

泌尿器科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

谷村正信・片岡真一・安田雅春・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室*

(主任：藤田幸利教授)

Meropenemについて基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 健康成人3名に本剤0.5gを30分点滴静注し、8時間までの血漿中、尿中濃度を測定した。血漿中濃度は点滴終了時にpeakを示し、その平均値は $33.17 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は0~1時間にpeakを認め、その平均値は $2,645 \pm 247 \mu\text{g/ml}$ であった。8時間までの累積尿中回収率は $63.0 \pm 2.7\%$ であった。

主代謝体UK-1の尿中濃度も同じく0~1時間に $562 \pm 67 \mu\text{g/ml}$ とpeakを認め、8時間までの尿中回収率は $12.7 \pm 0.9\%$ であった。

2. 慢性膀胱炎3例および急性単純性腎盂腎炎1例を対象とし、投与方法は本剤1日500ないし1,000mgを朝、夕2回に分けそれぞれ30分かけて点滴静注した。投与日数は5日間であり、その薬効をUTI薬効評価基準に従って検討した。慢性膀胱炎の3例は有効2例、無効1例であり、急性単純性腎盂腎炎の1例は著効であった。

3. 副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : Meropenem, 尿路感染症

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社で新たに開発されたヒト腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定な注射用カルバペネム系β-ラクタム剤である。本剤は生体内で一部加水分解を受けるが、その主代謝体はUK-1である。

今回われわれは本剤についての若干の基礎的検討を行うとともに、尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 基礎的検討(体内動態)

1. 対象および方法

本剤の治験に先立ち同意の得られた健康成人男子3名に本剤0.5gを30分点滴静注し、血液は投与直前と投与15, 30, 35, 45分, 1, 1.5, 2, 3, 4, および6時間後に採血し、遠心後上清(血漿)を分離した。尿は投与直前と投与0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8時間後の蓄尿から一部採取した。得られた血漿および尿中における本剤ならびに主代謝体であるUK-1の濃度測定は住友製薬(株)研究所に依頼し、HPLC法およびbioassay法で行い(但しUK-1の濃度はHPLC法のみ)、測定直前まで -80°C にて凍結保存した。今回の血漿中濃度は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするペーパーディスク法(検出限界 $0.1 \mu\text{g/ml}$)で、尿中濃度はHPLC法で得られた結果について報告する。尚、本試験は平

成2年6月に実施された。

2. 成績

1) 血漿中濃度

血漿中濃度の推移をTable 1およびFig. 1に示した。3例とも点滴終了時にpeakを示し、点滴終了時の平均値は $33.17 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減し6時間目では $0.15 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

薬動学的にみるとAUCは $29.90 \pm 3.99 \text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ であり、半減期は $0.94 \pm 0.15 \text{h}$ であった(Table 2)。

2) 尿中排泄

尿中濃度は0~1時間にpeakを認め、その平均値は $2,645 \pm 247 \mu\text{g/ml}$ であった。8時間までの尿中回収率はバイアル内およびチューブ内の残量を補正した結果 $63.0 \pm 2.7\%$ であった。

主代謝体UK-1の尿中濃度も同じく0~1時間に $562 \pm 67 \mu\text{g/ml}$ とpeakを認め、以後漸減し6~8時間目ではHPLC法による測定限界未満となり、8時間までの尿中回収率は $12.7 \pm 0.9\%$ となり、未変化体と合せて8時間までに 75.7% が回収された(Table 3, 4, Fig. 2)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成1年11月から平成2年10月の間に当科に入院し、本剤の治験に先立ち同意の得られた慢性膀胱炎3例お

*〒783 南国市岡豊町小蓮

Table 1. Plasma concentration of meropenem

(Bioassay)

Case no.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)									
	15 min	30 min	35 min	45 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h
1	16.58	33.79	25.94	19.81	12.12	7.55	3.65	1.50	0.54	0.12
2	17.17	28.94	24.81	15.63	10.82	6.10	2.78	1.13	0.39	0.12
3	18.87	36.78	24.81	20.20	11.89	8.09	5.36	2.15	0.79	0.21
Mean	17.54	33.17	25.19	18.55	11.61	7.25	3.93	1.59	0.57	0.15
SD	1.19	3.96	0.65	2.53	0.69	1.03	1.31	0.52	0.20	0.05

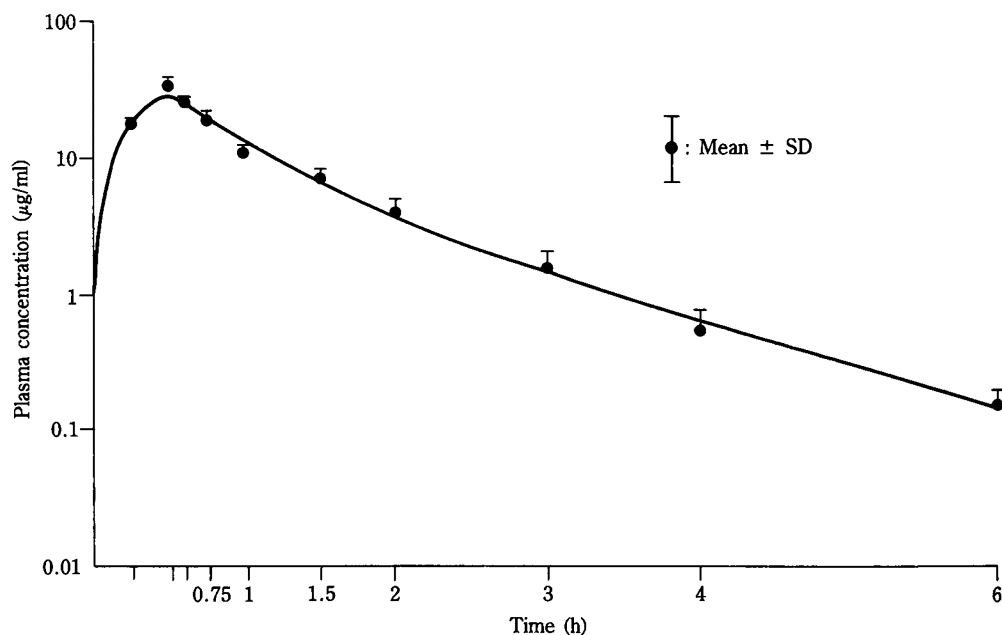
Fig. 1. Plasma concentration of meropenem in healthy volunteers ($n=3$) (bioassay).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of meropenem

Case no.	α (h^{-1})	β (h^{-1})	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	Kel (h^{-1})	Vd β (l)	$T_{1/2}\beta$ (h)	AUC ∞ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)	Cl t (l/h)	Cl r (l/h)
1	1.97	0.784	32.39	10.52	1.44	19.22	0.88	29.87	15.07	9.25
2	1.85	0.622	35.85	4.09	1.54	28.40	1.11	25.93	17.66	11.79
3	4.45	0.840	36.89	21.52	1.72	15.97	0.83	33.91	13.42	7.65
Mean	2.76	0.749	35.04	12.04	1.57	21.20	0.94	29.90	15.38	9.56
SD	1.47	0.113	2.36	8.81	0.14	6.45	0.15	3.99	2.14	2.09

Table 3. Urinary excretion of meropenem

(HPLC)

Case no.		Time after injection (h)				
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8
1	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,365	1,561	349	78	24
	Cumulative recovery rate (%)	36.8	55.5	63.9	65.5	66.0
2	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,737	1,975	451	144	35
	Cumulative recovery rate (%)	32.9	52.3	60.1	61.6	62.1
3	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,832	1,566	306	109	17
	Cumulative recovery rate (%)	33.6	46.1	58.2	60.3	60.9
Mean	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,645	1,701	369	110	25
\pm SD	Cumulative recovery rate (%)	± 247	± 238	± 74.5	± 33.0	± 9.1
		34.4	51.3	60.7	62.5	63.0
		± 2.1	± 4.8	± 2.9	± 2.7	± 2.7

Table 4. Urinary excretion of UK-1

(HPLC)

Case no.		Time after injection (h)				
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8
1	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	500	269	106	19	<10
	Cumulative recovery rate (%)	7.4	10.5	12.9	13.3	13.3
2	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	553	322	104	38	19
	Cumulative recovery rate (%)	6.3	9.3	11.1	11.5	11.7
3	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	634	347	71	28	<10
	Cumulative recovery rate (%)	7.2	10.5	12.5	13.0	13.0
Mean	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	562	313	93.7	28.3	
\pm SD	Cumulative recovery rate (%)	± 67	± 39.8	± 19.7	± 9.5	
		7.0	10.1	12.2	12.6	12.7
		± 0.6	± 0.7	± 0.9	± 1.0	± 0.9

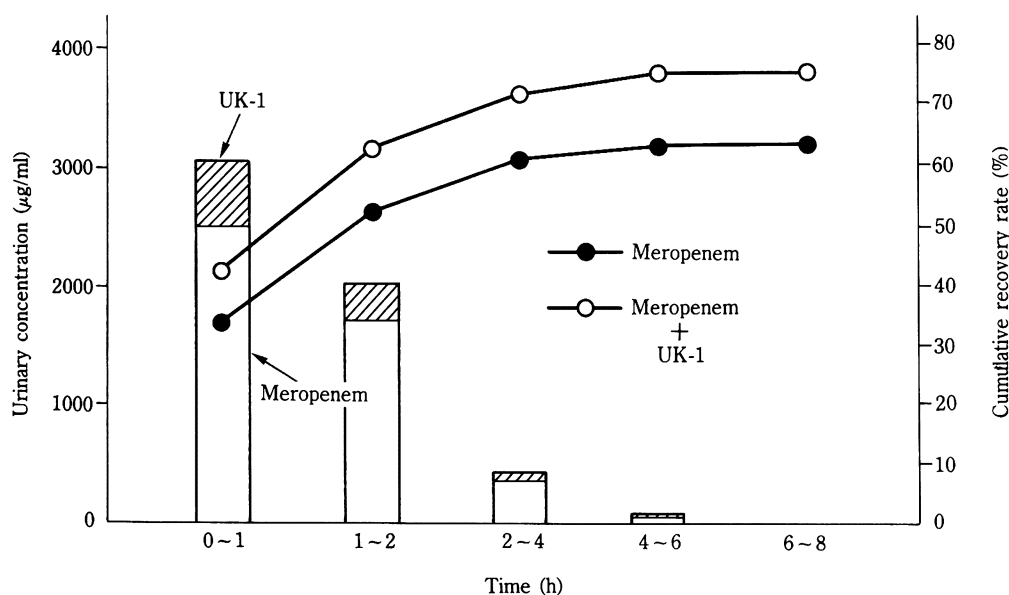


Fig. 2. Urinary excretion and concentration of meropenem and UK-1 in healthy volunteers (n=3) (HPLC).

よび急性単純性腎盂腎炎1例を対象とし、投与方法は本剤1日500ないし1,000mgを朝、夕2回に分けてそれぞれ30分かけて点滴静注した。投与日数は5日間であり、臨床効果の判定はUTI薬効評価基準第三版¹⁾に従った。

2. 成績

1) 臨床効果

Table 5に4例の要約を示した。4例ともUTI薬効評価基準に合致した。細菌尿に対しては3例陰性化、1例不変であった。膿尿に対しては正常化1例、2例改善、1例不変であった。総合臨床効果は慢性膀胱炎の3例は有効2例、無効1例であり、急性単純性腎盂腎炎の1例は著効であった。細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された4菌種4株のうち無効の1例から分離された*Staphylococcus aureus*が存続したものの、他は全て除菌され、投与後出現菌は認めなかった。

2) 副作用

本剤を投与した4例には何れも自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

III. 考 察

MEPMは新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である。本剤はβ-ラクタマーゼに極めて安定でグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である²⁾。その特徴としては強力な抗菌力は

もちろんのこと腎尿管上皮のヒト腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定な点である。われわれの検討した同種の薬剤ではデヒドロペプチダーゼ-Iの特異的阻害剤を配合する必要があった³⁾が、本剤では単剤での投与が初めて可能になった。

尿路感染症の起炎菌としては弱毒グラム陰性菌に加え、近年第3世代セフェム剤の頻用により*Enterococcus faecalis*を始めとするグラム陽性球菌の分離頻度が増加している⁴⁾。本剤は*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌、*E. faecalis*を含むグラム陽性球菌に強力な抗菌力を有することにより、尿路感染症に対し広く使用し得る薬剤である。

本剤点滴静注後の未変化体の血中半減期は約1時間で、 C_{max} 、AUC共にimipenem/cilastatinと同等であり、8時間累積尿中回収率では、約60%が未変化体として回収される²⁾。

われわれの健常成人3名に対する検討では未変化体の血漿中濃度は何れも点滴終了時にpeakを示し、その平均値は $33.17 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は0~1時間にpeakを認め、その平均値は $2,645 \pm 247 \mu\text{g/ml}$ であり、8時間までの累積尿中回収率はバイアル内およびチューブ内の残量を補正した結果 $63.0 \pm 2.7\%$ であった。薬動学的に見るとAUCは $29.90 \pm 3.99 \text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、半減期は $0.94 \pm 0.15 \text{h}$ であり、新薬シンポジウムの成績²⁾に一致した。

Table 5. Clinical summary of uncomplicated and complicated UTI cases treated with meropenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying disease			Dose (mg ×/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	62 M	CCC	+	G-1	500 × 2	5	⊖	<i>S. aureus</i>	10 ⁵		Poor	Good	—
		Neurogenic bladder Bladder rupture					±						
2	67 M	CCC	—	G-2	250 × 2	5	⊖	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.025	Moderate	Fair	—
		BPH post-op.					⊖						
3	55 M	CCC	—	G-4	250 × 2	5	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Good	—
		Neurogenic bladder Urethral stricture					±						
4	26 F	AUP	—		250 × 2	5	⊖	<i>Lactobacillus</i> sp.	10 ⁵		Excellent	Excellent	—
		—					—						

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

post-op.: post-operative

* Before treatment

* After treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

**Dr.: Dr's evaluation

主代謝体UK-1についても検討を加えたが、UK-1の尿中濃度も未変化体と同様の推移を示し、0～1時間に $562 \pm 67 \mu\text{g/ml}$ とpeakを認め、以後漸減し、8時間までの累積尿中回収率は $12.7 \pm 0.9\%$ となった。未変化体と合せた8時間までの累積尿中回収率は 75.7% に達し、本剤の10～20%程度が代謝を受けているものと推測された。

これらの抗菌力、体内動態を考慮し、本剤を当科入院中の尿路感染症患者4例に投与した。4例ともUTI薬効評価基準に合致し、総合臨床効果は慢性膀胱炎の3例は有効2例、無効1例であり、急性単純性腎盂腎炎の1例は著効であった。無効の1例は神経因性膀胱による伸展性が悪く著明に肥厚した膀胱壁の存在に加え膀胱破裂およびカテーテル留置と正常の尿路感染症に対する防御機構が破綻しており、通常の化学療法では治癒しえない状態であったと考えられる。細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された4菌種4株のうち無効の1例から分離された*S. aureus*が存続したものの、他はすべて除菌され、投与後出現菌は認めなかった。

副作用に関しては本剤を投与した4例には何れも自他覚的症狀は認めず、本剤によると考えられる臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

以上より、本剤は泌尿器科領域の感染症に対し、安全かつ有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408～441, 1986
- 2) 横田 健, 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
- 3) 松本 茂, 杉田 治, 山下元幸, 藤田幸利: 複雑性尿路感染症に対するImipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 880～889, 1985
- 4) 田中正利, 他: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第14報)。西日泌尿。52: 1722～1733, 1990

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN UROLOGY

Masanobu Tanimura, Shinichi Kataoka, Masaharu Yasuda and Yukitoshi Fujita

Department of Urology (Director: Prof. Y. Fujita),

Kochi Medical School

Kohasu, Oko-cho, Nankoku-shi, 783, Japan

Meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, was investigated as to its absorption and excretion, clinical efficacy and side effects.

The results were as follows:

- 1) MEPM 500 mg was administered by 30 min intravenous drip infusion to three healthy volunteers. The maximum plasma levels of MEPM were $33.17 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$. Urinary recovery rates of MEPM within 8 hours were $63.0 \pm 2.7\%$. Urinary recovery rates of its main metabolite (UK-1) were $12.7 \pm 0.9\%$ within 8 hours.
- 2) One case with acute uncomplicated pyelonephritis and 3 cases with chronic complicated cystitis were treated with MEPM and good results were obtained in 3 cases.
- 3) No side effects were observed.