

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討

松田 静治・柏倉 高・野島美知夫・宮崎亮一郎

順天堂大学医学部産婦人科 江東病院産婦人科

新しいカルバペネム系の注射用抗生剤 imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について母子間移行の検討を行なうほか、産婦人科領域での臨床応用を試みた。

本剤は比較的速やかな母子間移行が認められた。臨床応用として性器感染症（産褥子宮内感染症、子宮付属器炎）、尿路感染症（腎盂腎炎）計8例に1日 0.5g/0.5g～1g/1g（点滴静注）投与し、全例有効の成績を収めた。副作用は、特記すべきものを認めなかった。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は imipenem (MK-0787) および (cilastatin MK-0791 sodium) を 1:1 に配合した注射用抗生物質である。MK-0787 は Fig.1 に示す構造を有する carbapenem 系抗生物質で、幅広い抗菌スペクトラムを有するものの腎の dehydropeptidase-I で分解、失活される。そのため本酵素を選択的に阻害する MK-0791 (Fig.2) を配合したのが本剤である。

本配合剤はグラム陽性菌から陰性菌までの広範囲の菌種に抗菌スペクトラムを有し、各種細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼにも安定である。特に本剤はグラム陽性菌に対しては penicillin 系抗生物質よりも強い抗菌力を示し第三世代の cephem 系抗生物質が抗菌活性を示さない *S. faecalis* に対しても有効である。また、グラム陰性菌に対しては *P. aeruginosa* を含む各菌種に対すぐれた抗菌力を発揮する。さらに、*B. fragilis* を含む嫌気性菌に対しても clindamycin より強い抗菌力を有するとされる。

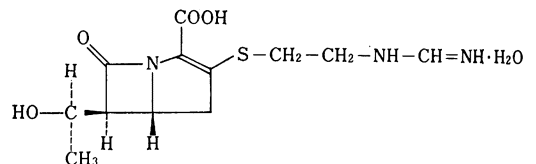
一方、本剤は主に腎より排泄され、投与8時間後までに約70～80%が尿中に回収されると報告されている。今回、我々はMK-0787/MK-0791の臨床的有用性を検討する目的で、本剤の経胎盤移行の基礎的検討並びに産婦人科領域における臨床的応用を行なったので報告する。

### I. 移行性の検討

MK-0787/MK-0791 の経胎盤移行性を検討する目的で3例に本剤 500 mg/500 mg を1回 30 分間で点滴静注した。濃度測定は MK-0787 は *B. subtilis* ATCC 12432 株を検定菌とする薄層ディスク法により、MK-0791 は HPLC ポストカラムケイ光法により行なった。

産婦に本剤を分娩前投与し、胎児娩出時の臍帯血および羊水を母体血と併せて採取した。成績は Table 1 に示す通りで、投与1時間6分～3時間4分後での臍帯血清

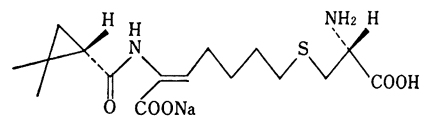
Fig.1 Chemical structure of MK-0787



Molecular formula:  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

Molecular weight: 317.36

Fig.2 Chemical structure of MK-0791



Molecular formula:  $C_{16}H_{25}N_3O_5SNa$

Molecular weight: 380.43

濃度は MK-0787 で 1.96～10.27  $\mu\text{g/ml}$ 、MK-0791 では 2.52～8.19  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。羊水にも MK-0787 においては 0.88  $\mu\text{g/ml}$ ～4.43  $\mu\text{g/ml}$ 、MK-0791 で 0.5  $\mu\text{g/ml}$  以下～4.29  $\mu\text{g/ml}$  の移行がみられた。

### II. 臨床応用

MK-0787/MK-0791 を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症、計8例に使用した。

1日投与量は 0.5g～1g (MK-0787 として)、4～5 日間点滴静注した。

治療効果の判定は骨盤内感染症では、主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治療に至った場合を著効(+)、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治療に向かった場合を(+), 3日経過しても自覚所見に改善のみられないものを無効(-)とした。さらに尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善および尿沈渣所見(膿球)をもとに判定を下した。

Table 1-1 Transference of MK-0787 into umbilical cord serum and amniotic fluid after administration of MK-0787/MK-0791

No	Pregnant period	Time after injection	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	42weeks	1hr 6 min	14.55	6.07 ( 41.7%)	0.88
2	39weeks	1hr 54min	15.50	10.27 ( 66.3%)	1.82
3	40weeks	3hr 4 min	1.84	1.96 (106.5%)	4.43

Table 1-2 Transference of MK-0791 into umbilical cord serum and amniotic fluid after administration of MK-0787/MK-0791

No	Pregnant period	Time after injection	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	42weeks	1hr 6 min	10.28	4.90 ( 47.7%)	N. D.
2	39weeks	1hr 54min	12.35	8.19 ( 66.3%)	1.21
3	40weeks	3hr 4 min	1.35	2.52 (186.7%)	4.29

lowest assay limit : 0.5 $\mu$ g/ml

Table 2-1 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

No	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Clinical effect*	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	Y.O.	19	Adnexitis (left) Endometritis (Post abortion)	Puncture of Douglas pouch (-) ↓ N. D.	1	5	5	Good	—
2	A.S.	30	Adnexitis (left) Endometritis	Puncture of Douglas pouch (-) ↓ N. D.	1	4	4	Good	—
3	A.T.	22	Puerperal intrauterine infection	<i>Klebsiella</i> (+) ↓ <i>S. epidermidis</i> (±)	1	5	5	Good	—
4	M.S.	21	Adnexitis (right)	Puncture of Douglas pouch (-) ↓ N. D.	1	4	4	Good	—
5	K.Y.	29	Adnexitis (left) Endometritis	$\beta$ - <i>Streptococcus</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+) ↓ (-)	0.5	5	2.5	Good	—
6	H.Y.	58	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> ( $\geq 10^5$ ) ↓ (-)	1	5	5	Good	—

Note (Clinical response)

Slight fever  $\searrow$  Lower abdominal pain  $\searrow$   
 $\searrow$  Tenderness and resistance of uterine corpus and left adnexia  $\searrow$   
WBC 10,300  $\rightarrow$  5,100 CRP 3 (+)  $\rightarrow$  (-)Slight fever  $\searrow$  Lower abdominal pain  $\searrow$   
 $\searrow$  Tenderness of uterine corpus  $\searrow$   
Induration and tenderness of mass (goose's egg sized) of left adnexia  $\searrow$   
WBC 9,600  $\rightarrow$  3,800 CRP 3 (+)  $\rightarrow$  (-)Fever  $\searrow$  Tenderness of uterine corpus  $\searrow$   
 $\searrow$  Lochia  $\searrow$   
WBC 16,000  $\rightarrow$  8,800  
CRP 4 (+)  $\rightarrow$  2 (+)Slight fever  $\searrow$  Lower abdominal pain  $\searrow$   
Induration and tenderness of mass (goose's egg sized) of right adnexia  $\searrow$   
WBC 13,700  $\rightarrow$  6,500 CRP 4 (+)  $\rightarrow$  (-)Slight fever  $\searrow$  Lower abdominal pain  $\searrow$   
Tenderness of uterine corpus  $\searrow$   
Induration and tenderness of mass (goose's egg sized) of left adnexia  $\searrow$   
WBC 15,700  $\rightarrow$  5,500 CRP 5 (+)  $\rightarrow$  1 (+)Fever  $\searrow$  (Bacteriuria disappeared)  
Lumbago  $\searrow$  Urinary sediment  $\searrow$   
WBC 9,500  $\rightarrow$  6,100  
CRP 4 (+)  $\rightarrow$  2 (+)

Table 2-2 Clinical effect of MK-0787/MK-0791

No	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Note (Clinical response)	* Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
7	E. S.	26	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> ) ↓ (-)	1	4	4	Fever ↘ (Bacteriuria disappeared) Lumbago ↘ Urinary sediment ↘ WBC 10,200 → 5,000 CRP 4 (+) → 1 (+)	Good	-
8	T. I.	18	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> ) ↓ (-)	1	5	5	Fever ↘ (Bacteriuria disappeared) Lumbago ↘ Urinary sediment ↘ WBC 11,200 → 5,200 CRP 5 (+) → 1 (+)	Good	-

\* Tenderness of uterine corpus

N. D.: Not Done

以上の成績を示すと Table 2 のとおりである。

1. 子宮内感染, 子宮付属器炎

子宮付属器炎, 子宮内膜炎, 産褥子宮内感染計 5 例に 1 日 0.5~1g, 4~5 日投与し全例有効であった。

以下各症例につき略述する。

症例 1 Y. O. 子宮内膜炎, 左子宮付属器炎, 19 歳 発熱, 下腹痛と左子宮付属器抵抗圧痛および子宮体部圧痛を認め CRP (3+), 白血球数は 10300 であった。本剤 1 日 1g (MK-0787 として) (点滴分 2) の投与後, 3 日目に解熱し, 自他覚所見も改善に向かった。

症例 2 A. S. 子宮内膜炎, 左子宮付属器炎, 30 歳 発熱, 下腹痛, 子宮体部圧痛および左付属器鶏卵大硬結圧痛を認め CRP (3+) であった。本剤 1 日 1g (点滴分 2) の投与後 4 日目で解熱, 自他覚所見も改善したので有効と判定した。

症例 3 A. T. 産褥子宮内感染, 22 歳

発熱, 子宮体部圧痛および悪露性状所見を認め, 子宮内培養より, *Klebsiella* を分離した。本剤 1 日 1g (点滴分 2) の投与後, 5 日目に解熱, 自他覚所見も改善したので有効と判定した。なお投与後 3 日の子宮内培養で *S. epidermidis* が少数検出された。

症例 4 M. S. 右子宮付属器炎, 21 歳

発熱, 下腹痛および右付属器超鶏卵大硬結圧痛を認めた。本剤 1 日 1g (点滴分 2) の投与後, 3 日目で解熱, 自他覚症状も改善に向かった。

症例 5 K. Y. 左子宮付属器炎, 子宮内膜炎, 29 歳 発熱, 下腹痛, 左付属器鶏卵大硬結圧痛, および子宮体部圧痛を認め, 子宮内培養により *β-Streptococcus* (+), *Peptococcus* (+) が検出された。本剤 1 日 0.5g (点滴分 2) の投与後, 4 日目に解熱, 自他覚症状も改善した。また 5 日目の子宮内培養は陰性であった。

2. 尿路感染症

腎盂腎炎 3 例に MK-0787/MK-0791 1 日 1g (点滴分 2) を 4~5 日間投与した。3 例とも尿培養で *E. coli* (≥10<sup>5</sup>/ml) が分離された。

成績は Table 2 に示す通り全例有効で, いずれの症例も発熱などの自他覚症状は投与後消失し, 起炎菌の陰性化と尿沈渣所見の改善をみた。

III. 臨床成績のまとめと副作用

以上 8 例に対する MK-0787/MK-0791 の臨床応用の成績は全例に効果が認められた。また細菌学的効果は, 性器・尿路感染症を併せて 4 例に菌消失を認め, 菌交代したものが 1 例認められている。本剤投与による副作用は特記すべきものを認めていない。さらに投与前後の肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, 尿蛋白など) を検討したが, 特に異常を認めなかった。

## IV. 考 按

近年 cephem 系抗生剤の開発が著しく、抗菌力および  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安全性の面で特徴を有する新薬が種々登場してきている。しかしながら、いわゆる第三世代の cephem 系抗生剤はグラム陰性桿菌には強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌に対しては抗菌力が弱い特徴を有する。ここに報告する MK-0787/MK-0791 はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの広範囲の菌種に抗菌スペクトラムを有し、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性も優れている<sup>1)</sup>。

本剤の吸排であるが、500 mg/500 mg を 30 分間で点滴静注したときの MK-0787 の血中濃度は点滴終了時で 36.07  $\mu$ g/ml, 1 時間で 15.7  $\mu$ g/ml であるほか、MK-0791 の血中濃度も点滴終了時で 38.02  $\mu$ g/ml, 1 時間で 22.26  $\mu$ g/ml を示し、各々の血中半減期は約 1 時間とされ<sup>2)</sup>、また尿中回収率も 6 時間で約 70% であると報告されている<sup>3)</sup>。

経胎盤移行に関する我々の成績では、MK-0787/MK-0791, 500 mg/500 mg を 30 分間点滴静注した際 MK-0787 の臍帯血中移行率は 41.7% (1 時間 6 分), 66.3% (1 時間 54 分), 106.5% (3 時間 4 分) の結果を得、MK-0791 は 47.7% (1 時間 6 分), 66.3% (1 時間 54 分), 186.7% (3 時間 4 分) の移行率を示した。また羊水中では MK-0787 で 0.88~4.43  $\mu$ g/ml, MK-0791 で 0.5  $\mu$ g/ml 以下~4.29  $\mu$ g/ml の移行が認められた。このように本剤の母子間移行は概して良好ではあるが、今回は少数例での検討成績であり、この結果から他剤との母子間移行の比較を試みることは早計で今後の検討を待ち

たい。

次に MK-0787/MK-0791 の臨床成績を性器感染症、尿路感染症の 8 例について検討した。即ち産褥子宮内感染 1 例、子宮付属器炎 4 例、腎盂腎炎 3 例に本剤 1 日 500 mg/500 mg~1 g/1 g を点滴静注を行なったところ、全例臨床効果が認められ有効であった。

細菌学的効果も性器、尿路感染症 4 例に菌消失が認められ、消失菌は *E. coli*,  $\beta$ -*Streptococcus*, *Peptococcus* であった。

一般に骨盤内感染症は、起炎菌の分離が困難であることが多く<sup>3)</sup>、分離できても起炎菌にいろいろなパターンがみられることから、本剤のように広範囲な菌種に対し抗菌スペクトラムを有する抗生剤の意義は高いものと考えられる。

本剤の新薬シンポジウムにおける産婦人科疾患の有効率は 83% (44/55) と報告されており<sup>2)</sup>、我々の臨床成績も全例有効であることにより、本剤の骨盤内感染症、尿路感染症に対する使用意義は十分認められるところである。

副作用については、注射後の異常を含めて、肝腎障害など特に問題となる点は認められてない。

## 文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 1~35, 1983
- 2) 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
- 3) 松田静治: 感染症に対する抗生剤の選択。産婦人科の世界 30: 555, 1978

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON IMPENEM/CILASTATIN SODIUM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MICHIO NOJIMA and RYOICHIRO MIYAZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology Juntendo University, School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohtoh Hospital

Cmipenem/iilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) a new carbapenem antibiotic, was evaluated in the treatment of obstetrical and gynecological infections as well as investigation about transfer of MK-0787/MK-0791 from mother to the fetus.

Relatively smooth and rapid transfer of MK-0787/MK-0791 from mother to the fetus was demonstrated.

In the clinical use, MK-0787/MK-0791 was administered at a daily dose of 0.5 g/0.5 g~1 g/1 g to a total of 8 patients, with genital organ infections (puerperal intrauterine infections, adnexitis) and urinary tract infections (pyelonephritis) and good response was obtained in all the cases.

No notable side effect was observed.