	1.56	0.78	0.39	Good	Good
		<i>S.marcescens</i>	10^5	0.78	0.78	>800	>800	>800	400		
	84,12,4	<i>S.marcescens</i>	$<10^3$	0.78	0.78	>800	>800	>800	400		
	84,12,14	Neg.	—	—	—	—	—	—			

No. 2 症例#10 65歳, 男, 42 kg

診断: 慢性複雑性腎盂腎炎, 基礎疾患: 両側尿管皮膚瘻

1984年10月17日, 膀胱腫瘍の診断で手術を行なっ

た。既に腹腔内に転移が有り, 両側尿管皮膚瘻術のみにとどめた。12月3日より10日間, 本剤による治療を行なった。

Case No.	Examination days	Bacteria		M I C ($\mu\text{g/ml}$)						Clinical evaluation	
				MK-0787		CPZ		CZX			
		Species	Count	10^5	10^6	10^5	10^6	10^5	10^6	E	F
10		<i>E.coliace</i>	10^5	0.39	0.2	>800	400	>800	200	Good	Excellent
	84,12,3	<i>P.aeruginosa</i>	10^5	6.25	3.13	50	12.5	400	100		
		<i>Citrobacter</i>	10^5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
		G.P.C.	10^5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	84,12,8	Y.L.O.	10^5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	84,12,13	Neg.	—	—	—	—	—	—	—		

No. 3 症例#17 83歳, 男, 48 kg

診断: 慢性膀胱炎, 基礎疾患: 前立腺腫瘍, 留置カテーテル(尿道)

1984年12月25日, 尿閉を生じたので留置カテーテ

ルを尿道に置いた。その後, 膀胱炎を生じ, 1月12日から16日間本剤を投与した。投与開始後5日後にTUR-Pを行なった。術後, 細菌は認めなかった。終了時に膿尿がやや悪化した。

Case NO.	Examination days	Bacteria		M I C ($\mu\text{g/ml}$)						Clinical evaluation	
				MK-0787		CPZ		CZX			
		Species	Count	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁶	E	F
17	85,1,12	<i>S.aureus</i>	>10 ⁵	0.025	0.0125	400	50	>800	400	Excellent	Good
		<i>A.faecalis</i>	10 ³	0.78	0.39	>800	800	200	50		
	85,1,17	Neg.	—	—	—	—	—	—	—		
	85,1,28	Neg.	—	—	—	—	—	—	—		

安 全 性

自他覚的副作用として1例(症例 #32)に投与4日目に嘔吐を生じた(Table 16)。この例では4日目の点滴開始後30分頃に嘔吐をみたので, 以後の投与を中止した。症状は無処置で30分後に回復した。臨床検査値の一覧は Table 17 に示した。このうち本剤によると考えられる検査値異常を Table 18 に纏めた。4例, 8件に異常値を認めた。血小板減少1件, 好酸球増多1件, GOT 上昇2件, GPT 上昇3件, γ -GTP 上昇1件である。いずれも変動幅は小さく, 中止により可逆的であった。重大な異常値は全例に認められなかった。

考 察

Imipenem は thienamycin の誘導体であり, そ

の構造内に β -lactam 環を有するので, β -lactam 剤に属する。しかし本剤は既存の多くの penicillin 系,

Table 9. Strains appeared after Imipenem/Cilastatin sodium treatment in all of 35 cases

Isolate	No. of strains	
	Early judge	Final judge
<i>S. epidermidis</i>	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	
G. P. C.	1	
<i>Enterococcus</i> sp.		1
<i>P. mirabilis</i>	1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1
<i>A. xylosoxidans</i>	1	
Fungi	6	8
Total	12	10

Table 10. Response on pyuria in 13 cases applied for criteria 1

Day of evaluation	Cleared	Decreased	Unchanged	Response rate (%)*
On day 5	4	3	6	53.8
On final day	7	1	5	61.5

$$* : \text{Response rate (\%)} = \frac{\text{No. of Cleared/Decreased}}{\text{Total No.}} \times 100$$

Table 11. Clinical evaluation by doctor's judgement on patients applied for criteria 1 and criteria 2

Clinical evaluation		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Day of evaluation						
Early phase (4-7 days)	Criteria 1	2	9	2	0	11/13 (84.6)
	Criteria 2	5	7	1	0	12/13 (92.3)
	Total	7	16	3	0	23/26 (88.5)
Final phase	Criteria 1	6	6	1	0	12/13 (92.3)
	Criteria 2	5	7	1	0	12/13 (92.3)
	Total	11	13	2	0	24/26 (92.3)

$$* : \text{Efficacy rate (\%)} = \frac{\text{No. of Excellent/Good}}{\text{Total No.}} \times 100$$

Table 12-1. Clinical usefulness by doctor's judgement on patients applied for criteria 1 and criteria 2

Clinical usefulness		Usefulness point				Usefulness rate (%)	
Day of usefulness		-59	60-79	80-89	90-100	60-100	80-100
Early phase (4-7 days)	Criteria 1	2	7	3	1	11/13 (84.6)	4/13 (30.8)
	Criteria 2	1	5	3	4	12/13 (92.3)	7/13 (53.8)
	Total	3	12	6	5	23/26 (88.5)	11/26 (42.3)
Final phase	Criteria 1	1	5	4	3	12/13 (92.3)	7/13 (53.8)
	Criteria 2	1	6	3	3	12/13 (92.3)	6/13 (46.2)
	Total	2	11	7	6	24/26 (92.3)	13/26 (50.0)

cephem 系, 更に近年開発された monobactam 系とは異なったユニークな構造をもつ全く新しい部類に入る β -lactam 剤である²⁾. 本剤は, 既に欧米をはじめとして, 各国で臨床試験が行なわれ, 既に一部の国では, 一般の治療に用いられている. 本邦では, 最近臨床Ⅱ相試験が終り, その概要が報告されたところである. 本剤の最大の特長は, 強い抗菌活性と幅広い抗菌スペクトラムであるといつてよい. 抗菌スペクトラムの及ばない菌種は, 僅かに *P. maltophilia* 1 種に過ぎないとされており, これを除くグラム陰性桿菌 (GNB) とグラム陽性球菌 (GPC) の全ての菌種に低い MIC であり, かつ殺菌的に作用する³⁾. また, 好気性菌ばかりでなく, 嫌気性菌全般にも優れた抗菌活性を示す^{3,4)}. このようにほぼ全菌種にわたって, むらがなく, 細菌全般に target をもつ抗菌剤は, 現在までのところ本剤のみである. こうした点のみを考えると, 本剤は抗菌剤の「切り札」的薬剤ともいえるが, それだけに投与対象については慎重に考慮を要

Table 12-2. Comparison of usefulness judgement in early phase with final phase

Usefulness	No. of cases		Total cases	Rate (%)
	Criteria 1	Criteria 2		
Increased ($>+5$)	5	3	8/26	30.8
Unchanged ($+5 \sim -5$)	8	8	16/26	61.5
Decreased (<-5)	0	2	2/26	7.7
Total	13	13	26/26	100

する. それは, 本剤が無効であった時の処置を考えれば容易に理解出来る. さて本剤は β -lactam 剤の中でも, 異色の新しい種類であることは先述したが, 体内動態, 副作用等の面でも既存の β -lactam 剤とは多少異った面を持っている. 例えば Imipenem は腎において dehydropeptidase-I によって代謝を受けるこ

Table 13-1. Overall clinical efficacy of Imipenem/Cilastatin sodium in complicated UTI (early phase, 5 days after)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1	2	4 (30.8%)
Decreased		1	1	2 (15.4%)
Replaced	1	1	2	4 (30.8%)
Unchanged	2		1	3 (23.1%)
Efficacy on pyuria	4 (30.8%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	Case total 13
Excellent 1/13 (7.7%) Moderate 7/13 (53.8%) Poor(or Fair) 5/13 (38.5%)			Overall effectiveness rate (%) 8/13 (61.5%)	

(U. T. I. committee's judgement)

Table 13-2. Overall clinical efficacy of Imipenem/Cilastatin sodium in complicated UTI (final phase, after treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	2	7 (53.8%)
Decreased				
Replaced	3		3	6 (46.2%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	7 (53.8%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)	Case total 13
Excellent 4/13 (30.8%) Moderate 6/13 (46.2%) Poor (or Fair) 3/13 (23.1%)			Overall effectiveness rate (%) 10/13 (76.9%)	

と、また既存の多くの β -lactam 剤が低毒性で、適応症であれば大量投与が可能であることが多いが、本剤では、高用量時における副作用発現頻度が高く³⁾、投与量に制限があること、注射時に嘔気、嘔吐といった消化器症状が既存の β -lactam 剤に比べて多い傾向があること、更に中枢系の副作用が1例報告されていること等があげられる³⁾ 今回の臨床検討では、今日まで明らかにされた本剤に関する多くの資料を参考にして適応疾患をプロトコール内に織り込み、薬効評価よりむしろ治

療効果と安全性の追求を目的とした有用性をみることに主眼を置いた。まず対象については、原則として C-1 で従来 UTI 薬効評価基準で「著効」ではなく「有効」とされたもの、また「無効」と判定されてきたもののうち、本剤への反応が認められたものを選んだ。これらの対象は5日以上の治療により、更に有効性が増すと期待出来たからである。C-2 では敗血症をはじめとする難治性感染症、または消耗性宿主における感染防止を目的としたもので、本剤の性格からみて

Table 14-1. Overall clinical efficacy of Imipenem/Cilastatin sodium classified by type of infection (early phase, 5 days after)

	Group	No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6(46.2%)		2	4	2/6 (33.3%)
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (7.7%)	1			1/1 (100%)
	4th group (Lower U.T.I.)	1 (7.7%)	1	1		1/1 (100%)
	Sub total	8(61.5%)		3	4	4/8 (50.0%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4(30.8%)		3	1	3/4 (75.0%)
	6th group (No catheter indwelt)	1 (7.7%)		1		1/1 (100%)
	Sub total	5(38.5%)		4	1	4/5 (80.0%)
Total		13(100%)	1	7	5	8/13(61.5%)

(U.T.I. committee's judgement)

Table 14-2. Overall clinical efficacy of Imipenem/Cilastatin sodium classified by type of infection (final phase, after treatment)

	Group	No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6(46.2%)	1	2	3	3/6 (50.0%)
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (7.7%)	1			1/1 (100%)
	4th group (Lower U.T.I.)	1 (7.7%)		1		1/1 (100%)
	Sub total	8(61.5%)	2	3	3	5/8 (62.5%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4(30.8%)	1	3		4/4 (100%)
	6th group (No catheter indwelt)	1 (7.7%)	1			1/1 (100%)
	Sub total	5(38.5%)	2	3		5/5 (100%)
Total		13(100%)	4	6	3	10/13(76.9%)

投与対象としてはこうした症例が適当と考えられたからである。なお、症例の中には細菌性前立腺炎が含まれており、これらは必ずしも重症とはいえないが、起炎菌が *P. aeruginosa* や複数菌がみられたこと等から対象に加えた。更に組織内感染における本剤の有効性を追求することが目的の一つであった。1日の投与量は原則として $0.5\text{ g} \times 2$ としたが、これは、現在までのところの用量が安全性において一般に容認されていると考えられたからである。長期投与の期間の設定として一応10日という目標をおいたが、特にこれに固執した訳ではなく、こうした対象には治療期間としてこの程度が妥当であろうとの考えによる。治療成績では、効果を E-判定 (4～7日後) と F-判定 (終了

時) とに分けて効果をみた。これは UTI 基準が5日目の判定であり、これ以上の投与を行なった症例が少ないので、長期投与の有用性を UTI 判定と比較する意味でこの方法を採用した。治療効果でもっとも顕著なことは、細菌学的反応であった。C-1 では E-判定で76.2%、F-判定で100%の除菌率を得たことで、このことが立証されている。なお C-2 では、E-判定で、既に100%の除菌率を得ている。C-1 の中には分離株数21のうち、*P. aeruginosa* が7株含まれており、この他難治性の *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgerii*, *A. calcoaceticus* 等が含まれての成績であったことは、特に注目してよいものである。このうち *P. aeruginosa* は E-判定では7株中5株の除菌率で

Table 15. Study of bacteriological follow up after Imipenem/Cilastatin sodium therapy in 6 cases

Case No.	Catheter	Before treatment			After treatment			Follow up			
		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	Days off	Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)
1	+	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	Y.L.O.	10 ⁵	N.D.	A.T. 7	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁴	3.13
		<i>P.vulgaris</i>	10 ⁴	0.2					Y.L.O.	10 ⁵	N.D.
2	+	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	<i>P.maltophilia</i>	<10 ³	>800	A.T. 10	<i>Pseudomonas sp</i>	10 ⁷	N.D.
					Y.L.O.	10 ⁵	N.D.		<i>P.vulgaris</i>		N.D.
3	+	<i>Enterococcus</i>	10 ⁴	N.D.	<i>C.krusei</i>	10 ⁴	N.D.	A.T. 6	<i>Enterococcus</i>	10 ⁴	N.D.
									<i>Caldicoccus</i>		N.D.
6	-	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Neg.	-	N.D.	A.T. 4	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56
7	+	<i>P.reitteri</i>	10 ⁷	0.2	Y.L.O.	10 ⁴	N.D.	A.T. 4			
		<i>S.faecalis</i>	10 ⁴	0.39							
		<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	0.05							
		<i>A.calcoaceticus</i>	10 ⁴	0.39							
33	+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁴	N.D.	Y.L.O.	10 ⁵	N.D.	A.T. 10	<i>P.mirobilis</i>	10 ⁷	1.56
									<i>S.marcescens</i>	10 ⁷	N.D.

A.T:After treatment

Table 16. Side effects

Case No.	Side effect	Days appeared	Severity	Action taken	Relation to drug
32	Vomiting	after 4days	+++	Drug discontinued	Probable

あったのが、F-判定では全株消失した。このことは Imipenem でもなお *P. aeruginosa* に対しては、他菌種に比べてやや効果が劣ることと、除菌には日数を要することを示唆している。この成績は Winston ら²⁾ のものともよく一致している。総合臨床成績でみると、治療初期が有効率88.5%、治療終了時で92.3%とわれわれが予期した以上の好成績を得た。これは、除菌率100%ということが裏付けになっている。先にわれわれは本剤での open trial を51例について検討を行なったが、これでは有効率76%であり⁶⁾、今回の成績はこれを上回るものである。しかしこの評価は主治医によるもので、UTI 基準適用例についてみると、5日目で61.5%、終了時で76.9%と、ほぼ open trial と同じレベルの成績であるとみられる。有効率の差は評価方法の差によるものである。UTI 基準では菌交代に対する評価が厳しく、主治医判定では全般的に菌交代に対する評価が緩やかといった感じを受ける。長期投与の有効性を E-判定と F-判定の比較でみると、主治医判定でも、UTI 基準でもいずれも僅かながら F-判定の方が高かった。これは既に初期の段階で高率の有効をみているので、追加治療で有効となった症例が少なかったことが主因である。有用性については、各症例毎に評点を付けてみたので、詳細な評価が行なえた。これでは有用性が明らかに増した例

(5点以上)が、30.8%に対して、減少した例は7.7%であった。従って長期投与の意義は、今回の対象とした症例では充分あったものと考えてよい。特に既存の抗菌剤にみられないと思われる特異的効果を示した症例として3例をあげたが、これらは全て複数菌感染であった。

1例目は *E. cloacae* と *S. marcescens*、2例目は *E. cloacae* と *P. aeruginosa*、*Citrobacter*、3例目は *S. aureus* と *A. faecalis* といった、いずれも治療薬剤の選択に困る難治性菌種の組合せばかりである。更に全例 CPZ, CZX といった第三世代 cephem に高度耐性を示す菌が含まれている。こうした菌種に Imipenem はいずれも優れた感受性を示し、治療効果も全例が有効であった。こうした成績や *in vitro* の抗菌活性を考えると、本剤が特に有用である対象は、複数菌感染症であり、このうち *P. maltophilia* を含まない難治性細菌によるものが第一にあげられる。一般にこうした感染症は症例側に難治性要因があるのが通例であるから、本剤は少なくとも軽症に適用すべきでなく、中等症以上の基礎疾患を持つ感染症、又は感染防止に対応すべき薬剤である。それも第一選択薬としてでなく、切り札の意味での第二選択薬としておきたい薬剤である。細菌性前立腺炎に対しては症例が未だ少ないので確実なことは伝えない。検討した4例のう

Table 17. Laboratory findings before, during and after therapy

Case No.	RBC (X10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (X10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
	Normal value	M 420-540 F 360-480	M 16±2 F 14±2	M 38-52 F 34-44	4000-9000	10-25	2-19	2-17	2.5-10.0	0.2-1.0	2.5-10.0	0.6-1.7
1	312	10.1	28.2	17600	24.4	22	18	18	0.5	20.9	1.7	
	343	10.6	30.9	6900	24.5	17	8	10.1	0.4	15.7	1.7	
	332	10.7	31.4	6500	25.2	20	14	10.5	0.3	24.6	1.6	
2	356	10.0	32.5	10600	48.3	10	3	7.3	0.4	16.0	1.9	
	352	10.0	30.7	7800	40.4	14	5	5.8	0.3	9.7	1.4	
	390	11.4	34.5	8700	31.4	17	4	6.6	0.6	7.7	1.1	
3	461	13.8	45.3	9600	47.0	21	18	195*		9.6	0.9	
	483	14.5	48.0	12000	18.5	35	21	N.D.	N.D.	9.6	0.9	
	428	13.0	41.1	6600	33.5	32	18	N.D.		12.4	1.1	
4	307	9.1	28.5	8200	29.7	21	10	224*		20.7	1.2	
	322	9.2	29.9	8600	42.8	18	9	218*	N.D.	18.0	1.3	
	368	10.2	33.5	8800	42.1	12	6	258*		19.1	1.3	
5	435	12.4	42.7	25000	17.4	55	20	245*		46.2	1.7	
	369	10.6	34.2	19500	27.0	19	9	304*	N.D.	29.3	1.7	
	377	10.7	35.1	8500	33.8	22	21	330*		12.9	0.9	
6	465	14.3	42.6	8300	22.4	17	7	12.3		16	1.0	
	483	14.7	44.8	11300	8.3	18	5	13.1	N.D.	15	0.8	
	496	15.6	46.1	10200	17.5	24	14	14.5		13	0.8	
7	448	15.0	45.3	4000	7.7	21	13	408 *		11	0.8	
	408	13.1	41.2	6500	9.6	22	12	365*	N.D.	11	0.8	
	397	12.9	40.4	4900	12.8	31	21	350*		14	0.7	
8	359	11.5	37.2	5200	14.6	19	7	108 *		14	1.1	
	401	13.1	40.3	6000	15.8	19	6	133 *	N.D.	12	1.2	
	397	12.6	39.0	7000	N.D.	18	18	108 *		16	1.2	
9	458	14.6	43	21100	21.8	24	25	8.9	0.8	22.8	1.0	
	446	14.1	41	8300	24.7	35	44	10.1	0.6	19.7	0.9	
	370	14.7	44	9200	26.1	40	30	9.8	0.9	22.6	1.0	
10	376	11.2	32.3	8800	20.4	9	3	N.D.	0.6	15.6	0.9	
	377	11.2	33.3	3300	25.3	9	4	N.D.	0.3	9.9	0.7	
	378	11.4	32.9	4400	32.9	13	4	6.4	0.4	12.1	0.9	
11	396	11.5	33.9	4800	18.3	9	2		0.5	9.0	0.9	
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	413	11.7	35.3	5900	30.1	10	3		0.3	9.7	0.7	
12	336	10.8	32.7	7500	30.9	10	6	5.0	0.1	20.0	1.4	
	381	12.3	36.9	6600	34.7	12	6	6.9	0.2	16.0	1.3	
	361	11.6	34.2	5800	31.8	12	3	6.5	0.2	16.2	1.2	
13	439	13.2	40.8	5300	32.2	23	47			17.3	1.1	
	454	13.4	44.5	6300	38.0	34	49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.			N.D.	N.D.	
14	223	6.6	23.4	7500	2.3	39	16	12.8		17	0.8	
	254	8.1	23.6	7200	2.6	27	12	12.6	N.D.	11	0.5	
	282	8.8	25.3	10200	4.3	30	13	10.3		10	0.5	
15	466	13.9	41.8	6000	26.8	9	6	39 **	0.5	18	1.4	
	420	12.4	39.8	4300	27.8	11	7	36 **	0.5	13	1.1	
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
16	440	13.7	42.8	24400	27.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	386	11.9	36.1	8900	16.8	17	12	19.6	0.8	20.4	1.5	
	461	14.0	43.5	11400	44.4	28	42	15.4	0.6	25.6	1.4	
17	479	13.6	41	6300	24.3	20	9	8.2	0.9	24.2	1.4	
	484	13.8	41	4600	22.1	23	10	9.7	1.2	27.5	1.2	
	463	13.3	39	4800	22.7	28	14	7.8	0.7	23.4	1.1	
18	353	11.6	33	7800	18.8	15	10	7.2	0.6	11.2	0.7	
	323	10.7	30	16200	17.7	13	8	7.1	0.6	12.3	1.0	
	326	10.2	30	6200	19.2	22	13	7.2	0.6	11.2	0.6	
19	424	13.3	37.5	6400	23.8	15	9	39 **	0.5	18	1.1	
	380	11.8	34.0	6900	35.1	17	12	42 **	0.5	N.D.	1.1	
	463	13.6	41.1	7200	N.D.	19	17	42 **	0.5	13	0.8	
20	391	12.4	36.1	4700	28.2	12	N.D.	N.D.	N.D.	6	N.D.	
	417	13.1	38.8	6400	38.4	14	6	36 **	0.8	13	1.0	
	405	12.6	36.8	6100	41.8	15	10	38 **	0.7	11	0.9	

21	404	11.8	34.2	9400	26.2	12	3	6.7		28	1.7
	386	11.2	32.5	6700	21.9	15	5	6.4	N.D.	12	1.4
	387	11.2	32.6	7400	29.1	17	6	5.3		15	1.3
22	388	12.1	36	5800	20.8	17	10	5.7	0.5	25	0.9
	364	11.6	33	4900	18.1	19	10	5.2	0.6	19.6	0.8
	303	9.5	27	5800	N.D.	14	10	5.2	0.7	10.3	0.7
23	517	16.1	47	8100	22.4	12	8	6.4	0.6	17.8	1.2
	470	14.6	42	8100	24.4	43	33	12.6	1.5	19.1	1.2
	446	13.2	40	5300	26.6	19	18	9.8	0.5	13.7	0.9
24	488	15.4	46	8000	11.7	29	38	7.8	0.8	19	0.8
	464	14.9	43	9100	13.8	27	34	7.0	1.1	20.3	0.9
	430	13.7	39	7200	17.8	29	31	7.3	0.6	16.7	0.9
25	476	14.5	43.1	7200	22.8	29	37	7.0		17	1.1
	498	14.9	44.7	5700	26.1	17	26	6.9	N.D.	15	1.0
	508	15.4	45.9	7100	25.7	18	30	7.0		15	1.0
26	500	15.2	44.1	10100	18.3	12	10	7.8	0.4	12.6	0.9
	457	14.9	41.3	5000	26.6	34	43	7.1	0.4	13.1	0.9
	505	16.2	45.4	7000	31.3	24	54	8.6	0.6	13.7	0.8
27	531	15.4	44.9	9900	31.3	10	10	6.5	0.9	7.6	0.8
	484	14.1	40.8	6400	28.9	12	5	4.4	1.1	10.4	0.9
	516	14.8	43.6	6400	33.8	10	6	5.9	0.5	10.6	0.8
28	465	14.1	40.3	11700		26	10	428 *		11	0.5
	418	12.5	36.8	9000	N.D.	21	8	357 *	N.D.	11	0.5
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.
29	333	10.4	32.2	9500	17.6	20	3	36.5	0.9	12.5	0.9
	299	9.4	29.0	8300	18.0	20	3	38.4	0.8	13.4	0.7
	301	9.1	29.2	5500	18.9	21	3	42.9	0.5	10.7	0.8
30	504	15.5	45.7	3700	11.9	22	15	6		14	0.9
	518	15.8	46.8	7700	21.4	18	10	7.1		14	1.0
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
31	408	15.0	45.1	9100	14.0	48	48	10.9		12	0.8
	425	13.6	40.9	4300	14.3	73	65	8.4	N.D.	10	0.7
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	55	58	8.5		N.D.	N.D.
32	373	12.6	36.9	14500	25.0	16	2	173 *		7.3	1.0
	442	15.0	47.6	37500	29.9	55	8	459 *	N.D.	16.6	1.6
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		N.D.	N.D.
33	349	11.4	31.2	6800	18.5	113	99	16.2	0.8	19.1	1.7
	322	10.5	31.4	3800	19.7	190	115	17.5	0.5	17.4	1.3
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
34	517	16.0	46.0	9700	N.D.	27	23	8.9		10	1.2
	417	13.1	37.5	7700	23.6	36	46	11.1	N.D.	14	1.0
	407	12.6	35.5	6100	25.6	31	21	7.8		8	0.8
35	282	8.3	25.8	5200	63.2	10	3	5.2	0.2	16.0	2.5
	301	8.9	27.6	4600	54.8	16	4	6.1	0.4	17.7	2.5
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Before treatment *: I.U. (Normal value 50-250) **: I.U.
 5days after
 After treatment

ち3例では優れた効果をみたが、1例では菌交代を認めた。こうした現象は、薬剤の組織移行と密接に関連することなので基礎的検討と症例を増して検討中で、今後結論を下したい。本剤の治療により副作用以外の点で今後の課題となるであろうことに少し触れてみたい。第一は投与後の出現菌に真菌類が多くみられることである。これは裏返せば本剤の試験管内抗菌力がいかに強く、広いスペクトラムを有するかという立証にもなる。現在のところ真菌に基づく、重要なUTIは余り多くの報告はない。治療態度についても統一的なものはないといってよいが、多くは無処置で静観する

ものと思われる。第二は再発の問題である。これは中止後の再発が比較的多かったことによっても分るが、この原因が宿主側条件によるものか、根治に要するだけの組織内移行が不充分であったために生じたものか明らかでない。少なくとも本剤のようにMICが極めて低い薬剤は、UTIにおいて成績がよいことは充分納得出来る。しかし、根治性についての差、特に膀胱感染(膀胱内感染)と臓器感染(腎盂腎炎)との差はどうであろうか。本剤は投与量が少いので、特に臓器内感染でみかけ上の治療に終わっていないであろうかという懸念が残る。第三は、第二の問題と一部重複する

Table 18. Summary of laboratory abnormal values and follow up

Case No.	Item	Values		Relation to drug
		During therapy	Follow up* (days)	
6	Platelet (↓)	22.4→8.3	17.5 (A.T.1)	Possible
26	Eosino (↑)	0→150→884	140 (A.T.1)	Possible
	GPT (↑)	10→43→75→54	17 (A.T.8)	Probable
31	GOT (↑)	48→73→55	49 (A.T.4)	Possible
	GPT (↑)	48→65→58	48 (A.T.4)	Possible
	γ-GTP (↑)	N.D.→178→172	133 (A.T.4)	Possible
33	GOT (↑)	113→190	132 (A.T.10)	Possible
	GPT (↑)	99→115	148 (A.T.10)	Possible

* A.T.: After treatment

が、薬剤の組織内移行と安全性についてである。これらは、今日徐々に明らかにされつつあるが、投与量が限られているので、組織移行の低い臓器もあると予期される。感染の場の選択には更に検討を要するものと思われる。最後に安全性についてみると、今回の検討で自他覚的副作用で投与を中止した例は嘔吐による1例のみであった。本剤は先にも触れたようにβ-lactam剤でも特異な構造をもつことから、既存のものとは多少異った副作用を呈する。その一つが嘔気、嘔吐である。本邦の1385例の検討では計21例、1.5%が報告されている⁹⁾。同様の報告はCarandra^ら⁷⁾、Barza⁸⁾も行なっている。点滴スピードを30分以上かけてゆっくり投与する必要があるが、これでお症状をみた時には、中止した方が好ましい。無処置で、中止後すぐに回復するのが常である。もう一つ留意しておくべき副作用としては本邦で1例報告され、外国でもCarandra^ら⁷⁾が報告しているように本剤によると考えられる意識障害の惹起である。本邦の例では肝障害が合併症としてあったとのことである。詳細な原因については明らかではないが、本剤が重症な感染症により多く適用されるべきものだけに、留意すべき点であると思われる。この様な副作用は、既存の類似薬に比べて、特異的ではあるが、稀で、重症なものではなく可逆的である。発現時に速やかに中止すれば緩解・正常化するので現在のところ大きな問題になっていない。こうした副作用は、更に今後、基礎・臨床面で検討を要する。本剤の有効性については既に多くの点で指摘したように、現在のところこれに比肩するものが

なく本剤でなければ救命し得ないような重症感染症が多くあると考えられる。従ってこの程度の副作用の頻度、程度では有用性が遙かに優れると評価できる(除外症例として扱った#37がこれに相当すると考えられる)。臨床検査値では、血小板減少1件、好酸球増多1件、GOT上昇2件、GPT上昇3件、γ-GTP上昇1件が本剤との関連性を疑われたものである。全体に変動域が小さく可逆的である。以上のことから、今回われわれの1つの大きな検討の課題であるImipenemの長期投与時の安全性については、既存の類似薬と比べて特に問題がなく、有効性と安全性の均衡からみて高い有用性の評点を与え得る薬剤である。

結 語

MK-0787/MK-0791を泌尿器科領域で適応と考えられるUTIを主とした感染症や、感染防止目的の35例36件に対し、原則として1日0.5g×2を10日間以上にわたり投与し、有効性と安全性について検討を行なった。

1. 評価し得た症例26例の効果(有効以上)は、治療初期(4～7日)で88.5%、終了時で92.3%であった。有用性についても全く同様の成績を得た。細菌学的効果は*P. aeruginosa*等を含む分離菌35株の全てが治療後除菌され、除菌率100%であった。投与後出現菌としては、真菌類が多く検出された。

2. 長期投与の方が短期投与に比べて、有用性の評価が高くなる傾向を認めた。

3. 安全性については、自他覚的副作用として、嘔

吐による中止例が1例あった。臨床検査値異常では、血小板減少1件、好酸球増多1件、GOT上昇2件、GPT上昇3件、 γ -GTP上昇1件をみたが、変動幅は小さく、中止により可逆的であった。総体的に安全性に特筆すべき問題はなかった。

4. 本剤は優れた抗菌剤であり、その特長からみて中等症以上の感染症、特に難治性細菌を含んだ複数菌感染症に、もっとも適応のある抗菌剤である。

文 献

- 1) UTI 研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準，*Chemotherapy* **28**：321～341，1984
- 2) Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H and Macdonald JS: Carbapenems, A New Class of Beta-lactam Antibiotics : Discovery and Development of Imipenem/Cilastatin, *AM J Med* **78**: (suppl 6A) 3～21
- 3) 新薬シンポジウム MK-0787/MK-0791 第32回日本化学療法学会西日本支部総会 Dec 13～14, 1984
- 4) Tally FP and Jacobus NV: Susceptibility of anaerobic bacteria to imipenem, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **12**: (suppl D) 47～51, 1983
- 5) Winston DJ, Mcgrattan MA and Busuttill RW: Imipenem therapy of *Pseudomonas aeruginosa* and other serious bacterial Infections, *Antimicrob. Agents. Chemother* **26**: (5) 673～677, 1984
- 6) 鈴木恵三・他：注射用抗生物質の 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（投稿中）
- 7) Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C and Aziz MA: Review of adverse experiences and Tolerability in the first 2,516 patients treated with Imipenem/Cilastatin
- 8) Barza M: Imipenem/Cilastatin, *Eur Clin Microbiol* **3**: (5) 453～455, 1984

（1985年11月1日受付）