

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

山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明・岡田 弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室
(主任：岡田弘二教授)

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

子宮溜膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 3 例、骨盤死腔炎 5 例および感染性リンパのう腫 1 例、計 10 例の産婦人科感染症に本剤投与を行ったところ、著効 2 例、有効 5 例、無効 3 例となり、有効率は 70.0% であった。

細菌学的効果は、16 株のうち消失 11 株、存続 1 株、不明 4 株であり、除菌率は 91.7% を示した。

自覚的な副作用として 1 例に軽度の悪心がみられ、臨床検査値異常として他の 1 例に Al-P の上昇が認められた。

Imipenem (MK-0787) は米国メルク社で開発された新しいカルバペネム系抗生剤であり、Fig. 1 に示すごとく、従来の β -lactam 系抗生剤とは異なった構造を有する。MK-0787 は優れた抗菌力および広範囲な抗菌スペクトラムを有する^{1,2)}ものの、腎尿管上皮の dehydropeptidase-I により分解される³⁾との欠点を持つ。そこで、本酵素に選択的阻害作用を有する cilastatin sodium¹⁾ (MK-0791) が開発された。MK-0791 は Fig. 2 に示す構造であり、それ自身は抗菌活性を示さない化合物である。

MK-0787/MK-0791 は MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合した注射用抗生剤である。

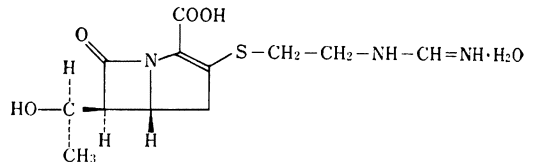
本剤の抗菌スペクトラムは広範囲であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで強力な抗菌力を示す。特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力は良好で、cefsulodin, cefoperazone よりも優れている。さらに *B. fragilis* を始めとする各種嫌気性菌に対しても clindamycin より優れた抗菌力を発揮する⁴⁾。

本剤は各種細菌が産生する β -lactamase に対しても極めて安定であると同時に β -lactamase 阻害活性をも有する⁴⁾。

本剤の体内動態であるが、ヒトに MK-0787/MK-0791 500mg/500mg 30 分点滴静注した場合 MK-0787 の最高血中濃度は、投与終了時に約 36 μ g/ml の値を示し、生物学的血中半減期は約 1 時間である。また、本剤は主として腎より排泄され、投与終了後 6 時間で約 70~80% が尿中に回収される⁴⁾。

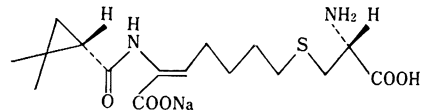
今回、われわれは産婦人科領域における本剤の臨床的

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: $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$
Molecular weight: 380.43

有効性ならびに安全性について検討する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 投与対象

昭和 59 年 1 月から 7 月までの間に京都府立医科大学付属病院産婦人科に入院した患者のうち、種々の感染症を有する 10 例を対象とした。年齢は 19~62 歳に分布しており、体重は 34.0~56.0 kg であった。

感染症の内訳は、子宮溜膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 3 例、骨盤死腔炎 5 例および感染性リンパのう腫 1 例である。なお、骨盤腹膜炎の 1 例以外の症例はすべて基礎疾患に

Table 1 Clinical results of MK-0787/MK-0791

Case No.	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying condition)	Administration				Isolates	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	57	56	Pyometra (Uterine corpus cancer)	d.i.	0.5×2	6	6	<i>E. faecalis</i>	Eradicated	Poor	AI-P(↑)
2	19	55.5	Pelvic peritonitis	d.i.	0.5×2	5	5	<i>S. sanguis</i> II	Eradicated	Good	None
3	35	50	Pelvic peritonitis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×1 0.5×2	1 4	4.5	<i>E. faecalis</i>	Unknown	Good	None
4	62	41	Pelvic peritonitis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×2	6	6	<i>Corynebacterium</i> sp.	Eradicated	Poor	None
5	62	43	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×1 0.5×2	1 5	5.5	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i>	Persisted	Excellent	None
6	41	48	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×2	5	5	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	Eradicated	Good	None
7	58	52	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×2	13	13	<i>Streptococcus</i> sp. <i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	Eradicated	Good	None
8	62	39	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×1 0.5×2 0.5×1	1 2 1	3	<i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	Unknown	Good	Nausea
9	53	47	Parametritis (Uterine corpus cancer)	d.i.	0.5×2	4	4	<i>E. faecalis</i>	Unknown	Poor	None
10	58	34	Lymphocystitis (Uterine cervical cancer)	d.i.	0.5×2	6	6	Not tested	Unknown	Excellent	None

悪性腫瘍を有している。

2. 投与方法

使用法については MK-0787/MK-0791 を注射用蒸留水 100 ml に溶解し、全例に点滴静注を行った。

投与量は 1 回 MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg とし、1 日 2 回投与した。

投与期間は最低 3 日から最高 13 日で、総投与量は症例あたり MK-0787/MK-0791 3 g/3 g から 13 g/13 g であり、その内訳は MK-0787/MK-0791 3 g/3 g 1 例、4 g/4 g 1 例、4.5 g/4.5 g 1 例、5 g/5 g 2 例、5.5 g/5.5 g 1 例、6 g/6 g 3 例、13 g/13 g 1 例であった。

なお、本剤投与期間に他の抗菌性薬剤の投与は一切行っていない。

3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準により行った。

著効：主要自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：主要自他覚症状が 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：主要自他覚症状が 3 日を経過しても改善されない場合

なお、手術、切開などの外科的処置を併用した場合は著効とはせず、すべて有効と判定した。

II. 成績

Table 1 に本剤投与症例の年齢、体重、感染診断名および基礎疾患、1 日投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果および副作用の有無を示した。

効果判定基準より得られた成績は Table 1 に示すごと

く著効 2 例、有効 5 例、無効 3 例となり、有効率は 70.0% であった。

以下、各症例の概略について述べる。

症例 1 は子宮体癌を基礎疾患とする子宮溜膿腫である。38.0°C を越す発熱を主訴として来院、診察にて子宮体部圧痛および子宮口から多量の膿性分泌物の排出が認められた。本剤による治療を行った結果、分泌物より検出された *E. faecalis* は消失したものの自他覚症状は改善せず無効と判定した。

症例 2～4 は骨盤腹膜炎である。

症例 2 は既往歴として右子宮付属器炎を有している。発熱および下腹痛が認められ、ダグラス窩穿刺液から *S. sanguis* II が検出された。本剤投与により自他覚症状の改善が認められ有効と判定した。

症例 3 は子宮頸癌の再発による尿管閉塞のため腎臓形成を行った後に発症したもので、38°C を越す発熱および下腹部圧痛が認められ、腹水より *E. faecalis* が検出された。本剤による治療を行ったところ、自他覚症状の改善が認められ有効とした。なお、本剤投与終了後に腹水採取を試みたが、検体を得ることは出来なかった。

症例 4 は子宮癌術後の骨盤腹膜炎である。39.0°C を越す発熱、下腹痛および腹腔内ドレーンよりの排液量の増量が認められた。本剤による治療を試みた結果、ドレーンより検出された *Corynebacterium* sp. は陰性化したものの自他覚症状の改善は認められず無効と判定した。

症例 5～9 は骨盤死腔炎である。いずれも高熱、著明な下腹痛が認められ、骨盤死腔液より症例 5 では *E. faecalis*, *S. aureus*, *C. freundii* が、症例 6 では *E. faecalis*,

Table 2 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791

Isolates		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
G(+)	<i>S. aureus</i>	1	1		1/1
	<i>E. faecalis</i>	6	2(3)	1	2/3
	<i>S. sanguis</i> II	1	1		1/1
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1
Subtotal		10	6(3)	1	6.7 (85.7%)
G(-)	<i>E. coli</i>	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
	<i>C. freundii</i>	2	2		2/2
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
Subtotal		5	5		5/5 (100%)
<i>C. albicans</i>		1	0(1)		
Total		16	11(4)	1	11/12(91.7%)

(): Unknown

Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$ mm ³)		WBC (mm ³)		Platelet ($\times 10^4$ mm ³)		Hb (μ dl)		Ht (%)		ESR (mm hr ⁻¹)		CRP		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		AI P (KAU)		BUN (mg dl)		Creatinine (mg dl)		Na (mEq L)		K (mEq L)		Cl (mEq L)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	418	356	9,900	8,300	54.0	54.2	9.4	7.9	32.5	27.0	106	134	6+	6+	7	14	3	12	7.9	15.6	16	12	0.8	0.8	138	141	4.3	4.5	102	106
2	421	446	4,700	5,000	24.3*	28.1	10.5	12.0	33.5	37.2	16	12*	-	-	17	22	8	18	6.2	8.8	13	13	0.8	0.8	140	144	4.3	5.2	109	113
3	341	325	16,100	14,600	17.1	45.5	9.9	9.4	30.8	28.9	40	42	7+	5+	17	16	2	1	6.1	5.6	54	11	7.8	1.1	138	135	5.2	5.2	104	101
4	361	384	6,400	12,300	22.1	59.4	10.9	11.7	33.5	35.8	48	130	5+	5+	16	13	9	7	11.3	12.4	16	14	0.8	0.6	142	143	4.6	4.4	107	108
5	381	378	8,000	5,300	20.2	39.1	11.4	11.4	35.0	34.8	62	46	6+	1+	16	12	6	5	7.4	10.0	14	10	0.7	0.7	141	141	3.9	4.6	103	104
6	241	377	10,800	7,300	21.5	28.3	7.0	11.0	21.4	33.9		58*	6+	3+	19	16	20	27	5.0	6.6	12	10	0.7	0.8	139	138	4.4	4.2	102	103
7	384	342	8,300	5,100	34.7	32.3	11.7	10.4	35.7	32.3	50	32	7+	1+	130	42	132	36	15.7	15.3	26	30	1.1	1.0	136	136	4.8	3.2	100	98
8	373	391	4,100	3,600	36.7	38.4	10.2	10.6	31.6	33.2	162	123	5+	4+	9	14	6	8	8.6	8.6	9	10	0.8	0.8	138	145	3.6	3.8	103	103
9	401	366	6,100	5,200	25.5	27.1	12.4	11.4	38.0	35.3	74.5	62	4+	5+	113	77	114	60	6.9	5.3	11	11	0.8	1.1	139	140	3.8	4.7	104	107
10	327	349	10,000	5,000	29.0	36.7	10.3	10.5	30.7	32.8			3+	1+	22	13	17	10	5.7	6.5	14	13	1.1	1.2	138	141	3.8	4.9	103	104

B : Before administration, A : After administration, * : During administration

C. freundii が、症例 7 では *Streptococcus* sp., *K. oxytoca*, *E. coli*, *B. thetaiotaomicron* が、症例 8 では *E. faecalis*, *C. albicans* が、症例 9 では *E. faecalis* がそれぞれ検出された。本剤投与の結果、症例 5 は自覚症状および臨床検査値の著明な改善により、著効と判定し、症例 6～8 は症状および検査値の改善により有効とした。しかし症例 9 は本剤投与にもかかわらず自覚症状の改善が認められず無効と判定した。

症例 10 は子宮頸癌術後の感染性リンパのう腫である。38.0°C を越す発熱および下腹痛を認めたが、本剤投与により症状は速やかに改善し著効と判定した。

つぎに分離菌別に本剤の有効率を検討した。Table 2 に示すごとく、菌検出可能であった 9 症例から 10 菌種 16 株が分離され、本剤投与の結果、消失 11 株、存続 1 株、不明 4 株となり、本剤の菌消失率は 91.7% であった。

III. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用に関しては特に留意して観察を行い、また本剤投与前後に血液一般、肝機能検査および腎機能検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無ともあわせて検討した。

自覚的な副作用として 1 例 (症例 8) に軽度の悪心がみられた。Table 3 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。本剤の影響と思われる Al-P の上昇が 1 例 (症例 1) に認められた。

IV. 考 案

今日、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては、広域抗菌スペクトラムを有し、しかも安全性の高い β -lactam 系抗生剤が第一選択剤とされることが多い。しかし β -lactam 剤の使用頻度、使用量の増加に伴う耐性菌の増加、あるいは compromised host における弱毒菌感染などが临床上重要な問題となってきた。

これらの感染症に対して有効な抗生剤の開発が行われ、第 3 世代 Cephem 系抗生剤が臨床応用されるに至った。第 3 世代 Cephem 系抗生剤は、既存の同系統の薬剤に比してグラム陰性菌に対する抗菌力は優れてはいるものの、グラム陽性菌に対しては抗菌活性が低いとの弱点を有している。

新しく合成された MK-0787 は従来の β -lactam 系抗生剤とは異なる構造を有する新しいカルバペネム系抗生剤である。

MK-0787 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は極めて優れている。しかも各種細菌が産生する β -lactamase に安定であり、かつ阻害活性を示すという利点を有する⁴⁾。しかし MK-0787 は腎尿管上皮の dehydropeptidase-I

により水解され、また、動物実験においては cephaloridine より弱い腎毒性を示すことが報告されている⁵⁾。

MK-0791 は、それ自身抗菌活性を有していないが、dehydropeptidase-I を選択的に阻害する。

MK-0787 に MK-0791 を配合することにより、MK-0787 の尿中回収率が高まり⁶⁾、また動物実験において認められた腎毒性が軽減することが示された⁵⁾。

そこで今回、MK-0787 と MK-0791 を 1:1 に配合した MK-0787/MK-0791 として開発された。

MK-0787/MK-0791 の基礎的・臨床的評価は、1984 年 12 月の第 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⁴⁾において報告された。

その中で、本剤の臨床分離株に対する MIC₉₀ 値は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* などて 6.25 μ g/ml 以下と強い抗菌力を示すことが報告されている。

一方、本剤の副作用は 1385 例中 65 例、4.7% であり、その主たるものは悪心、下痢などの消化器症状で、重篤なものは無かったとされている。

今回、われわれは、子宮溜膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 3 例、骨盤死腔炎 5 例、感染性リンパのう腫 1 例、計 10 例の産婦人科感染症に対して本剤の有効性ならびに安全性の検討を行った。その結果、著効 2 例、有効 5 例、無効 3 例で、有効率は 70.0% であった。

有効率が 70.0% にとどまった理由としては、今回の対象例全例が中等症以上の感染症であったこと、および骨盤腹膜炎 1 例を除く全例が基礎疾患に悪性腫瘍を有していたことなどが考えられる。

自覚的な副作用として 1 例 (症例 8) に軽度の悪心がみられた。

臨床検査値異常として 1 例 (症例 1) に Al-P の上昇が認められた。

以上の臨床的検討より、MK-0787/MK-0791 は産婦人科領域における感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) KAHAN, F. M.; H. KROPP, J. G. SUNDELOF & J. BIRNBAUM: Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 1~35, 1983
- 2) MITSUHASHI, S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (S-D): 53~64, 1983
- 3) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of Thienamycin and Re-

- lated Carbapenem Antibiotics by the Renal Dipeptidase, Dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 : 62~70, 1982
- 4) 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
- 5) BIRNBAUM, J.; F. M. KAHAM, H. KROPP, & J. S. MACDONALD: Carbapenems, new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am. J. Med.* 78 (S-6 A): 3~21, 1985
- 6) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, B. BJÖRNEGÅRD, L. Å. BURMAN, F. FERBER, J. L. HUBER, K. H. JONES, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP, M. A. P. MEISINGER & J. G. SUNDELOF: 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

CLINICAL STUDY ON IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. Hiroji Okada)

A clinical study on imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new broad spectrum injectable carbapenem, was carried out in 10 cases with obstetrical and gynecological infections.

Cases were pyometra, pelvic peritonitis, parametritis and lymphocystitis.

MK-0787/MK-0791 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 500 mg/500 mg, twice a day to all cases.

The clinical results were evaluated excellent in 2 cases, good in 5 and poor in 3.

The clinical efficacy rate was 70.0%. Bacteriologically, 11 strains out of 12 were eradicated and eradication rate was 91.7%.

As for side effects slight nausea was observed in 1 case. In laboratory findings a slight elevation of alkaline phosphatase was noted in another 1 case.