

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

佐々木公則・千石一雄・石川陸男・清水哲也
旭川医科大学産婦人科*

芳賀宏光・長谷川天洙
旭川赤十字病院産婦人科

溝口久富
札幌社会保険総合病院産婦人科

牟禮一秀・川村光弘
日鋼記念病院産婦人科

山崎知文・吉田俊明
釧路労災病院産婦人科

柴田繁男
名寄市立総合病院産婦人科

鳥居 豊・西村恒則
道立紋別病院産婦人科

新しいカルバペネム系抗生剤meropenemの産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、下記の成績を得た。

1) 本剤500mg 30分点滴静注後の子宮動脈および肘静脈の血中濃度は投与後70分でピーク値32.4, 34.4 μ g/mlを示した。子宮組織および子宮付属器への移行に関しては、各組織間に著明な濃度差は認められず、投与後70分でピーク値7.7 μ g/gを示した。

2) 本剤を投与した対象症例18例では、著効と有効を併せて17例、有効率94.4%であった。

3) 副作用および臨床検査値異常は全例において認めなかった。

Key words : Meropenem, 産婦人科領域感染症, 組織移行

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新しい点滴静注用カルバペネム系抗生剤である。本剤は1位に β メチル基を導入することにより、デヒドロペプチダーゼIに対する安定性が向上し、単剤での使用が可能になり、グラム陰性菌、特に緑膿菌に対する活性が向上した。また、2位にプロリン基を導入することにより、副作用の軽減が図られた。

本剤はグラム陽性、グラム陰性および嫌気性菌に対

し、広範な抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌力を示す。また、 β -lactamaseにも安定なため本酵素産生株に対しても抗菌力を有する¹⁾。

今回、我々は産婦人科領域におけるMEPMの有用性を評価するため、本剤投与後の肘静脈および子宮動脈の血中濃度ならびに婦人性器各組織内濃度を測定するとともに、感染症例に対して、臨床的效果および安全性を検討したので報告する。

*〒078 旭川市西神楽四線5号3-11

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

平成2年10月から11月までの間に旭川医科大学附属病院において、本治験参加の同意を得、子宮全摘術および付属器摘出術を施行した患者5例を対象とした。投与方法はあらかじめ予測した検体採取時間に合わせて術前にMEPM 500mgを30分点滴静注した。本剤投与後45分から270分に両側子宮動脈を結紮し、子宮動脈血を採取するとともに、同時に肘静脈から採血した。血液は採取後速やかに血清分離し、 -80°C に凍結保存した。摘出した子宮ならびに子宮付属器は卵管、卵巣、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮陰部の各組織に分け、生理食塩水で洗浄し付着血液を除去した後、無菌ガーゼで清拭して速やかに -80°C に凍結保存した。なお、薬剤投与開始時から両側子宮動脈結紮までの時間を検体採取時間とした。血中および組織内濃度の測定は*Escherichia coli* NIHJを試験菌とするDisc法を用いた。

2. 成績 (Table 1)(Fig. 1, 2)

血清中濃度は肘動脈および子宮動脈において、本剤投与70分後にピーク値32.4, 34.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、以後漸減した。組織内濃度は各組織間でほとんど差は認められず、血清中濃度と同様に投与後70分でピーク値7.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ に達し、血清中濃度の約23%を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成2年5月から平成3年4月までの間に旭川医科大学附属病院ならびにその関連施設を受診し、治験参加の同意が得られた産婦人科領域感染症19例を対象と

した。内訳は子宮内感染3例、子宮付属器炎9例、骨盤内感染6例、バルトリン腺腫瘍1例であった。投与方法は本剤を1回500mgあるいは1000mgを1日2回30分点滴静注した。投与期間は3~11日間で総投与量は3~14.5gであった。臨床効果判定は自他覚所見の推移と白血球、CRP、赤沈などの検査値を参考に、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した²⁾。細菌学的効果は原則として本剤投与前後で判定した。

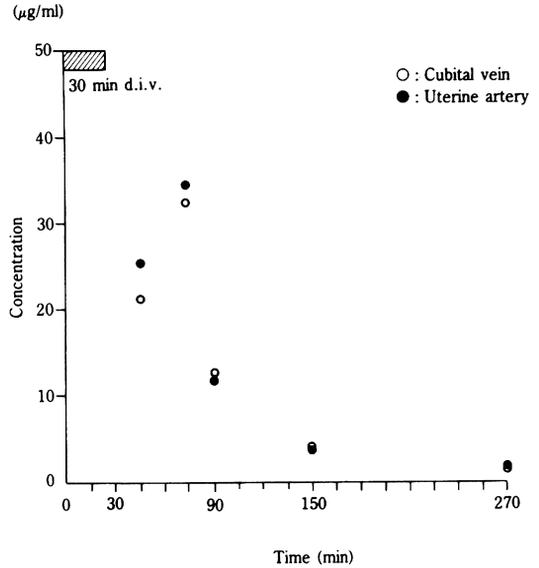


Fig. 1. Serum concentration of meropenem.

Table 1. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of meropenem

Case No.	Time after administration (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g}/\text{g}$)		Uterus ($\mu\text{g}/\text{g}$)			
		Cubital vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	45	21.2	25.1	5.95	2.85	3.06	2.85	3.55	3.10
2	70	32.4	34.4	6.30	3.65	7.70	6.75	6.60	4.00
3	90	12.8	11.9	1.75	2.70	0.70	1.85	0.80	1.40
4	150	3.58	3.51	0.45	—	0.85	0.85	0.55	1.25
5	270	1.35	1.39	0.35	—	ND	ND	ND	0.40

ND: not detected

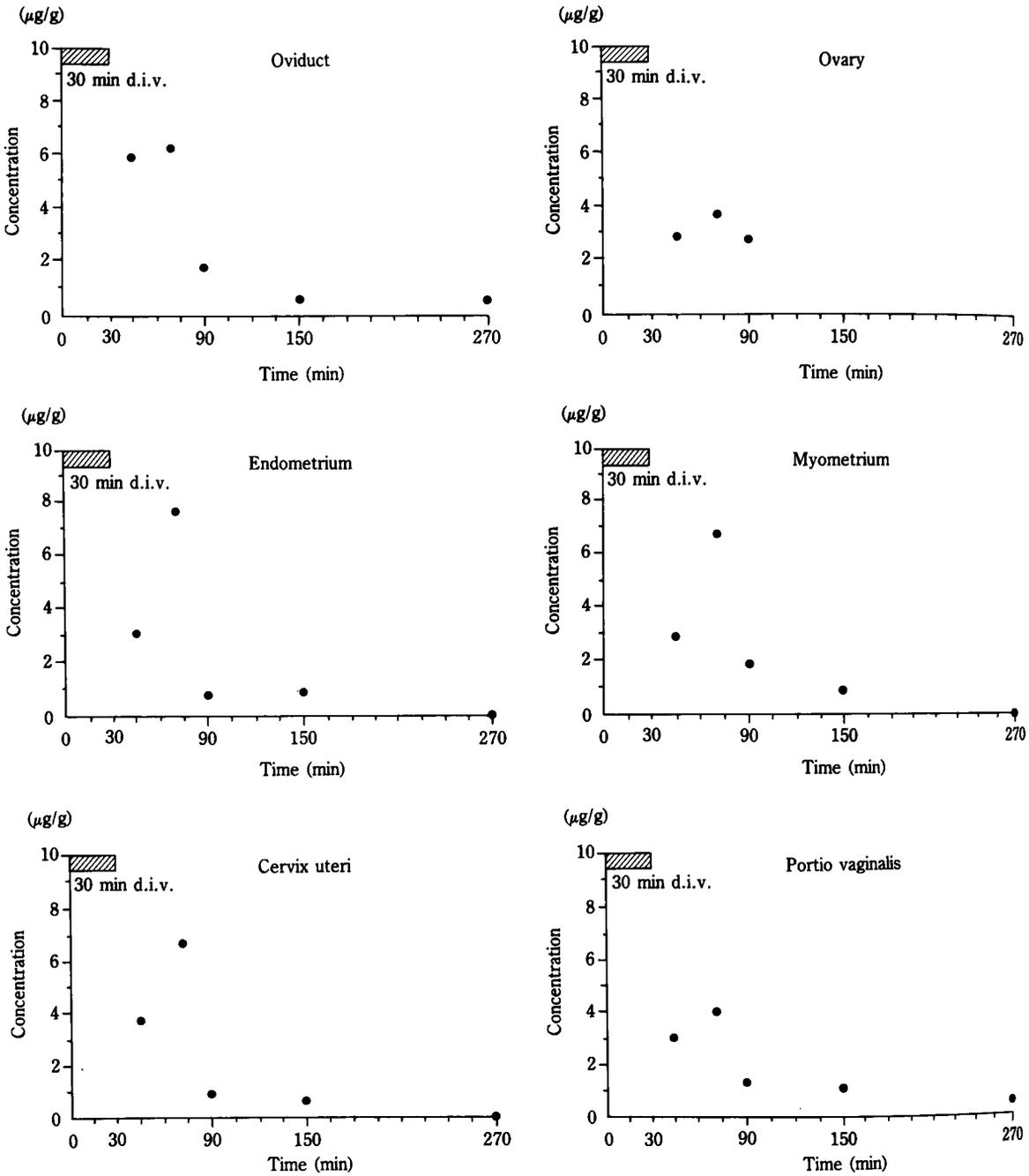


Fig. 2. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of meropenem.

Table 2. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg × times × days)	Total doses (g)	Isolated organism		Effects		Side-effects
					Before	After	Bacteriological	Clinical	
1	17	Salpingitis (—)	500 × 2 × 7	7	—	—	Unknown	Excellent	—
2	18	Salpingitis (—)	500 × 2 × 4	3.5	NT	NT	Unknown	Good	—
3	30	Salpingitis (—)	500 × 2 × 4	3	—	—	Unknown	Good	—
4	27	Salpingitis (—)	500 × 2 × 5	5	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	—	Eradicated	Good	—
5	25	Salpingitis (—)	500 × 2 × 4	4	—	—	Unknown	Good	—
6	28	Salpingitis (Chocolate cyst)	500 × 2 × 3	3	<i>P. aeruginosa</i>	NT	Unknown	Good	—
7	16	Ovarian abscess (—)	500 × 3 × 8 500 × 2 × 3	14.5	<i>C. freundii</i>	—	Eradicated	Good	—
8	27	Ovarian abscess (—)	500 × 3 × 3 1000 × 2 × 3	10.5	—	—	Unknown	Good	—
9	41	Ovarian abscess (—)	500 × 2 × 8	8	NT	NT	Unknown	Good	—
10	22	Puerperal intrauterine infection (—)	500 × 2 × 4	4	<i>E. coli</i>	NT	Unknown	Good	—
11	29	Endometritis (Ovarian tumor)	500 × 2 × 6	5	NT	NT	Unknown	Good	—
12	42	Endometritis (—)	500 × 2 × 5	5	NT	NT	Unknown	Excellent	—
13	27	Pelvic peritonitis (—)	500 × 2 × 5	5	NT	—	Unknown	Good	—
14	22	Pelvic peritonitis (—)	500 × 2 × 4	3.5	—	—	Unknown	Good	—
15	25	Pelvic peritonitis (—)	500 × 2 × 8	8	<i>K. pneumoniae</i>	—	Eradicated	Good	—
16	20	Pelvic peritonitis (Perforative peritonitis)	500 × 2 × 3	3	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Unchanged	Poor	—
17	42	Lymphocyst infection (Vulvar tumor)	500 × 2 × 7	7	NT	NT	Unknown	Good	—
18	43	Lymphocyst infection (Lymphocyst tumor)	500 × 2 × 9	9	NT	NT	Unknown	Good	—
19	45	Bartholin's abscess (—)	500 × 2 × 5	5	—	NT	Unknown	Unknown	—

NT: not tested

Table 3. Clinical results of meropenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Adnexitis					
Salpingitis	6	1	5		100
Ovarian abscess	3		3		100
Intrauterine infection					
Puerperal intrauterine infection	1		1		100
Endometritis	2	1	1		100
Intrapelvic infection					
Pelvic peritonitis	4		3	1	75.0
Lymphocyst infection	2		2		100
Total	18	2	15	1	94.4

2. 成績 (Table 2)

臨床効果は子宮内感染3例中3例, 子宮付属器炎9例中9例, 骨盤内感染6例中5例に有効以上の結果が得られ, 18例のうち著効2例, 有効15例, 無効1例で, 有効率は94.4%であった。細菌学的検討では, 本剤投与前に6例から各種細菌7株が分離され, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*など6株が投与後消失した。

副作用, 臨床検査値異常は全例で認められなかった。

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域感染症の起炎菌として大腸菌, クレブシエラなどのグラム陰性桿菌の分離頻度が高く, グラム陽性球菌をはじめ嫌気性菌やセラチア, シトロバクターなどの弱毒菌も起炎菌として分離されてきている。これらにより, 産婦人科感染症における第一選択薬としては広範囲なスペクトラムを有する抗生剤が選択される必要がある。さらに, 血中および感染局所への移行に優れ, 安全性の高い薬剤が選択されるべきである。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌力を有している。また, 動物実験においても血中および各

組織に良好な移行を認めている。

今回, 我々はMEPMの産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行った。基礎的検討では本剤投与後の血中および各組織への移行は良好であった。これは産婦人科領域感染症において分離頻度の高い大腸菌, クレブシエラなどのグラム陰性桿菌の発育を充分阻止し得る結果であった。臨床的検討では18例中17例に有効以上の成績が得られ, 有効率は94.4%と非常に高率であった。副作用および臨床検査値異常は認められず, 安全性の高い薬剤であることが示された。以上の成績は本剤の産婦人科領域感染症に対する有用性を充分示唆するものである。

文 献

- 1) 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
- 2) 二宮敬宇, 高瀬善次郎, 杉田静治, 張 南馨, 清水哲也, 野田克巳, 岡田弘二: 産婦人科感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について. *Chemotherapy* 34(1): 22~30, 1986

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY OF MEROPENEM IN
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kiminori Sasaki, Kazuo Sengoku, Mutsuo Ishikawa and Tetsuya Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

3-11 4-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa-shi 078-11, Japan

Hiromitsu Haga and Tenshu Hasegawa

Asahikawa Red Cross Hospital

Hisatomi Mizoguchi

Sapporo Society Insurance General Hospital

Kazuhide Mure and Mitsuhiro Kawamura

Nikko Memorial Hospital

Tomofumi Yamazaki and Toshiaki Yoshida

Kushiro Industrial Hospital

Shigeo Shibata

Nayoro Municipal General Hospital

Yutaka Torii and Tsunenori Nishimura

Monbetsu Hospital

We studied meropenem (MEPM), a new carbapenem, for its clinical efficacy and transfer into serum and tissues, and obtained the following results.

1) After 30 min intravenous administration of 500 mg of MEPM, the serum concentration in the uterine artery was almost equal to that in the cubital vein, and peak level was around 32~34 $\mu\text{g/ml}$ in 70 minutes. Favorable results were also obtained for concentrations in all adnexal tissues studied.

2) The clinical response in 18 patients with gynecological infections was excellent in 2, good in 15 and poor in 1, the efficacy rate being 94.4%.

3) No side effects or abnormal laboratory findings were observed.

This drug showed excellent efficacy and high safety in the treatment of gynecological infections.