

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的研究

長 南薫・荒木日出之助
木村武彦・清水 篤・市川敬二
昭和大学藤が丘病院産婦人科*

福永完吾
国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭
国井産婦人科病院

小林寅詰
三菱油化ビーシーエル・化学療法研究室

新しいカルバペネム系 β -ラクタム抗生物質meropenemについて産婦人科領域で、抗菌力、組織移行性の基礎的検討と、産婦人科的感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株17菌種410株について最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、imipenem(IPM), ceftazidime, cefoperazone, flomoxef, piperacillin, cefotiamと比較した。そのMIC₉₀はグラム陽性菌に対しては0.05~100 μ g/ml, グラム陰性菌に対しては $\leq$ 0.025~>100 μ g/mlに分布した。その抗菌力は一般的にはグラム陰性菌に対しては最も優れ、グラム陽性菌に対してはIPMに次ぐ抗菌活性であった。

2. 組織内濃度：本剤0.5g点滴静注後の血清中、骨盤内性器組織内濃度を測定した。肘静脈血及び子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致し、そのピーク値は9.99~12.0 μ g/mlであった。子宮、卵管等各組織内には1~4時間に0.30~2.10 μ g/gの組織内濃度が認められた。骨盤死腔滲出液中には0.5g点滴静注後2時間30分でピーク値5.62 μ g/mlが認められ、8.5時間で2.43 μ g/mlが認められた。これらの濃度は主な感染起炎菌のMIC値を上回った。

3. 臨床成績：子宮内膜炎5例、感染流産1例、産褥子宮内感染3例、産褥熱1例、卵管炎1例、子宮旁結合織炎2例、創感染2例、合計15例に対し、1回500mg, 1日2~3回, 4~11日間投与し、全例に臨床効果を認め、細菌消失率は10例中9例(90.0%)に認められた。自覚的副作用は認められず、1例にGPT, LDHの上昇が認められた。

以上の諸成績から、産婦人科的感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words：Meropenem, 産婦人科領域感染症, 女性性器組織内濃度, 抗菌力

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社により開発された新しい注射用カルバペネム系 β -ラクタム抗生物質である。本剤の特徴は既存のカルバペネム系抗生剤と異なり、デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)阻害剤あるいは、腎毒性低減剤を必要とせず、単剤で使用する点である。

本剤は広域の抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、その作用は殺菌的である。また、各種病原菌による感染治療実験においても優れた効果が認められている。

体内動態については、静脈内投与により投与量に比例した血中濃度が得られ、組織や体液移行性も良いとされている。本剤は腎より排泄され、24時間内に60

*〒227 横浜市緑区藤が丘1-30

～70%が未変化体で尿中より回収される¹⁾。

今回我々は、本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため、臨床分離菌の感受性分布、骨盤内性器組織や骨盤死腔滲出液への移行性の基礎的検討と産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用等を検討した。

I. 実験方法

1. 抗菌力

本剤の感受性分布を、産婦人科病巣由来の臨床分離保存株17菌種410株について、日本化学療法学会標準法により、最小発育阻止濃度(MIC)をimipenem(IPM), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), flomoxef (FMOX), piperacillin (PIPC), cefotiam (CTM)を比較薬剤として測定した。

2. 血清、組織および滲出液中濃度

1) 対象、採取方法

平成2年3月より平成3年3月までに昭和大学藤が丘病院産婦人科および国井産婦人科病院に入院し、本治療に参加の同意の得られた肝・腎機能正常な子宮筋腫患者で単純子宮全摘術施行患者21例を対象とした。投与方法は、本剤0.5gを生理食塩水100mlに溶解し30分で点滴静注した。組織採取法は、薬剤投与後、一定時間後に手術的に子宮および付属器等を摘出し、同時に肘静脈、子宮動脈により採血した。採取時間は子宮動脈結紮時とした。摘出臓器は生理食塩水で洗浄して血液除去後、必要部分を採取し-80℃で凍結した。

骨盤死腔滲出液は、広汎性子宮全摘術施行患者1例に術後本剤0.5gを点滴静注し、以後ドレーンから経時的に滲出液を採取し、その遠心上清を-80℃で凍結保存して測定に供した。

2) 濃度測定法

Escherichia coli NIHJを検定菌とするpaper disc法によるbioassay法によった。標準液、希釈液とも0.05M 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid(MOPS)緩衝液を使用した。検出限界は、血清滲出液で0.06μg/ml、組織では0.30μg/gであった。

3. 臨床検討

1) 対象、方法

臨床試験は、平成2年3月より平成3年3月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科、国際親善総合病院産婦人科、国井産婦人科病院に入院し、本治療に参加の同意が得られた産婦人科領域感染症患者15例を対象とした。

投与方法は1回0.5g、1日2回点滴静注し、4～11日間使用した。

副作用については臨床症状の観察と臨床検査値の変動の有無について検討を加えた。

2) 効果判定基準

臨床効果、細菌学的効果、臨床検査値等を総合的に観察し、主要自他覚症状が3日以内に著しく改善され治癒に至った場合を著効とし、主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効、主要症状が改善されない場合は無効とした。細菌学的効果は陰性化、一部消失(減少)、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。

II. 成績

1. 試験管内抗菌力

17菌種のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

Staphylococcus aureus 30株について、本剤のMICは0.05～25μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.05μg/ml、MIC₉₀は0.10μg/mlであり、その抗菌力を他6剤と比較すると、IPM>MEPM>FMOX>CTM>CPZ≡PIPC>CAZの如く、IPMに次いで優れていた。

Staphylococcus epidermidis 20株については0.10～50μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.20μg/ml、MIC₉₀は6.25μg/mlであり、他剤との比較ではIPM>CPZ≡FMOX≡CTM>MEPM≡PIPC>CAZの順であった。

Coagulase-negative staphylococci (CNS) 20株では0.10～25μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.78μg/ml、MIC₉₀は3.13μg/mlで、MEPM>IPM>CTM>CPZ>PIPC>FMOX>CAZとMEPMが最も良い感受性であった。

Streptococcus agalactiae 20株については≤0.025～0.10μg/mlに分布し、MIC₅₀は≤0.025μg/ml、MIC₉₀は0.05μg/mlで、他剤との比較ではIPM>MEPM>CPZ≡PIPC>FMOX≡CAZ≡CTMの順でMEPMはIPMに次いだ。

Streptococcus spp. 20株に対しては≤0.025～3.13μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.05μg/ml、MIC₉₀は0.20μg/mlで他剤との比較ではIPM>MEPM>PIPC>CPZ>FMOX≡CTM>CAZの順であった。

Enterococcus faecalis 30株については0.78～12.5μg/mlに分布し、MIC₅₀は1.56μg/ml、MIC₉₀は12.5μg/mlで、他剤との比較ではPIPC>IPM>MEPM>CPZ>CAZ>FMOX≡CTMの順であった。

Enterococcus spp. 20株に対しては1.56～100μg/mlに分布し、MIC₅₀は6.25μg/ml、MIC₉₀は100μg/mlで、その抗菌力はIPM>MEPM≡PIPC>FMOX>CPZ>CAZ≡CTMの順であった。

E. coli 30株については≤0.025～0.05μg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに≤0.025μg/mlであり、他剤との比較ではMEPM>FMOX>IPM≡CAZ≡CTM>CPZ>PIPCの順で本剤が最も優れていた。

Table 1-1. Comparative *in vitro* activity of meropenem against clinical isolates

Organism (no. of strain)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>S. aureus</i> (30)	Meropenem	0.05	0.10	0.05 ~ 25
	Imipenem	≤ 0.025	≤ 0.025	$\leq 0.025 \sim 3.13$
	Ceftazidime	6.25	6.25	3.13 ~ > 100
	Cefoperazone	1.56	3.13	0.39 ~ > 100
	Flomoxef	0.20	0.20	0.20 ~ 50
	Piperacillin	1.56	3.13	0.39 ~ > 100
	Cefotiam	0.78	0.78	0.39 ~ > 100
<i>S. epidermidis</i> (20)	Meropenem	0.20	6.25	0.10 ~ 50
	Imipenem	≤ 0.025	1.56	$\leq 0.025 \sim 50$
	Ceftazidime	6.25	25	3.13 ~ > 100
	Cefoperazone	0.78	3.13	0.78 ~ 25
	Flomoxef	0.78	3.13	0.39 ~ 50
	Piperacillin	0.78	6.25	0.20 ~ 100
	Cefotiam	0.78	3.13	0.39 ~ 6.25
CNS (20)	Meropenem	0.78	3.13	0.10 ~ 25
	Imipenem	0.78	6.25	$\leq 0.025 \sim 25$
	Ceftazidime	6.25	25	3.13 ~ 50
	Cefoperazone	3.13	3.13	0.78 ~ 25
	Flomoxef	3.13	6.25	0.39 ~ 12.5
	Piperacillin	1.56	6.25	0.20 ~ 50
	Cefotiam	1.56	3.13	0.39 ~ 6.25
<i>S. agalactiae</i> (20)	Meropenem	≤ 0.025	0.05	$\leq 0.025 \sim 0.10$
	Imipenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Ceftazidime	0.20	0.39	0.05 ~ 0.39
	Cefoperazone	0.10	0.20	$\leq 0.025 \sim 0.20$
	Flomoxef	0.20	0.39	0.05 ~ 0.39
	Piperacillin	0.10	0.20	$\leq 0.025 \sim 0.20$
	Cefotiam	0.39	0.39	0.05 ~ 0.39
<i>Streptococcus</i> spp. (20)	Meropenem	0.05	0.20	$\leq 0.025 \sim 3.13$
	Imipenem	≤ 0.025	0.05	$\leq 0.025 \sim 3.13$
	Ceftazidime	0.39	25	0.10 ~ 100
	Cefoperazone	0.10	6.25	0.05 ~ 25
	Flomoxef	0.39	6.25	0.05 ~ 25
	Piperacillin	0.10	0.78	$\leq 0.025 \sim 3.13$
	Cefotiam	0.39	6.25	0.10 ~ 50
<i>E. faecalis</i> (30)	Meropenem	1.56	12.5	0.78 ~ 12.5
	Imipenem	1.56	6.25	0.78 ~ 6.25
	Ceftazidime	25	> 100	12.5 ~ > 100
	Cefoperazone	12.5	50	3.13 ~ 100
	Flomoxef	50	100	25 ~ > 100
	Piperacillin	1.56	3.13	0.78 ~ 3.13
	Cefotiam	50	> 100	25 ~ > 100
<i>Enterococcus</i> spp. (20)	Meropenem	6.25	100	1.56 ~ 100
	Imipenem	6.25	50	1.56 ~ 100
	Ceftazidime	> 100	> 100	12.5 ~ > 100
	Cefoperazone	12.5	> 100	6.25 ~ > 100
	Flomoxef	12.5	100	6.25 ~ > 100
	Piperacillin	6.25	100	1.56 ~ 100
	Cefotiam	> 100	> 100	25 ~ > 100

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 1-2. Comparative *in vitro* activity of meropenem against clinical isolates

Organism (no. of strain)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>E. coli</i> (30)	Meropenem	≤ 0.025	≤ 0.025	$\leq 0.025 \sim 0.05$
	Imipenem	0.10	0.20	0.05 $\sim$ 0.39
	Ceftazidime	0.10	0.20	$\leq 0.025 \sim 1.56$
	Cefoperazone	0.10	1.56	0.05 $\sim$ 25
	Flomoxef	0.05	0.10	$\leq 0.025 \sim 3.13$
	Piperacillin	1.56	12.5	0.39 $\sim$ >100
	Cefotiam	0.10	0.20	$\leq 0.025 \sim 6.25$
<i>K. pneumoniae</i> (30)	Meropenem	0.05	0.05	$\leq 0.025 \sim 0.05$
	Imipenem	0.20	0.39	0.20 $\sim$ 0.39
	Ceftazidime	0.10	0.20	0.05 $\sim$ 0.78
	Cefoperazone	0.20	0.39	0.10 $\sim$ 3.13
	Flomoxef	0.10	0.20	0.05 $\sim$ 0.39
	Piperacillin	3.13	50	1.56 $\sim$ 50
	Cefotiam	0.20	0.20	0.10 $\sim$ 0.39
<i>Citrobacter</i> spp. (20)	Meropenem	0.10	0.10	$\leq 0.025 \sim 0.10$
	Imipenem	0.39	0.39	0.20 $\sim$ 0.78
	Ceftazidime	> 100	> 100	0.10 $\sim$ >100
	Cefoperazone	100	> 100	0.39 $\sim$ >100
	Flomoxef	50	100	0.10 $\sim$ 100
	Piperacillin	> 100	> 100	1.56 $\sim$ >100
	Cefotiam	> 100	> 100	0.39 $\sim$ >100
<i>E. cloacae</i> (30)	Meropenem	0.05	0.05	$\leq 0.025 \sim 0.10$
	Imipenem	0.39	0.78	0.10 $\sim$ 0.78
	Ceftazidime	0.20	0.39	$\leq 0.025 \sim 0.78$
	Cefoperazone	0.78	3.13	0.10 $\sim$ 6.25
	Flomoxef	6.25	25	0.10 $\sim$ 50
	Piperacillin	1.56	6.25	0.78 $\sim$ 6.25
	Cefotiam	12.5	> 100	0.20 $\sim$ >100
<i>Enterobacter</i> spp. (20)	Meropenem	0.05	> 100	$\leq 0.025 \sim$ >100
	Imipenem	1.56	> 100	0.20 $\sim$ >100
	Ceftazidime	0.20	> 100	0.05 $\sim$ >100
	Cefoperazone	0.39	> 100	$\leq 0.025 \sim$ >100
	Flomoxef	6.25	> 100	0.10 $\sim$ >100
	Piperacillin	1.56	> 100	0.39 $\sim$ >100
	Cefotiam	0.78	> 100	0.10 $\sim$ >100
<i>S. marcescens</i> (20)	Meropenem	0.10	0.20	$\leq 0.025 \sim 0.39$
	Imipenem	0.78	0.78	0.39 $\sim$ 1.56
	Ceftazidime	0.39	0.39	0.10 $\sim$ 25
	Cefoperazone	12.5	50	1.56 $\sim$ >100
	Flomoxef	3.13	25	0.78 $\sim$ 100
	Piperacillin	> 100	> 100	1.56 $\sim$ >100
	Cefotiam	50	> 100	12.5 $\sim$ >100
<i>M. morgani</i> (20)	Meropenem	0.05	0.10	0.05 $\sim$ 0.20
	Imipenem	1.56	3.13	0.78 $\sim$ 3.13
	Ceftazidime	≤ 0.025	1.56	$\leq 0.025 \sim$ 50
	Cefoperazone	1.56	12.5	0.10 $\sim$ 25
	Flomoxef	1.56	6.25	0.20 $\sim$ 12.5
	Piperacillin	0.78	25	0.20 $\sim$ 50
	Cefotiam	3.13	50	0.39 $\sim$ >100

Table 1-3. Comparative *in vitro* activity of meropenem against clinical isolates

Organism (no. of strain)	Drug	MIC (μg/ml)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>P. aeruginosa</i> (30)	Meropenem	0.39	3.13	0.10~25
	Imipenem	1.56	12.5	0.78~50
	Ceftazidime	1.56	3.13	0.39~50
	Cefoperazone	3.13	6.25	0.78~100
	Flomoxef	>100	>100	>100
	Piperacillin	3.13	6.25	0.78~>100
	Cefotiam	>100	>100	>100
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (20)	Meropenem	≤0.025	0.10	≤0.025~0.78
	Imipenem	≤0.025	≤0.025	≤0.025~0.05
	Ceftazidime	0.78	6.25	0.20~12.5
	Cefoperazone	≤0.025	0.39	≤0.025~1.56
	Flomoxef	0.10	0.78	≤0.025~1.56
	Piperacillin	≤0.025	0.39	≤0.025~0.39
	Cefotiam	0.10	1.56	≤0.025~3.13
<i>Bacteroides</i> spp. (30)	Meropenem	0.10	0.20	0.05~0.20
	Imipenem	0.10	0.39	0.05~0.78
	Ceftazidime	12.5	50	3.13~50
	Cefoperazone	50	50	6.25~50
	Flomoxef	0.78	0.78	0.39~1.56
	Piperacillin	3.13	6.25	1.56~6.25
	Cefotiam	100	100	12.5~>100

Klebsiella pneumoniae 30株については≤0.025~0.05 μg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに0.05 μg/mlで、その抗菌力はMEPM>CAZ≡FMOX>CTM>IPM≡CPZ>PIPCで、MEPMが最も優れていた。

Citrobacter spp. 20株については≤0.025~0.10 μg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに0.10 μg/mlであり、他剤との比較ではMEPM>IPM>FMOX>CPZ>CAZ≡PIPC≡CTMで、MEPMが最も感受性が良かった。

Enterobacter cloacae 30株に対しては≤0.025~0.10 μg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに0.05 μg/mlであり、その抗菌力はMEPM>CAZ>IPM>CPZ>PIPC>FMOX>CTMの順で、MEPMが最も良かった。

Enterobacter spp. 20株については≤0.025~>100 μg/mlに分布し、そのMIC₅₀は0.05 μg/ml、MIC₉₀は>100 μg/mlで、その抗菌力はMEPM>CAZ>CPZ>CTM>IPM≡PIPC>FMOXの順であった。

Serratia marcescens 20株については≤0.025~0.39 μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.10 μg/ml、MIC₉₀は0.20 μg/mlであり、その抗菌力はMEPM>CAZ>IPM>FMOX>CPZ>CTM>PIPCの順であった。

Morganella morganii 20株に対しては0.05~0.20 μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.05 μg/ml、MIC₉₀は0.10 μg/mlであり、その抗菌力はMEPM>CAZ>IPM>FMOX>

CPZ>PIPC>CTMの順であった。

Pseudomonas aeruginosa 30株については0.10~25 μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.39 μg/ml、MIC₉₀は3.13 μg/mlであり、その抗菌力はMEPM>CAZ>CPZ≡PIPC>IPM>FMOX≡CTMの順であった。

Peptostreptococcus spp. 20株に対しては≤0.025~0.78 μg/mlに分布し、MIC₅₀は≤0.025 μg/ml、MIC₉₀は0.10 μg/mlであり、その抗菌力はIPM>MEPM>CPZ>PIPC>FMOX>CTM>CAZの順であった。

Bacteroides spp. 30株については0.05~0.20 μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.10 μg/ml、MIC₉₀は0.20 μg/mlであり、その抗菌力はMEPM>IPM>FMOX>PIPC>CAZ>CPZ>CTMの順であった。

一般的に、MEPMの抗菌力はグラム陰性菌に対しては著しく優れ、グラム陽性菌に対してはIPMに次ぐ抗菌活性を示した。

2. 骨盤内性器組織内濃度

本剤0.5g点滴静注後の肘静脈血、子宮動脈血血清中濃度および子宮各組織内濃度をTable 2に示し、その推移をFig. 1に図示した。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度推移はほぼ一致し、最高値は1時間10分後の9.99~12.0 μg/mlであり、以後ほぼ経時的に減少し、5時間47分で0.19~0.25 μg/mlが認められた。子宮、

卵管等各組織内には1.30～2.10 $\mu\text{g/g}$ を最高値として、ほぼ経時的減少が認められ、4時間30分以降は測定限界以下となった。それらの消長は血清とほぼ似た推移を示した。

3. 骨盤死腔滲出液中濃度

本剤0.5g点滴静注後の血清および骨盤死腔滲出液中濃度をFig. 2に示した。滲出液中では血清中より長くとどまり、2時間30分でピーク値5.62 $\mu\text{g/ml}$ に達し、8.5時間で2.43 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。この濃度は主要病原菌のMIC値を長時間にわたりカバーすることを示している。

Ⅲ. 臨 床 成 績

1. 疾患別臨床効果 (Table 3)

Case No. 1, 2, 3はいずれも人口妊娠中絶手術後の子宮内膜炎で、前々日までbacampicillinが投与されて

いるが無効で、38℃以上の発熱と下腹痛、子宮圧痛等があった症例である。本剤1日1g、4～5日投与により改善され有効であった。

No. 4, 5は基礎疾患のない子宮内膜炎で、前投薬もなく、37.8℃前後の発熱と下腹痛、子宮圧痛、白血球増多等があった本剤を投与されたもので、4～5日の投与で改善され有効であった。

No. 6は感染流産の症例で、38.5℃の発熱と下腹痛、子宮圧痛、白血球増多、CRP強陽性 etc. があり、本剤を投与し、翌日に解熱して子宮内容除去を行い、4日間の投与で全快したもので有効であった。

No. 7は分娩後11日目、No. 8は分娩後5日目に38～39℃に発熱、下腹痛等があった来院した産褥子宮内感染症例で前投薬はなく、本剤4日間投与により急速に改善され、No. 7は有効、No. 8は著効であった。

Table 2. Concentration of meropenem in serum and genital tissues after d.i.v. administration of 0.5 g

Time after administration	Concentration of meropenem ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)							
	Elbow vein	Uterine artery	Oviduct	Ovarium	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1 h 10 m	9.99	12.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1 h 30 m	4.56	3.04	ND	0.40	0.75	ND	0.95	0.95
1 h 41 m	9.71	7.31	0.50	0.90	0.50	0.75	0.70	0.95
1 h 43 m	3.74	7.41	ND	ND	ND	ND	ND	0.40
2 h 25 m	2.52	2.41	0.65		0.65	0.70	0.55	0.50
2 h 25 m	4.88	5.15		ND				
2 h 29 m	2.46	2.61	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2 h 30 m	4.31	4.82	0.45	0.35	0.45	0.75	0.65	0.65
2 h 30 m	4.72	3.28	ND	ND	0.30	0.30	0.40	0.35
2 h 35 m	3.35	3.66	ND	ND	0.40	0.50	ND	ND
2 h 40 m	5.32	4.56	0.65		0.35	0.60	0.85	0.75
2 h 41 m	3.25	3.24	0.50	ND	0.40	0.45	0.40	0.65
3 h 00 m	8.70	8.92	1.30	1.35	1.85	1.80	2.10	1.80
3 h 07 m	1.27	2.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 h 10 m	4.59		ND		ND	0.50	0.50	0.60
3 h 15 m	2.08	1.97			ND	ND	ND	ND
3 h 40 m	1.06	1.54	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 h 50 m	0.54	1.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4 h 23 m	0.67	0.53	ND	ND	0.40	0.45	0.40	0.65
4 h 28 m	1.20	1.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5 h 47 m	0.19	0.25	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

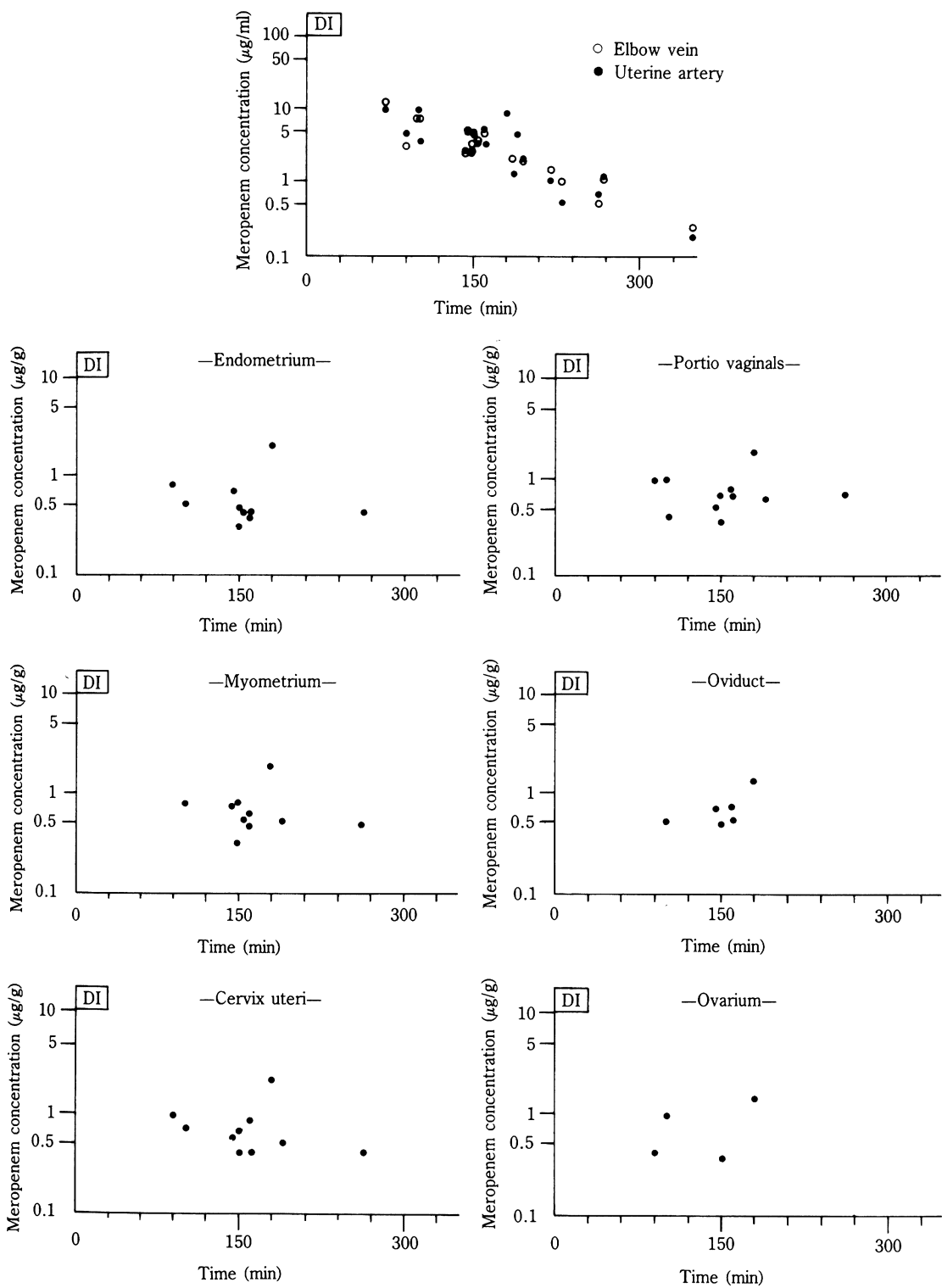


Fig. 1. Meropenem serum concentration and tissue penetration (30 min DI 500 mg).

No. 9は産褥熱で妊娠第27週早産後、発熱があったので、他剤セフェム剤を使用したのが8日目も解熱せず、圧痛増強、白血球18300、赤沈81、CRP5(+)等症状の増悪が認められたので本剤に変更した症例で、2日後解熱したが4日後再び発熱し6日後に解熱した。10日間使用して改善し、有効と判定された。

No. 10は双胎で胎児1児死亡、帝王切開術後、lata-moxefを使用したが発熱せず、本剤に変更したもので2日使用にて改善し、4日間投与で有効であった。

No. 11は妊娠中絶手術後12日目頃より発症した卵管炎で、下腹痛強く、付属器抵抗圧痛あり、前投薬なく、本剤を使用したもので3日後も解熱せず、卵管摘除術を施行し、ドレーンを設置し、以後漸次改善され、10日間使用で、有効と判定された。

No. 12は子宮体癌で準広汎性子宮全摘術後約1カ月を経過して発熱、下腹痛、排膿、白血球増多等があった本剤を使用した子宮旁結合織炎で、本剤9日使用により改善し、有効と判定された。

No. 13は子宮筋腫で子宮全摘手術後11日目より発熱、下腹痛増強し、セフェム剤を10日間使用したが改善せず本剤に変更した子宮旁結合織炎で5日間使用

により改善し有効と判定された。

No. 14, 15は、創感染で本剤6～11日使用により改善し有効と判定された。

以上、総計すると、Table 3に示すように著効1例、有効14例で、全例に効果を認めた。

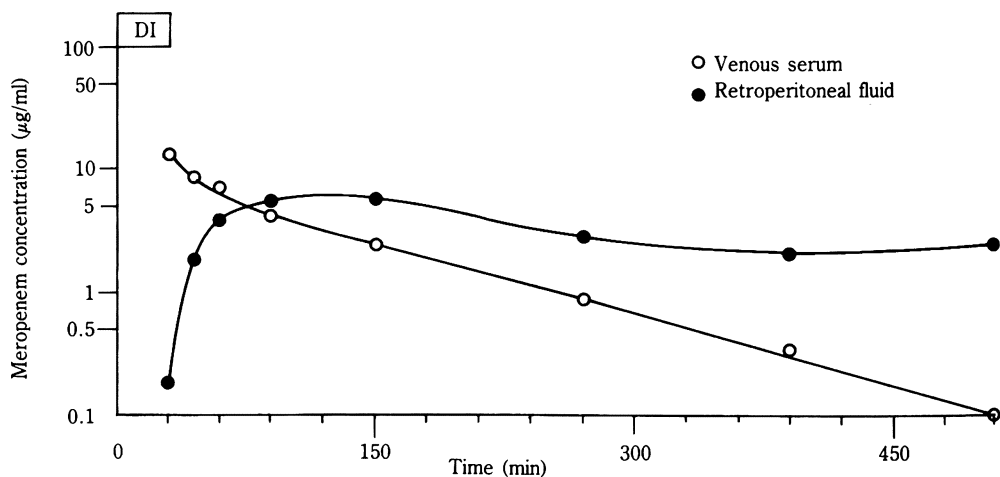
2. 疾患別細菌学的効果

治療前細菌が検出されて細菌学的効果が判定できたのは15例中10例で、そのうちわけは、子宮内膜炎5例は消失3例、不明2例、感染流産1例は不変、産褥子宮内感染3例は消失2例、不明1例、産褥熱1例も消失、卵管炎の1例は不明、子宮旁結合織炎2例は消失1例、不明1例、創感染2例は消失した。以上を総括すると、全体の菌の消長は、10例中、消失9例、不変1例であった。

3. 分離菌別細菌学的効果

Table 3に示す如く、単独菌種分離症例3例中、2例消失、不変1例であり、複数菌種分離症例7例中、消失7例で、全体の消失率は90.0%(9/10)であった。

これを延べ菌種についてみると、グラム陽性菌6菌種14株、グラム陰性菌5菌種8株、嫌気性菌2菌種2株で、合計13菌種24株であり、治療後は1菌種1株とな



Time (min)	Concentration (μg/ml)							
	30	45	60	90	150	270	390	510
Venous serum	13.1	8.42	7.14	4.16	2.41	0.88	0.34	0.10
Retroperitoneal fluid	0.48	1.82	3.85	5.42	5.62	2.82	2.03	2.43

Fig. 2. Serum and retroperitoneal fluid concentrations of meropenem.

Table 3. Clinical results of meropenem in gynec-obstetrical infection

Case No.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Organism (Before→After)	Examined material	Duration (g × times × days)	Clinical findings						Side-effects	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Abnormal lab. finding
							Fever	WBC (mm ³)	ESR (mm/h)	CRP	I-add. pain	Tender-ness				
1	22	Endometritis	G. 5M D & C	<i>E. coli</i> } → Neg <i>S. epidermidis</i> }	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 38.1 A 36.5	10200 6300	30 10	+	+	+	—	Good	Eradicated	—
2	23	Endometritis	G. 12W D & C	<i>E. coli</i> } → Neg <i>Candida</i> }	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 38.3 A 36.5	11200 4500	16 16	+	+	+	—	Good	Eradicated	—
3	18	Endometritis	G. 2M D & C	<i>E. coli</i> } → Neg <i>E. faecalis</i> }	Ut. cont.	0.5 × 2 × 5 (4.0)	B 38.2 A 36.5	9100 7200	32 68	±	+	+	—	Good	Eradicated	—
4	25	Endometritis	—	Neg→Neg	Ut. cont.	0.5 × 2 × 5 (4.5)	B 37.7 A 36.7	9500 5900	18 6	±	+	+	—	Good	Unknown	—
5	30	Endometritis	—	Neg→NT	Ut. cont.	0.5 × 2 × 5 (5.0)	B 37.5 A 36.6	10900 6700	10 18	—	+	+	—	Good	Unknown	—
6	31	Infested abortion	G. 4M Foetal death	<i>E. faecium</i> → <i>E. faecium</i>	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 38.5 A 36.5	17200 7100	20 19	±	+	+	—	Good	Unchanged	—
7	27	Puerperal intrauterine infection	Delivery	<i>S. agalactiae</i> →Neg	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 38.9 A 36.3	9300 3400	75 54	±	+	+	—	Good	Eradicated	—
8	31	Puerperal intrauterine infection	Delivery	<i>S. epidermidis</i> } <i>Flavobact</i> sp. } → Neg NFR	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 39.8 A 36.4	15300 6800	40 32	±	+	+	—	Excellent	Eradicated	—
9	29	Puerperal fever	Delivery	<i>A. faecalis</i> } → Neg <i>S. epidermidis</i> }	Ut. cont.	0.5 × 2 × 10 (9.5)	B 37.9 A 36.7	18300 9600	81 102	5+	+	+	—	Good	Eradicated	—
10	27	Puerperal intrauterine infection	Cesarean section	<i>E. faecalis</i> →NT	Ut. cont.	0.5 × 2 × 4 (3.5)	B 37.9 A 36.3	11700 5900	22 30	+	+	+	—	Good	Unknown	GPT↑ LDH↑
11	20	Salpingitis	G. 3M D & C	<i>E. cloacae</i> } → Neg <i>S. agalactiae</i> } → Neg CNS	Ut. cont. Ascites	0.5 × 3 × 3 0.5 × 2 × 7 (11.5)	B 39.0 A 35.8	22800 7700	84 58	±	+	+	—	Good	Unknown	—
12	61	Parametritis	Carcinoma of uterine body I	Neg→Neg	Pus	0.5 × 2 × 9 (8.5)	B 37.4 A 36.4	10600 5000	27 42	+	+	+	—	Good	Unknown	—
13	66	Parametritis	Hystero-myoma	<i>Peptostreptococcus</i> sp. → Neg	Pus	0.5 × 2 × 5 (4.5)	B 39.0 A 36.6	10400 7500	55 93	6+	+	+	—	Good	Eradicated	—
14	23	Wound infection	Delivery	<i>S. epidermidis</i> } <i>E. faecalis</i> } → Neg <i>M. morganii</i> } <i>E. coli</i> }	Pus	0.5 × 2 × 6 (5.0)	B 38.4 A 36.7	9500 7800	65 40	±	—	—	—	Good	Eradicated	—
15	35	Wound infection	Delivery	<i>S. epidermidis</i> } → Neg <i>E. faecalis</i> }	Pus	0.5 × 2 × 11 (11.0)	B 38.5 A 36.6	11000 5500	52 40	±	—	—	—	Good	Eradicated	—

B: before A: after NFR: non-fermentative rod CNS: coagulase-negative staphylococci NT: not tested G: gravida
D & C: dilatation and curettage UT. cont.: uterus content

り、19株(95.0%, 4株判定不能)が消失した。

4. 副作用

副作用と思われる症状は全くなく、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。

使用前後の臨床検査値はTable 4に示すようにCase No. 10に使用後のGPT, LDHの上昇が認められた。他

には異常化はなかった。

5. 総括

以上の臨床成績を総括すると、MEPMは産婦人科的感染症に対して、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

Table 4. Laboratory findings before and after administration of meropenem

Case No.	Age (y)		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	22	B	403	12.0	33.2	10200	18.8	18	4	116	10	0.8
		A	398	11.6	33.3	6300	24.3	14	2	108	7	0.8
2	23	B	388	12.0	33.8	11200	27.7	12	4	172	11	0.9
		A	392	10.6	34.5	4500	22.5	10	3	168	10	0.9
3	18	B	437	12.7	37.8	9100	34.3	18	7	152	12	0.9
		A	410	12.6	35.3	7200	31.3	15	5	140	13	0.9
4	25	B	372	12.7	36.7	9500	25.9	26	5	132	17.4	1.4
		A	385	12.5	38.2	5900	26.3	5	10	103	12.2	0.9
5	30	B	352	10.5	31.5	10900	NT	12	7	77	17.4	0.9
		A	344	10.6	30.3	6700	NT	9	9	89	15.5	0.5
6	31	B	382	11.6	35.2	17200	21.4	14	4	124	13	0.9
		A	391	11.7	36.3	7100	24.4	11	2	114	12	0.8
7	27	B	414	10.9	34.6	9300	24.3	26	16	134	14	0.8
		A	342	10.0	29.3	3400	23.5	30	14	128	16	0.8
8	31	B	412	11.5	36.8	15300	32.4	20	24	211	10	0.9
		A	444	12.3	40.0	6800	35.8	18	22	193	11	0.9
9	29	B	241	7.5	22.9	18300	23.6	15	5	184	15	1.0
		A	272	8.5	29.3	9600	44.2	12	9	192	10	0.7
10	27	B	374	11.5	35.5	11700	NT	12	12	146	6.4	0.4
		A	391	12.2	37.0	5900	NT	17	33	169	11.6	0.4
11	20	B	552	11.5	38.8	22800	41.4	15	14	124	8	0.8
		A	558	12.2	40.8	7700	58.2	19	2	116	10	0.8
12	61	B	387	11.5	33.5	10600	46.3	30	22	182	7	0.7
		A	363	10.9	32.6	5000	41.0	33	26	197	9	0.8
13	66	B	351	10.4	33.6	10400	39.1	11	20	157	10	0.8
		A	358	9.9	34.0	7500	45.5	12	27	146	9	0.7
14	23	B	400	11.7	36.4	9500	26.1	14	12	253	15	0.7
		A	412	12.3	38.0	7800	31.2	12	11	250	16	0.6
15	35	B	321	9.0	29.8	11000	28.6	16	24	172	11.2	0.7
		A	426	12.3	39.6	5500	39.6	20	30	181	12.7	0.8

B: before A: after NT: not tested

IV. 考 察

MEPMは住友製薬株式会社により開発された新しい注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤である。

本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、抗菌力が強く、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌等ブドウ糖非醗酵性グラム陰性菌に対してはイミペネムや第三世代セファロスポリンより優れた抗菌活性を示す。グラム陽性菌に対しても第一世代セファロスポリンより優れた抗菌活性を示す。また、各種 β -ラクタマーゼに対し極めて安定である¹⁾。

その体内動態は、静脈内投与により投与量に比例した良好な血中濃度が得られ、血中半減期は約1時間である。尿中に大部分が排泄され、組織移行性も良好である¹⁾。

これらの諸点について、1991年6月、第39回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムで全国的共同研究の成果が報告され、有用性が評価された¹⁾。

我々もこのシンポジウムの一環として産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科的感染症からは、好気性、嫌気性のグラム陽性、陰性菌など多菌種が複数で検出されることが多いことは認められており、我々もこれを経験している。近年は、いわゆる第三世代セフェム剤の繁用から、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌の増加

に注意が喚起されているが、本剤はこれらに対しても抗菌力を有しており、細菌学的効果は期待してよいものとみられる。

抗菌力についての我々の成績はシンポジウムの成績とはほぼ一致し、同様な感受性分布を示した。

本剤の組織分布、すなわち骨盤内性器組織内濃度や骨盤死腔滲出液中濃度については、我々の測定した成績では移行は良好で、血中濃度とよく相関した濃度推移を示し、その濃度は主要な感染起因菌のMICをカバーしていることから、MEPMは1回500mg、1日2回投与で臨床効果を期待できることを示しているものと考えられる。

臨床成績では産婦人科的感染症に対し、1回500mg、1日2回の静脈内投与で15例全例に臨床効果を認め、細菌学的効果は分離菌別分類で90.0%であり、シンポジウムにおける成績と同傾向といってよく、基礎的成績とも一致するといえる。

副作用については、シンポジウムでは1.8%の頻度で重篤なものは少なく、我々も経験しなかった。しかし他の β -ラクタム剤同様の注意を要するものと考ええる。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Nankun Cho, Hidenosuke Araki,
Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu and
Keiji Ichikawa
Department of Obstetrics and Gynecology,
Showa University, Fujigaoka Hospital
1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama 227, Japan

Kango Fukunaga
Department of Obstetrics and Gynecology
International Goodwill Hospital

Katsuaki Kunii
Kunii Hospital

Intetsu Kobayashi
Mitsubishi Yuka B. C. L.,
Chemotherapy Division

We investigated meropenem (MEPM), a newly developed carbapenem antibiotic, for its antibacterial activity, tissue penetration, clinical efficacy and bacteriological effect on obstetric and gynecological infections, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity: the MICs of MEPM against 410 strains of 17 species of clinical isolates from obstetric and gynecological infections were examined and compared with those of imipenem, ceftazidime, cefoperazone, flomoxef, piperacillin and cefotiam. The MIC₉₀ of MEPM against gram-positive bacteria was 0.05~100 µg/ml and against gram-negative rods was $\leq 0.025 \sim > 100$ µg/ml.

The antibacterial activity was most superior against gram-negative rods and second to imipenem against gram-positive bacteria.

2. Tissue penetration: The peak levels in venous and uterine arterial serum were 9.99 and 12.0 µg/ml after 500 mg drip infusion. The range of tissue levels in uterine or adnexal tissues was 0.30~2.10 µg/ml within 1~4 hours after administration.

The peak levels in retroperitoneal fluid were 5.62 µg/ml at 2.5 h. and 2.43 µg/ml at 8.5 h after 500 mg drip infusion. These levels exceeded the MICs of main pathogenic organisms.

3. Clinical results: MEPM was given to 15 cases of obstetric and gynecological infections at a daily dose of 1.0~1.5 g for 4~11 days. The clinical efficacy was 100% and the eradication rate against isolated organisms was 90.0% (9/10). No side effects were observed. As laboratory findings, elevation of GPT and LDH was found in one case.

These findings suggested the usefulness of MEPM against obstetric and gynecological infections.