

## 産婦人科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する検討

伊藤 邦彦・伊藤 俊哉・松波 和寿・早崎 源基・野田 克己

岐阜大学医学部産婦人科

産婦人科領域における imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の有用性を検討するため、本剤 500 mg/500 mg 30 分点滴静注時の婦人性器内濃度測定および臨床的有用性の検討を行った。

① 婦人性器内濃度：MK-0787 と MK-0791 は血漿中および子宮、卵巣、卵管の各組織でほぼ同じ値を示した。血漿中濃度のピークは点滴終了時で 48  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、ほぼ点滴終了時に採取した子宮腔部および子宮底部筋層で約 10  $\mu\text{g/g}$ 、卵巣、卵管では約 13  $\mu\text{g/g}$  の濃度を示し、以後 5~6 時間で測定限界以下となった。また、骨盤死腔浸出液では 2~3 時間で約 8  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、12 時間で測定限界以下となった。

② 臨床応用：子宮付属器炎 1 例、産褥子宮内感染 2 例、骨盤結合織炎 1 例、術後の骨盤結合織炎（リンパ嚢胞感染）1 例、術創感染 1 例の計 6 例のうち、著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例、他剤併用のため不明 1 例であった。無効 2 例のうち 1 例は子宮頸癌術後の骨盤結合織炎（リンパ嚢胞感染）であり、1 例は外陰癌根治術後の術創感染であり、いずれも MCR にて軽快した。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社により、*Streptomyces cattleya* より得られた第 3 の  $\beta$ -lactam 系抗生物質とも称すべき thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体 (Fig. 1) であり、次のような 5 つの特性を有する。①グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し、強い抗菌力を示す。②各種  $\beta$ -lactamase に安定でかつ阻害活性を有する。③強い殺菌作用を示す。④腎尿管上皮の renal dipeptidase で分解されるため尿中回収率が低い。⑤動物実験では弱い腎毒性を示す。

Cilastatin sodium (MK-0791) (Fig. 2) は同じくメルク社によって開発され、次のような 3 つの特性を有する。①抗菌活性はない。② Renal dipeptidase を選択的、可逆的に阻害し MK-0787 の分解を抑える。③MK-0787 の腎毒性を防御する。なお、MK-0791 自身、低毒性である。

最近 MK-0787 および MK-0791 を 500 mg/500 mg (1:1) で配合した MK-0787/MK-0791 が製剤化された。この配合剤の特長は、MK-0787 の強い抗菌力を温存しつつ分解が抑えられるため、高い尿中回収率が得られ、かつ腎毒性が軽減するという都合のよいものである<sup>1)</sup>。

われわれは、以前にも配合剤の婦人性器内移行および臨床例について検討を行ったが<sup>2)3)</sup>、今回 MK-0787/MK-0791 について検討する機会を得たので、本剤 500 mg/500 mg の 30 分点滴静注時の各性器内濃度の測定、および骨盤死腔浸出液移行濃度の測定を行った。その結

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

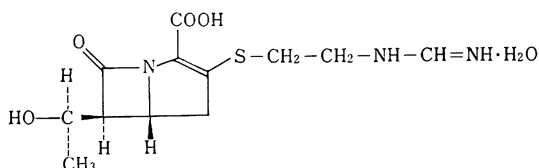
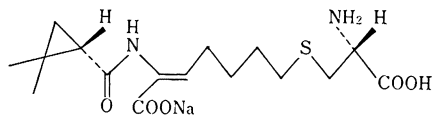


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



果を 6 例の臨床例に本剤を使用した成績とともに報告する。

### I. 基礎的検討（各種組織、体液移行濃度）

#### 1) 測定対象

単純子宮全摘術を施行した 9 例について子宮および付属器における MK-0787/MK-0791 の組織移行濃度および広汎子宮全摘術を施行した 4 例について骨盤死腔浸出液移行濃度をそれぞれ測定した。対象は全例とも腎機能、肝機能に異常所見を認めないものを選んだ。

#### 2) 投与方法

MK-0787/MK-0791, 500 mg/500 mg を生理食塩液 100 ml に溶解し、自動点滴注入ポンプ（日本光電、

Table 1 Assay method of MK-0787 and MK-0791

MK-0787	Bioassay	
	Type	Disc-plate method
	Test organism	<i>B. subtilis</i> ATCC 12432
	Inoculum size	$1.5 \times 10^6$ cfu/ml
	Medium	Brain heart infusion agar
	Diluent	0.05M Morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0)
	Range of standard solution	4~0.125 $\mu$ g/ml
Incubation	Overnight, at 37°C	
MK-0791	HPLC (post-column derivatization, fluorescence detection)	
	Equipment	WISP 710B (Automatic sample processor) (Waters Associates Inc.) System controller M720 (Waters Associates Inc.) Data module M730 (Waters Associates Inc.) HPLC pump 6000A and M-45 (Waters Associates Inc.) Hitachi fluorescence spectrophotometer 650-10LC
	Columns	a. Guard: MPLC RP-18 SPHERI-10, 18-GU (Brownlee Labs.) b. Analytical: ERC-ODS-1162 (4.6 $\times$ 100 mm, Erma Optical Works, LTD.) c. Derivatizing: 4.6 $\times$ 250 mm stainless steel column packed with glass beads (40 $\mu$ m, Whatman <sup>#</sup> 4338-015)
	Mobile phase	H <sub>2</sub> O/Phosphoric acid (85%)/Isopropyl alcohol (91.8/0.2/8.0 v/v%)
	Derivatizing reagent	Dissolve 1g of o-phthalaldehyde in 10 ml of ethanol followed by addition of 0.5 ml of 2-mercaptoethanol. Mix with 1000 ml of KOH/Borate buffer (Boric acid 6.0 g+1M KOH 160 ml $\rightarrow$ to 1000 ml with H <sub>2</sub> O) and 3 ml of 10% Brij 35.
	Flow rate	2.0 ml/min (Mobile phase) and 1.5 ml/min (Derivatizing reagent)
	Wavelength	Excitation/335 nm (slit 10 nm), Emission/455 nm (slit 10 nm)

TFV-1000) を使用し正確に 30 分で投与終了するようにした。

### 3) 検体採取法および濃度測定法

組織移行濃度については、点滴開始後、卵巣卵管では、卵巣動脈および子宮動脈卵巣枝を結紮した時点をもって、また子宮腔部および子宮底部筋層では、両側子宮動脈を結紮した時点をもって、それぞれの組織移行濃度の測定時間とした。摘出標本より、直ちに卵巣、卵管、子宮腔部、子宮底部筋層の4か所から健常と思われる組織約 1g を採取し、生理食塩液で洗浄し、ガーゼで軽く拭き、各組織の重量を正確に測定し、4倍量の [1 M Morpholino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/Ethylene-glycol (1:1 v/v)] (MES/EG) を加えホモジネートし、遠心分離後、上清を直ちに  $-80^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。一方子宮動脈結紮時に、子宮動・静脈血および肘静脈血をヘパリン加採血し、遠心分離し血漿を直ちに等量の MES/EG を加えて  $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。

骨盤死腔浸出液移行濃度については、骨盤腹膜縫合時、経腹的にソラシックカテーテル<sup>®</sup>(アーガイル)16 F を腹膜外より骨盤死腔に挿入し、術直後から、点滴開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 時間の各時間ごとにカテーテルより骨盤死腔浸出液約 2ml を採取し、遠心分離

後、上清と等量の MES/EG を加えて  $-80^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。また同時に肘静脈よりヘパリン加採血し、血漿を分離し、等量の MES/EG を加えて  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

各組織および骨盤死腔浸出液の濃度測定は Table 1 に示す方法にて日本メルク萬有(株)研究所にて行った。

### 4) 測定結果

各組織および骨盤死腔浸出液移行濃度の測定値は Table 2 および Table 3 に示した。

#### (1) 投与終了時血漿中濃度

9例の性器移行濃度測定を行った症例における MK-0787, MK-0791 のそれぞれの平均値は 47.56  $\mu$ g/ml, 50.27  $\mu$ g/ml であった。また、4例の骨盤死腔浸出液移行濃度測定を行った症例の平均値は、それぞれ 43.48  $\mu$ g/ml, 49.45  $\mu$ g/ml であった。

#### (2) 子宮動脈, 子宮静脈, 子宮動脈結紮時肘静脈血漿中濃度

これら3者の値は各症例ごとに、ほとんど同じような値をとり時間の経過とともに MK-0787, MK-0791 とともに、ほぼ同様の速度で急速に消失していた。これらの値を Fig. 3 に示した。

#### (3) 子宮腔部, 子宮底部筋層中濃度

Table 2 MK-0787/MK-0791 concentrations in genital organs after 30 minutes intravenous drip infusion of 500mg/500mg

Case	Age	Body weight	(µg/ml or µg/g)									
			Antecubital vein (30')	Collection time	Antecubital vein	Uterine artery	Uterine vein	Myometrium	Portio vaginalis	Collection time	Ovary	Oviduct
K. T.	48	56	35.7	0' 32'	20.1	33.1	37.3	10.8	9.2	0' 28'	13.1	14.1
			64.2	0' 32'	35.8	59.6	61.4	15.0	14.1	0' 28'	18.1	19.1
M. R.	50	55	43.3	0' 50'	19.6	20.0	21.8	10.4	7.1	0' 34'	11.6	13.8
			55.0	0' 50'	23.3	31.0	26.2	11.3	7.1	0' 34'	13.6	19.8
H. T.	49	55	45.6	1' 40'	13.5	14.2	16.9	5.0	5.4	1' 25'	5.7	5.4
			46.4	1' 40'	10.0	11.0	12.2	4.8	4.5	1' 25'	4.9	4.3
T. A.	41	57	38.6	1' 49'	11.1	8.4	17.2	4.6	3.0	1' 27'	5.4	3.7
			48.2	1' 49'	11.4	9.3	10.4	4.9	4.3	1' 27'	8.3	3.9
A. S.	50	53	37.0	2' 02'	7.4	7.4	11.8	3.7	5.4	1' 39'	5.4	2.9
			52.0	2' 02'	8.2	9.2	11.6	3.5	5.4	1' 39'	7.4	4.3
H. M.	35	51	44.0	2' 09'	4.6	5.0	5.0	2.6	2.6	1' 59'	4.6	2.5
			40.6	2' 09'	4.4	3.3	4.0	N.D.	4.9	1' 59'	8.9	3.0
S. T.	49	51	77.0	2' 23'	5.6	4.8	6.2	3.5	3.5	2' 06'	6.0	2.5
			50.0	2' 23'	4.6	2.2	4.4	1.9	N.D.	2' 06'	4.0	1.2
K. A.	46	52	38.6	3' 32'	1.6	1.5	2.0	0.6	0.4	—		
			46.2	3' 32'	0.9	0.9	1.3			—		
M. M.	43	53	68.2	6' 49'	0.4	0.4	0.5	N.D.	N.D.	6' 24'	N.D.	N.D.
			49.8	6' 49'	N.D.	N.D.	2.0	N.D.	N.D.	6' 24'	N.D.	N.D.

N.D. : Not detected

Table 3 MK-0787/MK-0791 concentrations in plasma and exudate of pelvic dead space after 30 minutes intravenous drip infusion of 500mg/500mg

1) Plasma from antecubital vein ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case	Age	Body weight	0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12 hrs
K.M.	48	43	37.8	20.4	7.0	4.0	1.6	—	0.8	0.2	N.D.	N.D.
G.F.	41	55	40.0	24.8	6.8	3.4	1.2	0.5	0.3	N.D.	N.D.	N.D.
S.F.	45	50	55.0	29.2	7.0	3.0	1.4	—	0.4	N.D.	—	—
T.T.	35	58	41.1	17.1	4.0	2.1	0.9	—	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mean			43.5	22.9	6.2	3.1	1.3	—	0.5	—	—	—

2) Exudate of pelvic dead space ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case	Age	Body weight	0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12 hrs
K.M.	48	43	7.6	9.2	9.0	9.4	6.0	—	2.2	0.8	0.4	N.D.
G.F.	41	55	2.3	6.4	8.2	7.6	6.2	6.0	6.8	3.3	1.6	0.7
S.F.	45	50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T.T.	35	58	1.7	5.2	6.4	6.5	4.0	—	2.1	0.8	0.3	N.D.
Mean			3.9	6.9	7.9	7.8	5.4	—	3.7	1.6	0.8	0.7

N.D.: Not detected

Fig. 3 Plasma concentrations of MK-0787/MK-0791

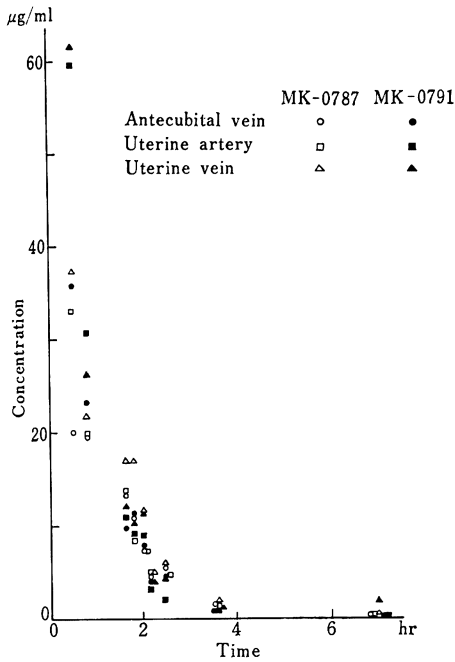
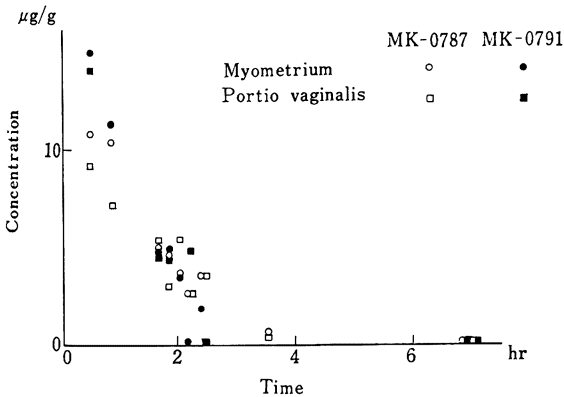


Fig. 4 Concentrations of MK-0787/MK-0791 in genital organs -1-



子宮腔部、子宮底部筋層ともにほぼ同じ値をとり、32分で約  $10 \mu\text{g/g}$ 、以後は時間の経過とともに緩やかに濃度は低下し、6時間 49分では検出限界以下であった。これらの値を Fig. 4 に示した。

(4) 卵巣、卵管中濃度

卵巣、卵管ともにほぼ同じ値をとり、28分で  $13\sim 14 \mu\text{g/g}$  であった。以後は時間の経過とともに緩やかに減少し、6時間 24分では検出限界以下であった。これらの値を Fig. 5 に示した。

(5) 骨盤死腔浸出液移行濃度

今回測定第3症例 (S. F.) の値は、骨盤死腔内に手

Fig. 5 Concentrations of MK-0787/MK-0791 in genital organs -2-

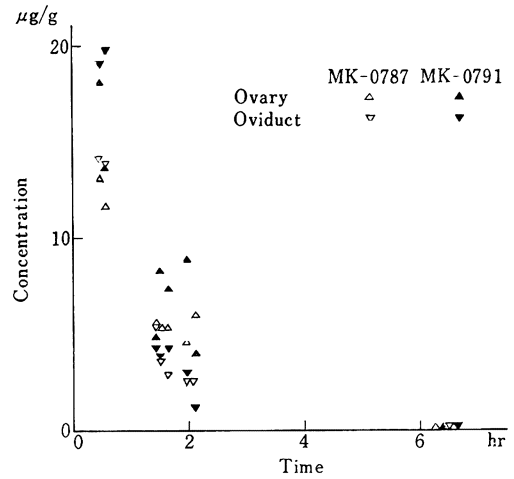
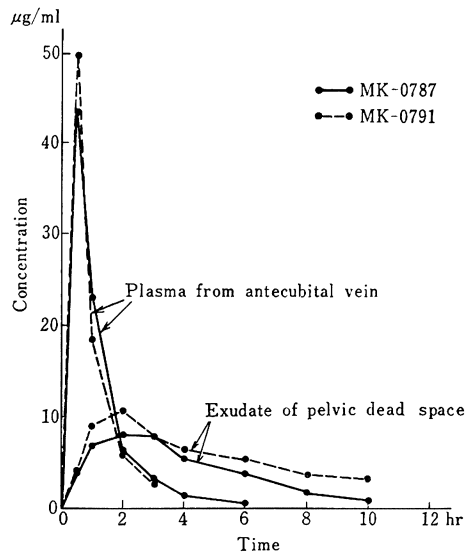


Fig. 6 MK-0787/MK-0791 concentrations in plasma and exudate of pelvic dead space



術時の止血不良による出血の存在を思わせる測定値をとっているため、集計からは省いた。

第3症例を除く3例の平均値をみると、MK-0787、MK-0791ともに2時間で最高値  $7.87 \mu\text{g/ml}$  および  $10.58 \mu\text{g/ml}$  を示した。3例の平均値を Fig. 6 に示した。

II. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

産婦人科領域感染症6例 (子宮付属器炎、広汎外陰摘除術後創部感染、骨盤結合織炎、広汎子宮全摘術後骨盤結合織炎、産褥子宮内感染、産褥熱) に MK-0787/MK-

Fig. 7 Clinical course of adnexitis (Case 1, N. T. 19y. o.)

Date	13/III	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Days		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		MK-0787/MK-0791 (500mg/500mg) × 3/d (30min.d.i.)													
WBC	39	10600				7000									5300
CRP		5+				3+									-
	38														
	37														
	36														
Lower abdominal pain	+	+					-								-
Tenderness of adnexa uteri	+	+				+									-
Bacteriological examination		Uterine content: No growth						Uterine content: <i>A. lwoffii</i>							
GOT (IU/L)		9				13									77
GPT (IU/L)		3				9									98
BUN (mg/dl)		8.6				8.3									10.1
S-Cr (mg/dl)		0.72				0.69									0.69

0791, 500 mg/500 mg を生理食塩液 100 ml に溶解し、1日2回または3回、30分かけて点滴静注した。投与期間は7~15日、総投与量はMK-0787として8.5~17.5gであった。

2) 臨床効果判定基準

臨床効果判定は著効、有効、無効の3段階で行い、その基準は次のようにした。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善しない場合。

なお、手術、切開などの外科的療法を併用した場合は、著効であっても全て有効とした。

3) 臨床成績

症例1 N. T. 19歳、子宮付属器炎 (Fig. 7)。

最終月経、昭和59年2月6日より7日間、既往歴に特記すべきことなし。3月8日夜、40°Cの発熱、下腹痛、下痢を来し、翌日より少量の性器出血を認め、3月12日某医受診、子宮付属器炎および子宮外妊娠の疑いにて当科へ紹介され、3月13日に当科受診した。前医にて、SISO 50 mg 筋注、ABPC 250 mg × 4/日内服の治療をうけていた。

尿妊娠反応陰性、内診にて子宮および左付属器領域に強度の圧痛を認め、子宮付属器炎と診断。MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30分点滴8時間ごと1日3回の投与を開始した。投与開始時、WBC 10600/mm<sup>3</sup>、CRP 5+であった。翌日より平熱となり、4日目 WBC

7000/mm<sup>3</sup>、CRP 3+、下腹部痛、子宮付属器の圧痛も5日目には改善され3月24日に投与を終了した。3月26日 WBC 5300/mm<sup>3</sup>、CRP-となった。

細菌学的検索にて、子宮内容から入院時において細菌を認めず、また投与開始後6日目(3月19日)には、*A. lwoffii* を検出した。

MK-0787/MK-0791 投与終了時に GOT 77, GPT 98 と異常値を認めたが、1か月後には正常値に復していた。

細菌学的効果は不明、臨床効果は有効と判定した。

症例2 F. Y. 58歳、術創感染(外陰癌、広汎外陰摘除術後) (Fig. 8)。

昭和59年3月1日、外陰癌にて広汎外陰摘除術を施行した。感染予防に CTM 2g × 2/日の投与を術直後より行っていたが、術後8日目(3月9日)に39.5°Cの発熱および両側鼠径部の創部に腫脹、発赤、膿の貯留を認めたので切開排膿したが、解熱傾向が認められず3月11日より、MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30分点滴8時間ごと、1日3回投与を開始した。

投与開始後5日目になっても、創部の発赤、腫脹減少、排膿減少にもかかわらず、解熱傾向が認められず、3月16日より MCR 120 mg 筋注、12時間ごと1日2回を併用し、MK-0787/MK-0791 を12時間ごと1日2回に変更した。以後平熱となり、創部も治癒したため、3月25日にて両剤の投与を終了した。

細菌学的検索にて、投与開始前(3月10日)切開排膿時に採取した膿より、*P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *M. morgani* および *E. faecalis* を検出、MCR 併用前(3月15日)採取した創分泌液より、

Fig. 8 Clinical course of wound infection after radical operation for vulvar cancer (Case 2, F. Y. 58y. o.)

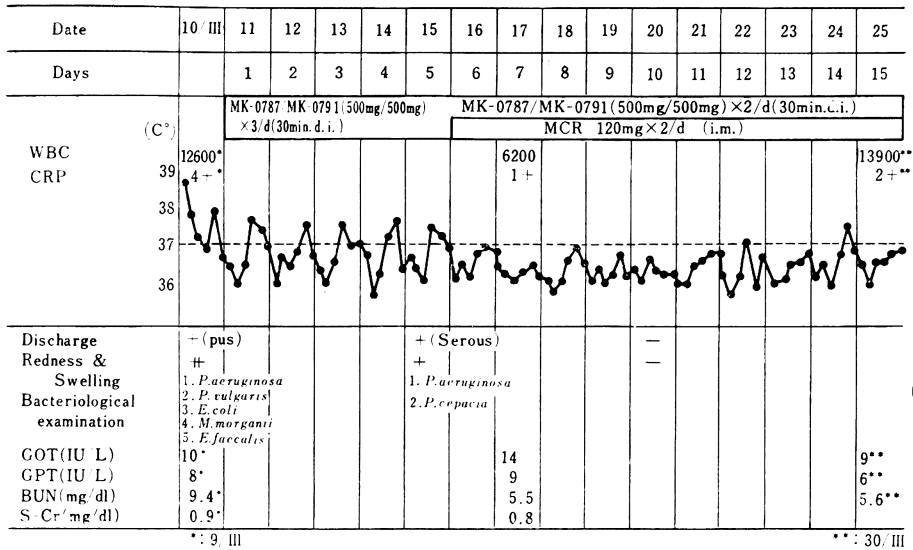
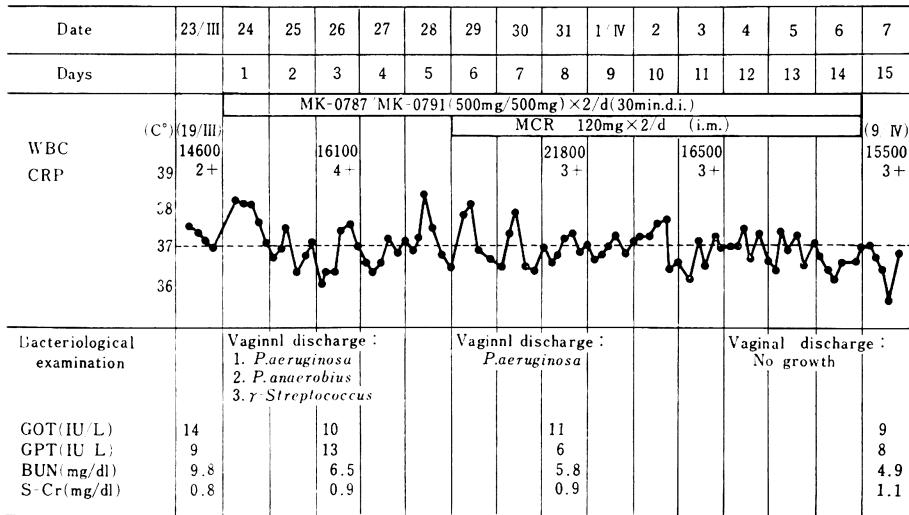


Fig. 9 Clinical course of parametritis with underlying disease of cervical cancer (Case 3, F. T. 62y. o.)



*P. aeruginosa*, *P. cepacia* を検出した。

MK-0787/MK-0791 投与前後において、肝、腎機能などの臨床検査値に異常を認めなかった。

細菌学的効果は減少、臨床効果は無効と判定した。

症例 3 F. T. 62 歳、骨盤結合織炎 (子宮頸癌 IIIb) (Fig. 9)。

子宮頸癌 IIIb にて <sup>60</sup>Co 照射療法のため、昭和 59 年 3 月 19 日入院。入院時より 37.4~38.0°C の発熱、子宮腔部病巣の強い炎症所見を認め 3 月 19 日 WBC 14600

/mm<sup>3</sup>, CRP 2+ であったので、骨盤結合織炎の診断にて MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴 12 時間ごと、1 日 2 回の投与を 3 月 24 日より開始した。

開始後、やや解熱傾向を認めたが 37.5°C 前後の微熱を認め、腔内容物より *P. aeruginosa* を検出したため、3 月 29 日より MCR 120 mg 筋注 12 時間ごと 1 日 2 回を併用した。ほぼ平熱に復したが 3 月 31 日 WBC 21800/mm<sup>3</sup> CRP 3+, 4 月 3 日 WBC 16500/mm<sup>3</sup>, CRP 3+ と改善傾向が認められないので 4 月 6 日にて

Fig. 10 Clinical course of postoperative pelvic cellulitis (lymphocyst) after radical hysterectomy (Case 4, H. O. 41 y. o.)

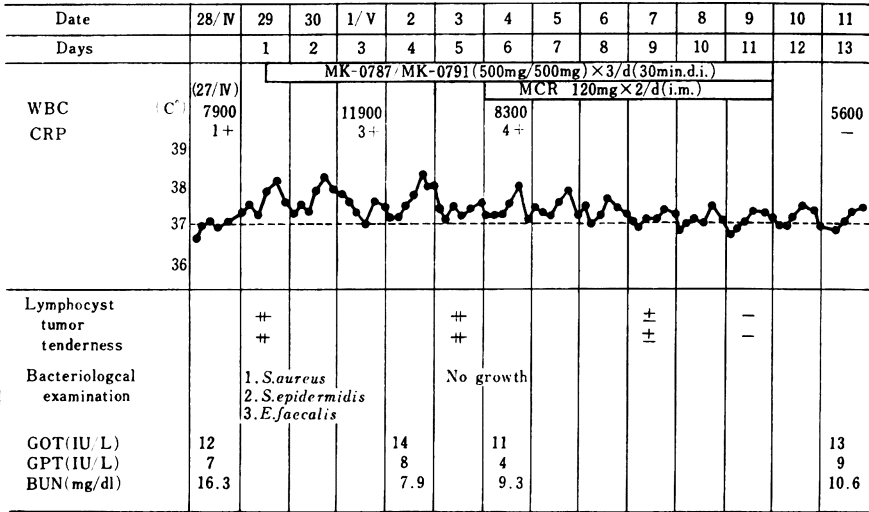
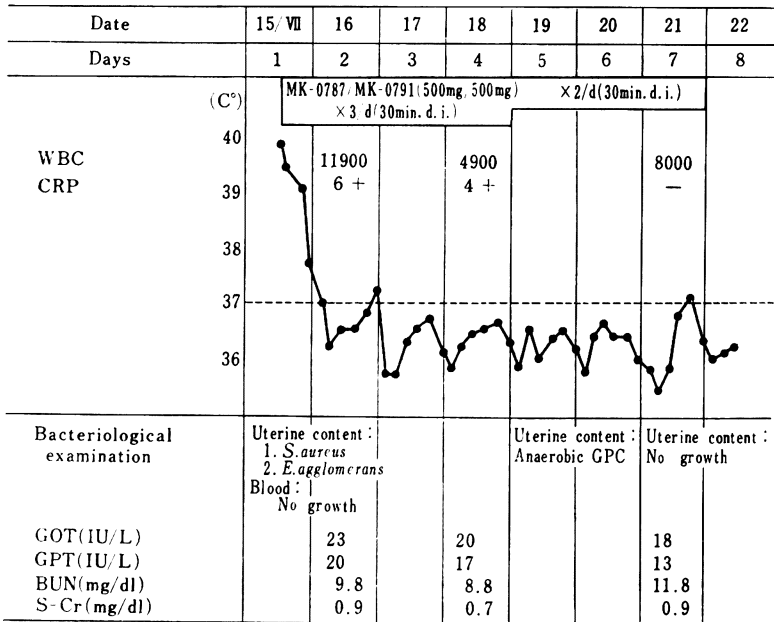


Fig. 11 Clinical course of puerperal intrauterine infection (Case 5, Y. M. 24 y. o.)



両剤の投与を中止した。

腔内容物の細菌学的検索にて、3月24日(本剤投与前)に *P.aeruginosa*, *P.anaerobius*,  $\gamma$ -*Streptococcus* を検出, 3月29日(MCR併用前)に *P.aeruginosa* を検出, 4月5日には生菌を認めなかった。

MK-0787/MK-0791 投与前後において, 肝, 腎機能などの臨床検査値に異常を認めなかった。

細菌学的効果は減少, 臨床効果は不明と判定した。

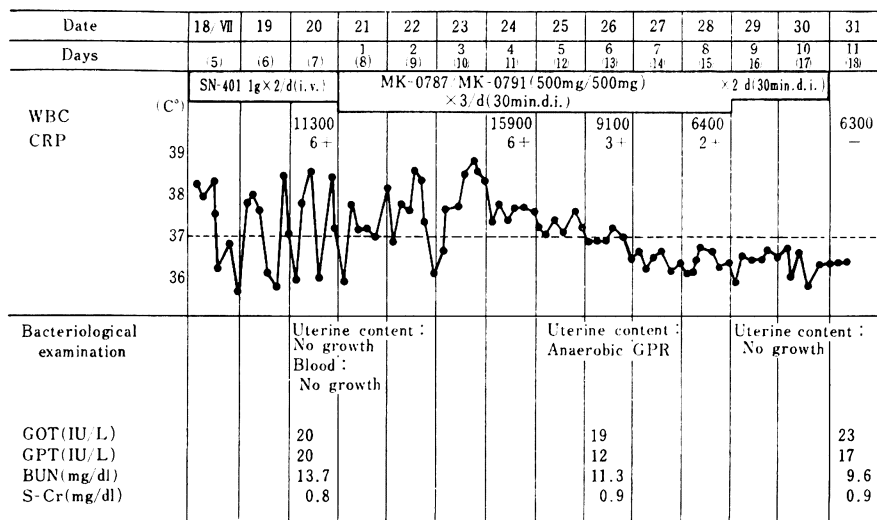
症例 4 H. O. 41 歳, 術後骨盤結合織炎(子宮頸癌 Ib, 広汎子宮全摘術後)(Fig. 10)。

昭和 59 年 4 月 19 日子宮頸癌 Ib にて広汎子宮全摘術施行。術後感染予防に術直後より 7 日間 CZX 2g × 2/日の投与を行った。

4 月 29 日(術後 10 日目) 37.9°C の発熱と歩行時に左下腹部痛を訴え, 左鼠径上部に手拳大の疼痛性嚢胞状の抵抗および圧痛を認め, 術後リンパ嚢胞への感染と



Fig. 12 Clinical course of puerperal fever (postoperative pelvic cellulitis) after cesarean section (Case 6, H. K. 30y.o.)



診断し、同日より MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴 8 時間ごと 1 日 3 回の投与を開始した。

投与開始 3 日目 (5 月 1 日), WBC 11900/mm<sup>3</sup>, CRP 3+ で, 38°C 前後の発熱が持続, リンパ嚢胞の腫脹, 圧痛にも改善が認められないため MCR 120 mg 筋注 12 時間ごと 1 日 2 回を併用した。

以後リンパ嚢胞の腫脹, 圧痛も改善し, 発熱も 37.3 ~ 37.4°C に下降したので 5 月 9 日にて 両剤の投与を中止した。5 月 4 日 (MCR 併用前) WBC 8300/mm<sup>3</sup>, CRP 4+, 5 月 11 日 WBC 5600/mm<sup>3</sup>, CRP- と改善した。

リンパ嚢胞穿刺液の細菌学的検索にて, MK-0787/MK-0791 投与前には, *S. aureus*, *S. epidermidis* および *E. faecalis* を検出したが, MCR 使用前には生菌を認めなかった。

MK-0787/MK-0791 投与前後において肝, 腎機能などの臨床検査値に異常を認めなかった。

細菌学的効果は消失, 臨床効果は無効と判定した。

症例 5 Y. M. 24 歳, 産褥子宮内感染 (帝王切開術後) (Fig. 11)。

昭和 59 年 7 月 1 日, 軟産道強靱症, 微弱陣痛にて帝王切開術施行。術後感染予防に SN-401 1g×2/日 7 日間投与, 経過良好にて 7 月 11 日に退院した。7 月 15 日 (産褥 14 日目), 突然に 39°C の発熱を訴えて来院した。尿, 胸部など異常所見を認めず, 子宮体部付属器などに圧痛を認めなかったが, 頸管分泌物が膿性であり, 産褥子宮内感染の診断にて MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴 8 時間ごと 1 日 3 回の投与を開始した。

翌日よりは解熱し, 平熱となったので 7 月 19 日より, 12 時間ごと 1 日 2 回に変更し, 7 月 21 日には本剤投与を中止した。7 月 16 日 WBC 11900/mm<sup>3</sup>, CRP 6+, 7 月 18 日 WBC 4900/mm<sup>3</sup>, CRP 4+, 7 月 21 日 WBC 8000/mm<sup>3</sup>, CRP- と改善した。

子宮内容物の細菌学的検索にて 7 月 15 日 (本剤投与前) に, *S. aureus*, *E. agglomerans* を, 7 月 19 日に, anaerobic G. P. C. を検出したが, 7 月 21 日 (投与終了時) には生菌を認めなかった。

MK-0787/MK-0791 投与前後において, 肝, 腎機能などの臨床検査値に異常を認めなかった。

細菌学的効果は消失, 臨床効果は著効と判定した。

症例 6 H. K. 30 歳, 産褥熱 (帝王切開術後骨盤結合膜炎) (Fig. 12)。

昭和 59 年 7 月 13 日微弱陣痛, 遷延分娩にて帝王切開術施行。以後, 術後感染予防に SN-401 1g×2/日を投与したが, 38.4~38.5°C の発熱が持続し, 尿, 胸部など異常所見を認めず, 7 月 20 日 WBC 11300/mm<sup>3</sup>, CRP 6+ で産褥熱と診断, 7 月 21 日より MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30 分点滴 8 時間ごと 1 日 3 回の投与を開始した。

投与開始後 3 日間は解熱傾向が認められず, 7 月 24 日 WBC 15900/mm<sup>3</sup>, CRP 6+ で他剤に変更しようとしたが 7 月 24 日より解熱傾向がみられたので本剤の投与を続行し, 7 月 29 日には 12 時間ごと 1 日 2 回に変更, 7 月 30 日にて投与を中止した。

7 月 26 日 WBC 9100/mm<sup>3</sup>, CRP 3+, 7 月 28 日 WBC 6400/mm<sup>3</sup>, CRP 2+, 7 月 31 日 (投与終了翌日) WBC

630/mm<sup>3</sup>, CRP-と改善した。

細菌学的検索にて、投与前(7月20日)、血液培養、子宮内容ともに生菌を認めず、投与開始後6日目(7月26日)子宮内容から anaerobic G. P. R. を検出したが、投与終了時(7月30日)には子宮内容に生菌を認めなかった。

MK-0787/MK-0791 投与前後において肝、腎機能などの臨床検査値に異常を認めなかった。

細菌学的効果は不明、臨床効果は有効と判定した。

### III. 副作用

基礎的検討の13例および臨床的検討の6例には、本剤が原因と思われる自他覚的な副作用所見は認められなかった。ただ臨床検査値において、GOTが9から77へ、GPTが3から98へと上昇した例が、臨床的検討の症例1に見られたが、1か月後には正常に復していた。

### IV. 考察

MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg 30分点滴終了時、MK-0787, MK-0791 は血漿中および子宮、卵巣、卵管の各組織ではほぼ同じ値を示した。血漿中濃度のピークは点滴終了時 48 μg/ml であった。また、ほぼ点滴終了時に採取したものでは子宮腔部および子宮底部筋層で約 10 μg/g、卵巣、卵管では約 13 μg/g の濃度を示し、以後 5~6 時間で測定限界以下となった。また骨盤死腔浸出液では 2~3 時間で 8 μg/ml 程度の濃度を示し、12 時間で測定限界以下となった。

本剤の新薬シンポジウムにおける各種臨床分離菌株の抗菌活性をみると、MK-0787 に対する MIC<sub>50</sub> が 1.56

以下の菌種が、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *B. fragilis* となり、*Pseudomonas* を除く主要な菌種はすべて含まれる。これらの値と性器内濃度とを比較した場合、2時間以上有効濃度が維持されることになり、臨床上有用と考えられるが、今回の検討における血漿濃度の推移をみると、比較的半減期が短く、重症感染症には1日3回の投与も考慮する必要があると考えられる。

臨床的検討を行った6例では、比較的重症な症例であったが1例が著効、2例が有効、2例が無効、他剤併用のため1例が不明であった。無効2例のうち1例は子宮頸癌術後の骨盤結合織炎(リンパ嚢胞感染)、1例は外陰癌根治術後の術創感染であり、日常治療に困難を来す症例であった。この2例を含め有効率 60% を示したことは、本剤の強力な抗菌力のためと思われた。

### 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) 伊藤邦彦, 近藤英明, 早崎源基, 野田克己: 産婦人科領域における Sulbactam/Cefoperazone の基礎的、臨床的検討。Jpn. J. Antibiot. 37: 2193~2202, 1984
- 3) 早崎源基, 近藤英明, 伊藤邦彦, 野田克己: 子宮頸癌術後尿路感染症に対する SBT/CPZ (Sulbactam/Cefoperazone) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-4): 1984

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

KUNIHICO ITO, TOSHIYA ITO, KAZUTOSHI MATSUNAMI

MOTOKI HAYASAKI and KATSUMI NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine

Measurement of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) levels in female genital organ tissues after a 30 min. drip infusion of 500 mg/500 mg was carried out to evaluate its usefulness in the obstetrical and gynecological field, and the clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 was studied.

1. Concentrations in female genital tissues : Levels of MK-0787 in plasma, uterus, ovary and oviduct were similar to those of MK-0791. The mean peak plasma level was 48  $\mu\text{g/ml}$  at the end of the infusion. Near the end of the infusion, the concentrations in the portio vaginalis and myometrium were about 10  $\mu\text{g/g}$  and those in the ovary and oviduct were about 13  $\mu\text{g/g}$ , after that, the concentrations decreased to below detectable levels in 5-6 hours. The concentration in exudate of pelvic dead space was about 8  $\mu\text{g/ml}$  at 2-3 hours and decreased to undetectable levels within 12 hours.

2. Clinical application : After MK-0787/MK-0791 treatment in a total of 6 patients with adnexitis (1), puerperal intrauterine infection(2), parametritis(1), postoperative pelvic cellulitis(1) and postoperative wound infection(1), clinical results were excellent in 1, good in 2, poor in 2 and unknown in 1 (used of a concomitant drug).

The two patients with a poor response consisted of one patient who had a pelvic cellulitis after an operation for cancer of the cervix and another who had an wound infection after a radical operation for vulvar cancer. These two patients recovered with the concomitant use of MCR.