

産婦人科領域における Imipenem/Cilastatin sodium
(MK-0787/MK-0791) の臨床的検討

斉藤 聡史・清水 哲也

旭川医科大学産婦人科

芳賀 宏光

旭川赤十字病院産婦人科

桜庭 衡

日鋼記念病院産婦人科

溝口 久富

北辰病院産婦人科

山崎 知文

釧路労災病院産婦人科

長谷川天洙

名寄市立総合病院産婦人科

グラム陽性およびグラム陰性の広範囲の菌種に対して優れた抗菌力を示す新しいカルバペネム系抗生物質 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について、産婦人科領域における臨床的検討を行ない次のような結果を得た。

- 1) 臨床的検討は 11 例中著効および有効が 8 例で、有効率 72.7% であった。
- 2) 副作用は 1 例に発疹が認められた。

Imipenem (MK-0787) は、米国メルク社研究所において新しく開発されたカルバペネム系抗生物質で、グラム陽性および陰性の広範囲の菌種に対して優れた抗菌力を示し、また各種 β -lactamase に安定でかつ阻害活性を有している^{1),2)}。しかし、MK-0787 は腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解されるため、尿中回収率が低値であった。この MK-0787 を renal dipeptidase 阻害剤である cilastatin sodium (MK-0791) と配合することにより、MK-0787 の尿中回収率を増加せしめ、また、腎毒性の軽減がはかられた^{1),3)}。今回、著者らは MK-0787/MK-0791 の産婦人科領域感染症に対する有効性について臨床的に検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

昭和 59 年 3 月より昭和 59 年 11 月までの間に旭川医科大学附属病院産婦人科および関連施設に入院した産婦人科的感染症患者 12 例を対象として治療した。その内訳は子宮内感染(子宮内膜炎+子宮溜膿腫) 3 例、子宮付属器炎 1 例、骨盤腹膜炎 5 例、バルトリン腺膿瘍 2 例、創部膿瘍 1 例であった。投与方法は、MK-0787/MK-0791 1 回 0.25 g/0.25 g~1.0 g/1.0 g を 1 日 2 回点滴静注した。点滴時間は約 30 分であった。なお、抗菌

剤など MK-0787/MK-0791 の効果判定に影響を与えると思われる薬剤は併用しなかった。

MK-0787/MK-0791 投与前後に細菌学的検査および臨床検査を実施し、発熱・下腹痛・圧痛などの自覚症状・所見は毎日観察し、記録した。

II. 効果判定

効果判定は、起炎菌の消長、自覚症状の消長、臨床検査成績の推移から総合的に判定し、3 日以内に主要自覚症状、検査所見が著しく改善し、治癒した場合を著効、症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自覚症状がやや改善されたものはやや有効、症状の改善が明らかでないものは無効、放射線療法などを併用したため効果が明らかでなかったものを不明とした。ただし、手術・切開などの外科的療法を併用して著効であったものは、著効とせず有効とした。

III. 臨床効果

1. 疾患別臨床効果 (Table 1, 2)

子宮内感染症例(子宮内膜炎+子宮溜膿腫)では、著効 1 例 (No. 10)、やや有効 1 例 (No. 2) 不明 1 例 (No. 1) という結果であった。No. 1 の症例は子宮頸癌 stage IVb という基礎疾患があり、放射線療法および化学療法

Table 1 Summary of 12 infectious patients treated with MK-0787/MK-0791 (1)

Case	Age	Diagnosis	Treatment			Organisms		WBC (/mm ³)		Side effect and abnormal lab. finding	Clinical effect	Bacterio-logical effect
			Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment			
1 S.K.	50	Pyometra	0.25/0.25×2	14	7/7	—	—	9,800	6,400	—	Unknown	Unknown
2 H.S.	75	Endometritis	1.0/1.0×2	10	20/20	Neg	—	16,100	9,400	—	Fair	Unknown
3 K.T.	53	Pelvicperitonitis	1.0/1.0×2	7	14/14	Neg	—	11,400	8,070	—	Good	Unknown
4 S.T.	41	Pelvicperitonitis	0.5/0.5×2	6	6/6	<i>E. coli</i>	—	9,960	9,120	—	Good	Unknown
5 H.A.	52	Bartholin abscess	0.5/0.5×2	5	5/5	<i>E. coli</i>	Neg	9,070	3,070	—	Good	Eradicated
6 Y.T.	45	Abscess of ope. wound	1.0/1.0×1 0.5/0.5×2	1 4	5/5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	6,700	6,300	—	Poor	Decreased
7 K.N.	79	Pelvicperitonitis	0.5/0.5×2	5	5/5	Neg	—	11,700	8,800	—	Poor	Unknown
8 K.N.	20	Uterine adnexitis	0.5/0.5×2	3	3/3	<i>S. agalactiae</i>	<i>D-streptococcus</i>	10,100	5,300	Eruption	Good	Replaced
9 M.A.	46	Pelvicperitonitis	0.5/0.5×2	7	7/7	<i>E. coli</i>	Neg	10,500	4,500	—	Good	Eradicated
10 M.N.	22	Endometritis	0.5/0.5×2	3	3/3	<i>M. morganii</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	Neg	18,800	6,000	—	Excellent	Eradicated
11 M.K.	33	Bartholin abscess	0.5/0.5×2	5	5/5	<i>E. coli</i>	Neg	12,150	7,190	—	Good	Eradicated
12 R.S.	29	Pelvicperitonitis	0.5/0.5×2	5	4.5/4.5	Neg	—	12,400	8,000	—	Good	Unknown

Table 1. Summary of 12 infectious patients treated with MF-0787/MK-0791 (2)

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plat ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	430	11.3	34.6	9,800	24	54	16	21.4	13	1.4
2	324	9.7	29.8	16,100	27	9	6	4.9	9	1.7
3	489	15.3	48.6	11,400	24.1	18	25	128	13	0.9
4	389	10.3	32.4	9,960	29.0	14	12	60	9	0.8
5	447	14.1	41.0	9,070	29.5	20	16	178	13	0.8
6	498	15.7	45.5	6,700	18.5	22	20	6.2	11.6	0.96
7	442	13.4	40	11,700		9	7	166	17.5	1.03
8	453	13.7	39.3	10,100					6.9	0.73
9	394	9.7	30.5	10,500	25.7	64	21	8.1	12	0.8
10	367	10.4	32.8	18,800	26.2	10	11	10.8	15	1.6
11	530	15.3	47.1	12,150	34.4	16	5	74	19	0.8
12	534	11.8	39.9	12,400	29.4	18	9	6.7	15.3	0.83

Table 3 Bacteriological response of MK-0787/MK-0791

Organism	No. of organism	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>E. coli</i>	4	4			
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		
<i>M. morgani</i>	1	1			
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1			
<i>S. agalactiae</i>	1				1
Total	8	6	1		1

は解熱し、臨床症状の著しい改善がみられ、また白血球数も $18,800/\text{mm}^3$ から $6,000/\text{mm}^3$ と改善した。細菌学の検索では本剤投与前、子宮内容より *M. morgani*, *E. coli*, *Bacteroides* sp. が分離されたが投与後は消失しており著効と判定した。

IV. 細菌学的効果 (Table 1, 3)

MK-0787/MK-0791 投与前に細菌が分離された症例は細菌学的効果が不明の1例を除き6症例 (No. 5, 6, 8, 9, 10, 11) で分離された菌株は8株であった。内訳は *E. coli* 4株, および *P. aeruginosa*, *M. morgani*, *Bacteroides* sp., *S. agalactiae* それぞれ1株であった。本剤投与後は6株が消失, 1株が減少 (No. 6), 1株が菌交代 (No. 8) で消失率は 87.5% (7/8) であった。

V. 副作用の検討 (Table 1)

MK-0787/MK-0791 を投与した後、自覚的には発疹が1例 (No. 8) にみられたが、投与終了後消退した。他に自覚的、臨床検査上、副作用が出現した症例は認めなかった。

VI. ま と め

産婦人科領域での感染起炎菌は、その臓器の解剖学的な位置関係もあってグラム陰性桿菌が多く、また嫌気性菌との混合感染も多数みられる^{4), 5)}。そのため治療に際して第一選択剤として広域スペクトルを持つ薬剤が有利であり、かつまた使用上便利といえよう。

今回、著者らは新しいカルバペネム系抗生物質 MK-0787/MK-0791 の臨床的検討を行った。臨床的検討は

12例と少数例にとどまったため、本剤の有効性の評価を断定することはできないが著効1例、有効7例、やや有効1例、無効2例、不明例1例で、有効以上の有効率は 72.7% (8/11) であった。また細菌学的効果は 87.5% とほぼ満足のできる結果が得られた。また副作用については発疹が1例みとめられ本剤との関連が疑われたが、投与終了後消退した。以上の成績は本剤が産婦人科感染症に対して有用性が高いことを示唆するものと考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 993~1000, 1980
- 3) NORRBY, S. R; et al.: Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 4) 高瀬善次郎: 産婦人科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨床 35: 1483~1488, 1977
- 5) 清水哲也ほか: 産婦人科領域における術後化学療法の評価。産婦人科治療 48: 631~636, 1984

CLINICAL STUDIES OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SATOSHI SAITO and TETSUYA SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

HIROMITSU HAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

MAMORU SAKURABA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nikko Memorial Hospital

HISATOMI MIZOGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokushin Hospital

TOMOFUMI YAMAZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro Industrial Hospital

TENSHU HASEGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nayoro Municipal General Hospital

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, is known to have an unusually broad-spectrum of activity against on Gram-positive and Gram-negative organisms.

Clinical studies were carried out on MK-0787/MK-0791 and the following results were obtained.

- 1) In the treatment of 11 patients with various infections, the therapeutic effects were excellent or good in 8 and the overall efficacy rate was 72.7% (8/11).
- 2) No serious adverse effects were observed except in 1 patient (eruption).