

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的、臨床的検討

保田仁介・山元貴雄・岩破一博・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科教室*

(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物質であるmeropenem(MEPM)について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

基礎的検討として、MEPM 500mg点滴静脈内投与後の血清中濃度、性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤の末梢静脈血清中濃度は、投与終了直後22.7～43.2 $\mu\text{g/ml}$ 、平均29.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し4時間後平均0.48 $\mu\text{g/ml}$ であった。性器組織濃度は、投与終了直後5.20～8.10 $\mu\text{g/g}$ 、終了20分で6.55～12.2 $\mu\text{g/g}$ 、2時間47分では卵管で検出限界以下であった以外は、0.35～0.40 $\mu\text{g/g}$ であった。骨盤死腔液中濃度は、投与終了後、1時間で最高値(10.4 \pm 4.2 $\mu\text{g/ml}$)を示し、6時間では1.04 \pm 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、1000mg点滴静脈内投与後の血清中濃度および骨盤死腔液中濃度の検討も3例で行ったが投与終了直後にそれぞれ平均72.4 $\mu\text{g/ml}$ 、3.53 $\mu\text{g/ml}$ を示し、用量相関が認められた。臨床例に対する検討では、産褥子宮内感染1例、骨盤死腔炎1例、子宮溜膿腫2例、感染性リンパ嚢腫1例、計5例の産婦人科性器感染症に本剤の投与を行い、有効3例、無効1例、基礎疾患重篤のため判定不能1例で、有効率は75%であった。細菌学的効果は、単数菌感染の3株で消失3株、複数菌感染の2例で、不明1例2株、存続1例2株で消失率は75%であった。自覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値で肝機能に異常値の発現を1例に認めた。

以上の成績から、MEPMは産婦人科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words : Meropenem, 産婦人科性器感染症, 組織移行性, 臨床成績

Meropenem(MEPM)は住友製薬(株)で合成、開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、カルバペネム骨格の1位側鎖にメチル基を、2位側鎖にプロリン側鎖を有している。このことにより、ヒトの腎デヒドロペピチダーゼIに安定となり、抗菌活性の向上も得られた^{1,2)}。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特にグラム陰性菌に非常に強い抗菌力を発揮することが報告されている^{3,4)}。 β -ラクタマーゼに対しては*Xanthomonas maltophilia*を除く主な菌種の酵素に極めて安定であり、 β -ラクタマーゼ産生株に対しても強い抗菌力を示している⁴⁾。本剤の点滴静注では、血中濃度に用量相関を認め、血中半減期は1時間、また投与後24時間で約60%が未変化体で回収され、連続投与により蓄積性のないことが確認されている⁵⁾。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的な

らびに臨床的検討を行ったので報告する。

I. 血清中および各種組織移行性の検討

1. 方法

1) 血清中および性器組織内濃度

MEPMの血清中および性器組織への移行性を検討する目的で、平成元年12月から平成2年1月までに本治療参加の同意が得られた単純子宮全摘施行症例8例を対象に本剤を投与した。

投与方法は全例点滴静脈内投与とし、MEPM 500mgを注射用生理食塩水100mlに溶解し、肘静脈より30分間で投与した。術中子宮動脈結紮時に子宮動脈血および末梢静脈血を採取した。検体採取時間は、結紮時とし本剤投与終了直後から約2時間45分までである。摘出臓器は生理食塩水で洗浄し、ただちに液体窒素で凍結後血清とともに -80°C にて測定まで凍結保存した。

2) 血清中および骨盤死腔液中濃度

*〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

広汎子宮全摘除術施行例で平成元年12月から平成2年8月までに治験参加の同意が得られた8例を対象に、手術施行後、両側腸骨窩死腔より経腔的にペンローズドレーンを留置し、本剤の500mgおよび1000mgを30分間で点滴静脈内投与し、骨盤死腔液および末梢静脈血を経時的に採取した。

検体採取時間は本剤投与開始後15分、30分、1時間、1.5時間、2.5時間、4.5時間、6.5時間とした。採取した検体は速やかに遠心分離し、上清を -80°C にて凍結保存した。

3) 濃度測定

血清中、性器組織中ならびに骨盤死腔液中のMEPM濃度測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするbioassay法により行った。

2. 結果

1) 血清中および性器組織内濃度

MEPM 500mg点滴静脈内投与時における血清中および性器組織内濃度の実測値をTable 1に示した。

末梢静脈血清中MEPM濃度は投与終了直後に $30.4\mu\text{g/ml}$ 、投与終了20分後に $22.5\mu\text{g/ml}$ 、2時間15分後に $1.85\mu\text{g/ml}$ 、2時間47分後で $1.43\mu\text{g/ml}$ であった。子宮動脈血清中濃度は、投与終了直後に $42.9\mu\text{g/ml}$ 、投与終了20分後に $22.8\mu\text{g/ml}$ 、2時間15分後に $2.15\mu\text{g/ml}$ 、2時間47分後で $1.55\mu\text{g/ml}$ で末梢静脈血清中濃度と同様の濃度推移を示した。性器組織内濃度は投与終了直後に各組織で $5.20\sim 8.10\mu\text{g/g}$ 、投与終了20分後に $6.55\sim 12.2\mu\text{g/g}$ 、2時間15分後に $<0.3\sim 0.60\mu\text{g/g}$ 、2時間47分後に $<0.3\sim 1.55\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。

2) 骨盤死腔液中濃度

末梢静脈血清中および骨盤死腔液中におけるMEPM濃度の実測値をTable 2, 3に、また両者の経時的濃度推移をFig. 1に示した。

骨盤死腔液中濃度は500mg投与時、投与開始後15分、30分、1、1.5、2.5、4.5、6.5時間で、 0.82 ± 0.74 (平均 \pm SD)、 3.82 ± 2.82 、 9.44 ± 6.12 、 10.4 ± 4.2 、 5.71 ± 1.52 、 2.40 ± 0.93 、 $1.04\pm 0.39\mu\text{g/ml}$ を示し、また1000mg投与時にはそれぞれ平均、0.60、3.53、13.0、17.5、12.1、6.02、 $2.90\mu\text{g/ml}$ を示した。

II. 臨床例の検討

1. 対象

平成2年4月から平成2年7月までの期間に、京都府立医科大学附属病院産婦人科に入院し、本治験参加の同意が得られた患者で感染症を有する5例を対象とした。対象患者の年齢は、31~68歳(平均53.2歳)、体重は1例緊急入院のため不明であったが、残り4例は39~49kg(平均45.0kg)であった。感染症の内訳は、感染性リンパ嚢腫1例、産褥子宮内感染1例、骨盤死腔炎1例、子宮溜膿腫2例であった。なお、基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が3例含まれていた。

2. 投与方法

投与方法はMEPM 500mgを生理食塩水100mlに溶解し、全例とも30分間で点滴静脈内投与した。投与量は1回500mg、1日2回投与とし、投与期間は4日から6日間で、総投与量は3.0g、4.0g、5.5g(2例)、6.5gであった。

3. 効果判定

効果判定は以下の基準により行った。

Table 1. Serum and tissue concentrations of meropenem after intravenous administration of 500 mg

Case No.	Time (h: min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)							
		Elbow vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	0	30.4	42.9	5.40		5.20	6.45	6.50	8.10
2	5	20.0	28.2	9.05	7.65	1.95	7.55	8.35	8.50
3	8	18.0	22.9	8.70		6.75	9.65	7.60	8.80
4	20	22.5	22.8	6.55		8.40	8.25	12.2	6.85
5	1:50	3.20	3.40				1.35		
6	2:15	1.85	2.15	0.40		0.35	0.40	ND	0.60
7	2:40	1.28	1.58	ND		0.35	0.40	0.35	0.40
8	2:47	1.43	1.55	ND	1.55		0.50	0.55	0.40

ND: not detected

Table 2. Serum and retroperitoneal fluid concentrations of meropenem after intravenous administration of 500 mg (30 min. DI)

Case No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)							Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)						
	15 (min)	30 (min)	1 (h)	1.5 (h)	2.5 (h)	4.5 (h)	6.5 (h)	15 (min)	30 (min)	1 (h)	1.5 (h)	2.5 (h)	4.5 (h)	6.5 (h)
1	26.0	43.2	12.0	7.59	2.80	0.82	0.22	0.44	3.06	18.4	16.7	7.24	3.40	1.22
2	19.1	27.1	8.11	3.81	1.15	0.19	ND	0.55	2.78	2.98	8.29	6.71	2.53	0.90
3	13.4	22.7	6.34	3.76	1.83	0.35	0.10	0.25	1.36	4.50	5.67	4.08	1.48	0.49
4	17.9	26.9	12.0	7.36	2.72	0.76	0.16	2.11	8.69	10.1	11.7	4.06	1.41	1.03
5	25.7	29.3	12.6	7.24	3.92	0.26	0.22	0.77	3.22	11.2	9.47	6.47	3.17	1.54
Mean \pm SD	20.4 5.4	29.8 7.8	10.2 2.8	5.95 1.98	2.48 1.05	0.48 0.29	0.14 0.09	0.82 0.74	3.82 2.82	9.44 6.12	10.4 4.2	5.71 1.52	2.40 0.93	1.04 0.39

ND: not detected

Table 3. Serum and retroperitoneal fluid concentrations of meropenem after intravenous administration of 1000 mg (30 min. DI)

Case No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)							Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)						
	15 (min)	30 (min)	1 (h)	1.5 (h)	2.5 (h)	4.5 (h)	6.5 (h)	15 (min)	30 (min)	1 (h)	1.5 (h)	2.5 (h)	4.5 (h)	6.5 (h)
1	54.5	62.1	20.2	10.4	3.65	0.48	0.12	ND	0.20	9.27	19.0	10.0	4.32	1.06
2	69.1	81.5	34.8	19.7	5.60	2.10	0.42	1.60	9.68	25.7	23.5	15.5	5.41	1.86
3	40.4	73.7	31.3	15.4	7.43	1.61	0.39	0.20	0.71	3.97	10.1	10.8	8.33	5.78
Mean	54.7	72.4	28.8	15.2	5.56	1.40	0.31	0.60	3.53	13.0	17.5	12.1	6.02	2.90

ND: not detected

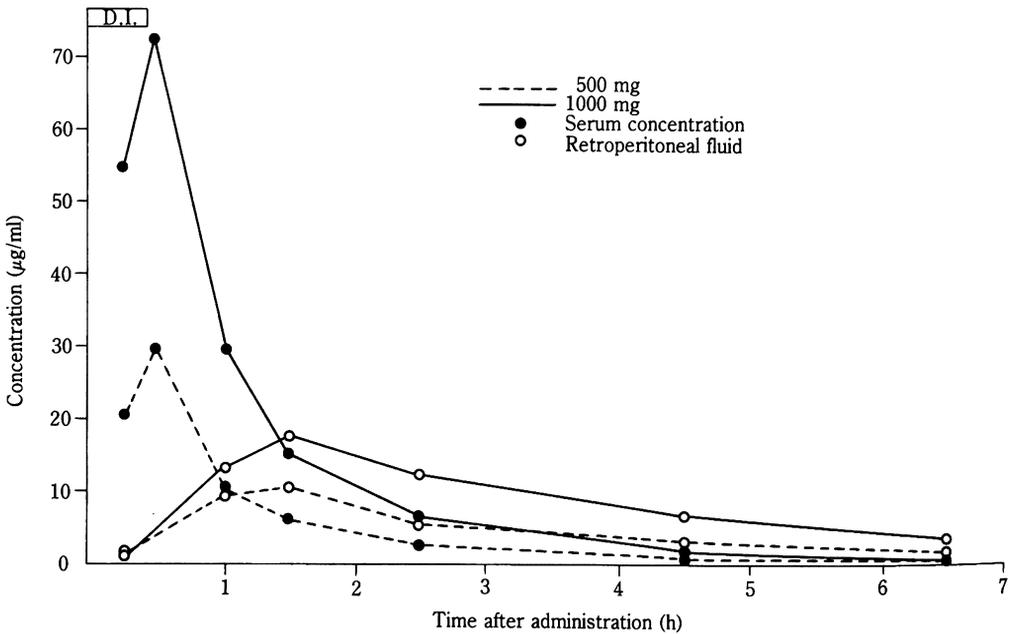


Fig. 1. Serum and retroperitoneal fluid concentrations of meropenem after intravenous administration of 500 mg and 1000 mg (30 min. D.I.).

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

やや有効：有効には至らないが改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は著効であったものは著効とせず、有効と判定した。

4. 臨床効果

本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、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Table 4に示した。

Table 4に示す如く、子宮内感染3例については子宮溜膿腫の1例が、基礎疾患に重篤な卵巣癌を有していることから判定不能としたが、残りの産褥子宮内感染1例、子宮溜膿腫1例は有効であった。骨盤内感染症2例については、感染性リンパ嚢腫有効、骨盤死腔炎無効であり、有効率は75%であった。

5. 分離菌別臨床効果

MEPMの分離菌別臨床効果をTable 5に示した。単独菌感染は3例で、好気性グラム陽性菌1例、好気性グラム陰性菌1例、嫌気性グラム陽性菌1例であった。これらに対する本剤の臨床効果は全例有効であった。複数菌感染例は2例で、好気性グラム陽性菌Enterococ-

Table 4. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Meropenem			Isolate Before After	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
			Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	61	39	Infectious lymphocyst Uterine cervical cancer	500 × 2	7	6.5	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
2	31	Unknown	Puerperal intrauterine infection Following cesarean section	500 × 2	6	5.5	<i>P. magnus</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
3	67	46	Parametritis Uterine cervical cancer	500 × 2	4	3.0	<i>E. faecalis</i> <i>M. morgani</i>	Unknown	Poor	(-)
4	39	49	Pyometra -	500 × 2	6	5.5	<i>S. epidermidis</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
5	68	46	Pyometra Ovarian cancer	500 × 2	4	4	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	Persisted	Not evaluated	(-)

Table 5. Clinical efficacy of meropenem classified by clinical isolates

			Clinical efficacy			
			Good	Poor	Not evaluated	Efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	G(+)	<i>S. epidermidis</i>	1			
		<i>P. magnus</i>	1			
	G(-)	<i>E. coli</i>	1			
Polymicrobial infection		<i>E. faecalis</i> + <i>M. morgani</i> <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>		1	1	
Total			3	1	1	3/4 (66.7%)

cus faecalis と好気性グラム陰性菌 *Morganella morganii* の混合感染と、好気性グラム陽性菌 *Staphylococcus aureus* と *Enterococcus faecalis* の混合感染で、無効と判定不能であった。

6. 細菌学的効果

MEPMの細菌学的効果をTable 6に示した。5例から6菌種7株が検出され、内訳は好気性菌ではグラム陽性菌が3菌種4株、グラム陰性菌が2菌種2株、嫌気性グラム陽性菌が1菌種1株であった。細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌で消失1株、不変2株、不明1株で消失率33.3%、好気性グラム陰性菌では消失1株、不

明1株、嫌気性グラム陽性菌1株は消失し、全体では60%の菌消失率を示した。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用については、MEPM投与による自他覚的な副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の変動について、Table 7に本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能について示した。本剤投与の影響が否定できないS-GOT、S-GPT、ALPの一過性上昇が1例に認められた。すなわち本剤投与7日目にS-GOT、S-GPT、ALPの上昇をみたが特に処置することなく14日目にはALPは正常値へ、S-GOT、S-GPTは改善傾

Table 6. Bacteriological response to meropenem

			No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
Aerobes	G(+)	<i>S. aureus</i>	1		1		
		<i>S. epidermidis</i>	1	1			
		<i>E. faecalis</i>	2		1	1	
		Sub-total	4	1	2	1	1/3 (33.3)
	G(-)	<i>E. coli</i>	1	1			
	<i>M. morganii</i>	1			1		
	Sub-total	2	1		1	1/1	
Anaerobes	G(+)	<i>P. magnus</i>	1	1			
		Sub-total	1	1			1/1
Overall total			7	3	2	2	3/5 (60.0)

Table 7. Laboratory findings before and after meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	B A	RBC	Hb	Ht	WBC	Eosino.	Platelets	S-GOT	S-GPT	ALP	BUN	S-Cr	CRP	ESR
			($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	(/ mm^3)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(U/l)	(U/l)	(KA)	(mg/dl)	(mg/dl)		(mm/1 h)
1	61 F	B	376	11.7	35.3	12,100	4	55.0	17	11	10.8	4	0.7	5.9	
		A	386	11.9	36.2	4,600	7	53.1	13	5	10.9	11	0.7	0.2	20
2	31 F	B	305	9.1	28.3	14,300	7	41.8	11	10	11.3	8	0.6	5.3	85
		A	338	10.2	31.2	9,500	2	63.0	10	8	9.5	8	0.6	0.4	58
3	67 F	B	319	11.4	33.5	16,200	0	50.5	18	16	125*	20	0.5	3.2	42
		A	319	9.8	29.6	7,700	2	49.5	34	30	217*	16	0.5	19.6	
4	39 F	B	364	10.0	30.0	11,800	0	39.1	19	28	174*	17	0.5	24.4	120
		A	380	10.6	31.9	14,900	0	60.1	90	93	352*	13	0.5	21.2	22
5	68 F	B	398	11.5	34.0	13,000	2	33.0	17	21	137*	9	0.2	15.8	20
		A	345	9.9	30.0	10,100	0	39.9	27	30	181*	10	0.2	18.0	

*: IU B: before A: after

向を示し、21日目にはいずれも正常値となった。

Ⅲ. 考 案

産婦人科領域における細菌感染症の治療には、一般に広いスペクトラムと強い抗菌力を有し、加えて高い安全性という面からセフェム系抗生剤が第一選択剤とされることが多い。しかし、近年担癌患者などのCompromised hostでの感染症などではブドウ球菌などのグラム陽性菌やグラム陰性弱毒菌による感染でセフェム剤では対処の困難な症例もみられるようになってきた。

MEPMは好気性菌、嫌気性菌のグラム陽性菌、陰性菌に至る幅広い抗菌活性を示す新しいカルバペネム系抗生剤である。

新薬シンポジウムにおける臨床分離株に対する本剤の抗菌力はimipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), floximef (FMOX), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC)を対照として報告されたが⁶⁾、グラム陽性菌に対し本剤は、*S. aureus*ではMIC₅₀は0.20μg/ml, MIC₉₀は25μg/ml, *Staphylococcus epidermidis*に対してはMIC₅₀は0.20μg/ml, MIC₉₀は12.5μg/mlとIPMと同等で、他の対照薬より強い抗菌力を示した。最近産婦人科領域でもしばしば問題となる*E. faecalis*に対してはMIC₅₀は3.13μg/ml, MIC₉₀は6.25μg/mlでIPMに2管程度劣るもののPIPCと同等で他剤より優れていた。またグラム陰性菌に対する抗菌力は*E. coli*でMIC₉₀は0.05μg/ml, *Citrobacter freundii*ではMIC₉₀は0.10μg/ml, *Klebsiella pneumoniae*ではMIC₉₀は0.05μg/ml, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*ではMIC₉₀はそれぞれ0.10μg/ml, 0.20μg/mlと最も優れ、*Pseudomonas aeruginosa*ではMIC₅₀は0.78μg/ml, MIC₉₀は6.25μg/mlとこれも対照薬剤に比較し最も強い抗菌力であった。また嫌気性菌*Bacteroides fragilis*に対してはMIC₅₀は0.20μg/ml, MIC₉₀は0.78μg/mlを示し、これも最も優れた値であり、本剤が産婦人科感染症に対し有用である可能性が考えられた。

今回、基礎的検討として、本剤500mg点滴静脈内投与時の血清中濃度および生殖器組織内濃度、500mgおよび1000mg投与時の血清中濃度と骨盤死腔液中濃度を測定した。

本剤500mg投与時における末梢静脈血清中濃度は投与終了直後30.4μg/mlを示し以後漸減し、投与終了約3時間で1.43μg/mlであった。子宮動脈血清中濃度は投与終了直後42.9μg/ml、投与終了約3時間で1.55μg/mlとなり末梢静脈血清中濃度と同様の推移を示した。生殖器組織内濃度は、各組織間に差異は認められたが、投与終了直後5.20~8.10μg/g、投与終了20分後に

6.55~12.2μg/gとなり投与終了約3時間で卵管を除き0.4~1.55μg/gの濃度を示した。

以上の成績より、産婦人科領域感染症の主たる起炎菌と考えられる*E. coli*, *Klebsiella*属, *Proteus*属, *Bacteroides*属のMIC₉₀を本剤の500mg投与はカバーしうると考えられた。しかし、*P. aeruginosa*による感染症に対しては、本剤の半減期が1時間であることから、投与回数を1日3回に増量することが望ましいとも考えられた。

骨盤死腔液中濃度は、投与終了直後、0.5, 1, 2, 4, 6時間では、500mg投与時平均値がそれぞれ3.82, 9.44, 10.4, 5.71, 2.40, 1.04μg/ml, また1000mg投与時は3.53, 13.0, 17.5, 12.1, 6.02, 2.90μg/mlであった。この値は本剤の臨床分離株に対するMICの値よりみて十分高く、子宮癌根治術後の骨盤死腔炎の治療に有用な薬剤であると考えられた。

臨床例に対する検討では、感染性リンパ嚢腫1例、産褥子宮内感染1例、骨盤死腔炎1例、子宮溜膿腫2例、計5例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行い、有効3例、無効1例、判定不能1例で有効率は75%であった。

本剤の細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌では消失率33.3%と低値を示したが、不変の2株が*S. aureus*と*E. faecalis*であったこと、また複数菌感染であり、基礎疾患に重篤な卵巣癌があったことが原因とも考えられた。*S. epidermidis*, *E. coli*, *Peptostreptococcus magnus*の3株はいずれも消失し、全体の菌消失率は60%であった。

安全性については、本剤投与を行った5例で自他覚的副作用は認められなかった。しかし1例にS-GOT, S-GPT, ALPの一過性の上昇が認められ、本剤投与の影響と考えられた。

以上の基礎的、臨床的検討の結果、MEPMは産婦人科性器感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Sunagawa M, Matumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. J antibiot 43: 519~532, 1990
- 2) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal dehydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987

- 3) 深澤万左友, 住田能弘, 多田央子, 奥田隆夫
: Meropenemの細菌学的評価。Chemotherapy
40(S-1): 74~89, 1992
- 4) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* anti-
bacterial activity and β -lactamase stability of
the new carbapenem SM-7338. Eur J Clin Mic-
robiol Infect Dis 8: 908~916, 1989
- 5) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T: The
pharmacokinetics and safety of SM-7338, a
new carbapenem, evaluated in healthy volun-
teers. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 235,
1989
- 6) 横田 建, 小林宏行: 第39回日本化学療法学
会総会, 新薬シンポジウム I。Meropenem
(SM-7338), 浦安, 1991

MEROPENEM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto, Kazuhiro Iwasaku and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. H. Okada),

Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

We performed basic and clinical studies on meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, and obtained the following results.

1. The concentration of MEPM in serum and internal genital organs after intravenous drip infusion of 500 mg were examined.

The peripheral serum level was 30.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 0 min, decreasing to 1.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at about 3 h after administration. Although there were some variations among sex organs, the concentration in the tissues was 5.2~8.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 0 min and 6.55~12.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 20 min. MEPM was detected in all tissues at 0.4~1.55 $\mu\text{g}/\text{g}$ about 3 h after administration.

2. The concentrations of MEPM in serum and retroperitoneal fluid after intravenous drip infusion of 500 mg or 1000 mg were examined.

The concentrations in retroperitoneal fluid were 10.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean) and 1.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1.5 h and 6.5 h after administration of 500 mg, and 17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 2.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1.5 h and 6.5 h after administration of 1000 mg.

3. In a clinical trial, MEPM was administered to 5 patients with obstetric and gynecological infections (1 case of infectious lymphocele, 1 of puerperal intrauterine infection, 1 of parametritis and 2 of pyometra).

The results were as follows: 3 cases were judged as good, 1 poor and 1 not evaluated. The efficacy rate was 75%. Bacteriologically, 7 organisms were isolated from 5 patients, and 5 organisms were judged. The eradication rate was 60%. No side effects were observed in any of the cases. In laboratory findings, transient elevations of S-GOT, GPT and ALP were observed in one patient.

Hence it appears that MEPM will be a very useful antibiotic in obstetric and gynecologic infections.