

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

堀 裕雅・植村次雄・石川浩史
越後谷朋子・池田万里郎・水口弘司
横浜市立大学医学部産婦人科*

新しい注射用カルバペネム系β-ラクタム剤meropenem(MEPM)の産婦人科領域における有用性を評価するため、女性性器組織および骨盤死腔液への移行性と、婦人科領域感染症への臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討として、MEPM 0.5g点滴静注後の血漿中濃度、女性性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。肘静脈および子宮動脈血漿中濃度は、各々18.9μg/ml、18.2μg/ml(C_{max})であった。また、各女性性器組織内濃度のC_{max}は1.7μg/g~8.5μg/gであった。

骨盤死腔液中濃度は、本剤投与終了1.0時間後に最高値となり6.64μg/mlを示し、6時間後には1.58μg/mlを示した。

2. 産婦人科領域感染症6例(骨盤腹膜炎2例、子宮内膜炎、バルトリン腺炎、創部感染、腫瘍熱各1例)に、本剤0.5gを1日2回、6~11日間投与した結果、その臨床効果は有効3例、無効1例、判定不能2例であった。

細菌学的効果を判定し得た2例の起炎菌は*Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, であり、本剤投与によりそれぞれ不変、消失した。本剤による随伴症状、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の成績から、MEPMは産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : Meropenem, MEPM, 組織移行, 産婦人科領域感染症, 臨床的検討

Meropenem(MEPM)は、住友製薬株式会社により開発された新しいカルバペネム系β-ラクタム剤であり、β-ラクタム骨格の1位にメチル基を有し、2位にプロリン側鎖を有している。1位にメチル基を配することによりデヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対する安定性、*Pseudomonas aeruginosa*等グラム陰性菌に対する抗菌活性を高め、2位にプロリン側鎖を配することにより抗菌活性、化学的安定性、溶解性の向上と腎毒性、中枢作用の軽減が得られている¹⁾。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*Streptococcus*属、*Staphylococcus*属、*Enterococcus*属などのグラム陽性菌に強い抗菌力を有する²⁾。また、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌にも強い抗菌力を有すると同時に^{3,4)}、嫌気性菌にも強い抗菌力を有し^{5,6)}、各種β-lactamaseに対して安定であり^{3,4,7)}、その抗菌力は殺菌的である^{3,4,8)}。

健康成人における、本剤の血漿中半減期は約1時間であり、投与後6時間までに活性体として投与量の約60%が尿中に排泄される⁹⁾。

今回我々は、女性性器組織および骨盤死腔液中の薬剤濃度の測定を行い、さらに産婦人科領域感染症に対する臨床効果、安全性等を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

(1) 骨盤内性器組織内濃度の測定

子宮筋腫にて単純子宮全摘術を施行した症例のうち同意を得られた6例の患者を対象とした。全例とも肝機能、腎機能に異常は認めなかった。年齢は43~46歳(平均44.5歳)、体重は46.2~62.8kg(平均50.4kg)であった。

本剤0.5gを、手術開始前に生理食塩液100mlに溶解し、約30分かけて点滴静注した。投与終了後、両側子宮動脈を同時に結紮すると共に子宮動脈血および肘静脈血を採血した。検体は、採血後直ちに遠沈し、血漿1mlを凍結保存した。子宮摘出後、卵管、卵巣、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部のうち比較的正常と思われる部分をそれぞれ約1.0g採取し、生理食塩液で洗浄して血液を可及的に取り除き凍結保存した。

*〒236 横浜市金沢区福浦3-9

血漿中ならびに各女性性器組織内のMEPMの濃度は、*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするペーパー-DISC法にて測定した(検出限界: 0.06 μ g/ml)。

(2) 骨盤死腔液内濃度の測定

子宮頸癌にて広汎子宮全摘術を施行した症例のうち同意の得られた4例の患者を対象とした。年齢は42~74歳(平均56.3歳)、体重は48.0~59.6kg(平均55.4kg)であった。手術終了後、本剤0.5gを生理食塩液100mlに溶解し、約30分かけて点滴静注した。投与終了直後から経時的に、肘静脈血および術中に腹膜外に設置したセラムサンプドレーン[®]より骨盤死腔液

を採取した。検体は採取後直ちに遠沈し、血漿または死腔液上清1mlを凍結保存した。血漿中ならびに死腔液上清中の濃度は*E. coli* NIHJを検定菌とするペーパー-DISC法にて測定した(検出限界: 0.06 μ g/ml)。

2. 成績

(1) 骨盤内性器組織内濃度の測定

MEPM0.5g点滴静注後の女性性器組織内濃度測定結果をTable 1およびFig 1, 2に示した。

MEPM投与開始40~195分後の子宮動脈血漿中のMEPM濃度は、18.9 μ g/ml~2.8 μ g/mlであり、肘静脈血漿中MEPM濃度と子宮動脈血漿中MEPM濃度はほぼ

Table 1. Plasma and tissue concentrations of meropenem after IV administration of 0.5 g dose

Case No.	Age (y)	Time h. min	Plasma (μ g/ml)		Tissue (μ g/g)					
			Venous blood	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	45	0.40	17.8	16.9	1.85	2.45	1.75	3.35	1.65	1.70
2	46	1.00	4.35	18.2	8.30	8.50	4.60	4.30	—	—
3	45	1.45	18.9	14.8	ND	0.45	0.45	0.70	—	—
4	45	1.45 2.07	9.29	11.2	3.15	4.00	4.35	4.20	3.40	—
5	43	2.40 3.05	2.78	2.32	0.90	0.65	0.75	0.80	0.65	—
6	43	3.15	4.73	—	—	2.50	2.70	2.15	—	—

ND: not detectable

—Elbow vein and uterine artery—

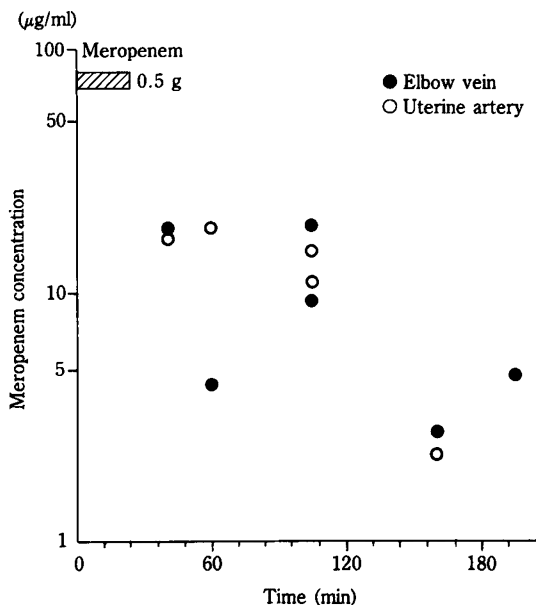


Fig. 1. Meropenem plasma concentration.

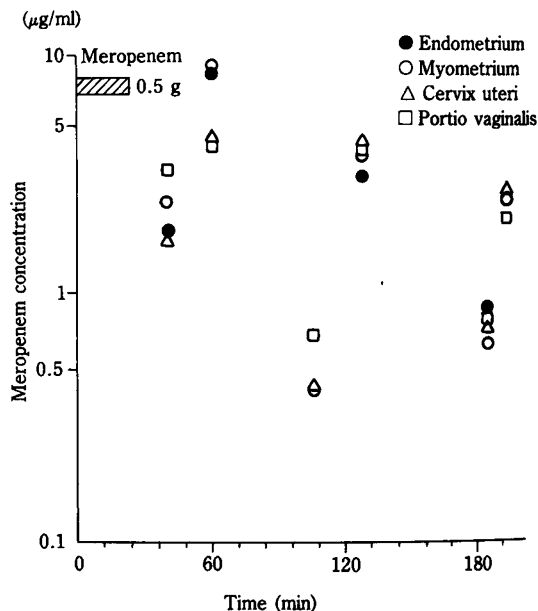


Fig. 2. Meropenem tissue penetration.

一致していた。各女性性器組織内最高濃度は、子宮内膜8.30 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層8.50 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部4.60 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部4.30 $\mu\text{g/g}$ 、卵管3.40 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣1.70 $\mu\text{g/g}$ であった。投与後3時間後の各組織内濃度は、子宮内膜0.90 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層0.65 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部0.75 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部0.80 $\mu\text{g/g}$ 、卵管0.65 $\mu\text{g/g}$ であり、本剤の有効濃度を保っていた。

(2) 骨盤死腔液内濃度の測定

肘静脈血漿中濃度および骨盤死腔液中濃度の測定結果をTable 2およびFig 3に示した。

肘静脈血漿中濃度は、投与終了時31.4 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、以後減少した。半減期は1.18時間、Area under the curve (AUC)は21.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

骨盤死腔液中濃度は、投与終了1時間後に6.64 \pm 2.02 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、以後減少したが、投与後8時間後の骨盤死腔液中濃度は0.44 \pm 0.18 $\mu\text{g/ml}$ であり本剤の有効濃度を保っていた。AUCは27.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (8時間)であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成2年4月から平成2年10月までの間に当科受診し、産婦人科領域感染症と診断され同意の得られた6例を対象とした。いずれも肝機能、腎機能に異常は認めなかった。

その内訳は、骨盤腹膜炎2例、子宮内膜炎、バルトリン腺炎、創部感染、腫瘍熱各1例であり、年齢は26~49歳(平均36.5歳)、体重は45~71kg(平均55.3kg)であった(Table 3)。

MEPMは、1回0.5gを1日2回、生理食塩液100mlに溶解し、約30分かけて点滴静脈内投与した。

臨床効果は、自・他覚所見、発熱、白血球数、CRP等の推移により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。

細菌学的効果は、検出菌の消長を観察し、消失、減少、不変、菌交代、判定不能に分けて判定した。

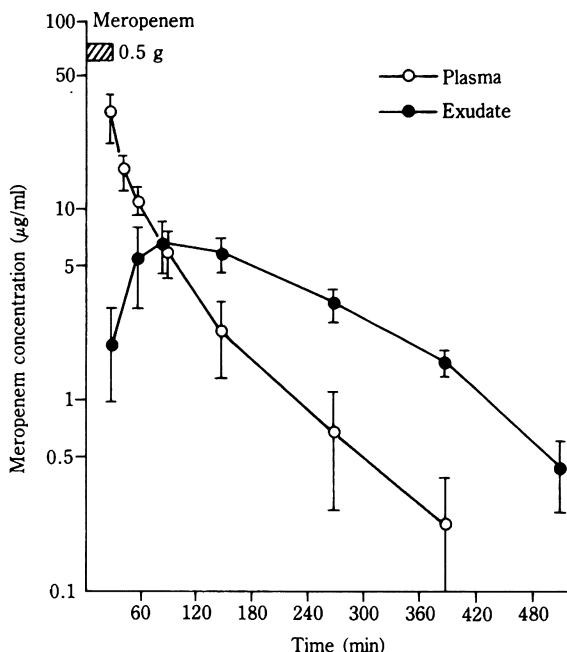


Fig. 3. Concentrations of meropenem in elbow vein and exudate

Table 2. Plasma and exudate* concentrations of meropenem after IV administration of 0.5 g dose

Case No.	Age (y)	Plasma and exudate concentrations ($\mu\text{g/ml}$)								
		Time after IV	1/4	1/2	1	2	4	6	8 (h)	
1	54	Plasma	21.6	12.9	8.35	3.91	1.35	0.24	0.07	—
		Exudate*	0.84	—	6.91	5.46	4.35	2.59	1.78	0.70
2	42	Plasma	37.6	17.9	12.0	6.85	1.80	0.47	0.12	—
		Exudate*	ND	1.20	3.21	4.44	7.04	3.15	1.65	0.42
3	55	Plasma	38.2	—	11.4	5.85	2.40	0.79	0.21	—
		Exudate*	2.19	—	3.75	7.93	5.63	3.04	1.65	0.31
4	74	Plasma	28.2	17.4	12.3	7.43	3.65	1.22	0.48	—
		Exudate*	2.92	—	8.90	8.71	6.37	3.96	1.23	0.32
Mean \pm SD		Plasma	31.4 \pm 7.98	16.1 \pm 2.75	11.0 \pm 1.81	6.01 \pm 1.54	2.30 \pm 0.99	0.68 \pm 0.42	0.22 \pm 0.18	—
		Exudate*	1.98 \pm 1.06	—	5.69 \pm 2.69	6.64 \pm 2.02	5.85 \pm 1.15	3.19 \pm 0.57	1.58 \pm 0.24	0.44 \pm 0.18

* Pelvic dead space ND: not detectable

本剤投与中に、本剤に起因すると思われる副作用、臨床検査値異常が観察された症例については、本剤との関連の有無について検討を加えた。

2. 成績

臨床例6例の症例一覧および投与前後の臨床検査値をTable 3,4に示した。

子宮頸癌の治療中、感染症の疑いにて投与開始したが、感染症状不明確として対象外とした腫瘍熱と推定

される1例(症例1)、骨盤腹膜炎および付属器炎として投与開始されたが、投与開始2日目に右卵巢囊腫摘出術を受け、結果的に右卵巢チョコレート囊腫破裂と診断された1例(症例4)を除く4例について臨床効果を検討した結果、有効3例、無効1例であった。

症例2 26歳 骨盤腹膜炎(Fig. 4)

平成2年4月26日より、下腹痛とともに38℃台の発熱が認められ、近医にて1日2回、fosfomycin 2.0gの投

Table 3. Clinical trials with meropenem

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease or complication)	Daily dose (g × times) Duration (days)	Isolated organism	Effect		Overall utility	Adverse reaction or abnormal laboratory findings
					Clinical	Bacteriological		
1	49	Tumor fever (Cervical cancer lung meta.)	0.5 × 2 11	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	None
2	26	Pelvic peritonitis	0.5 × 2 8	<i>Clostridium</i> sp.	Good	Unknown	Good	None
3	36	Endometritis (Viral hepatitis type B)	0.5 × 2 7	<i>E. cloacae</i>	Good	Unknown	Good	None
4	29	Pelvic peritonitis	0.5 × 2 6	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Unknown	Unknown	Unknown	None
5	43	Postoperative infection (Cervical cancer)	0.5 × 2 7	<i>B. fragilis</i>	Poor	Unchanged	Poor	None
6	36	Bartholin's abscess	0.5 × 2 7	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	Good	None

meta.: metastasis

Table 4. Laboratory findings before and after meropenem in women with gynecological infections disease

Case No.		Body temp. (°C)	WBC (/mm ³)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S. creatinine (mg/dl)	U. protein
1	B	38.4	24,000	258	17.0	NT	18	21	259	13	0.7	NT
	A	38.8	20,500	233	18.6	NT	19	21	288	11	0.7	NT
2	B	39.1	17,200	367	11.5	60	16	13	139	8	0.8	NT
	A	36.8	7,700	390	2.2	28	19	23	NT	12	0.8	NT
3	B	37.8	13,400	386	9.1	45	27	16	NT	8	0.5	(-)
	A	37.5	6,700	422	2.6	37	12	12	NT	12	0.5	NT
4	B	38.1	14,100	402	4.7	NT	16	11	113	15	0.7	(-)
	A	36.8	5,900	376	0.6	NT	15	11	125	11	0.7	(-)
5	B	36.8	8,900	381	10.3	NT	18	11	102	11	0.7	(-)
	A	36.9	7,900	369	6.9	NT	20	16	120	14	0.6	(-)
6	B	36.2	7,500	420	5.7	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	36.2	4,600	384	0.1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

B: before treatment A: after treatment NT: not tested

与を受けるも軽快せず、4月29日当科紹介となる。入院時、下腹部痛著明であるが、内診上腫瘤等は触知されなかった。経陰超音波検査上でもはっきりした腫瘤は同定されなかったが、ダグラス窩に液体の貯留が認められた。腹部臓器についての検査上、他に異常は認められず、ダグラス窩穿刺にて膿液が吸引できることから、骨盤腹膜炎と診断され、4月29日より本剤0.5g 1日2回の投与を開始した。下腹痛および圧痛は6日間の投与で改善した。最終的に8日間の投与で臨床検査値は、白血球が17200から7700/mm³に、CRPが11.5から2.2mg/dlに、1時間血沈値が60から28mmに改善した。細菌学的検査では、投与前の膿液から菌の発育を認めず、投与後には膿液が消失したことにより、検体採取不能であった。臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には判定不能と判定した。

症例3 36歳 子宮内膜炎

平成2年4月11日妊娠にて当科初診するもその後、5月14日稽留流産の診断にて5月15日子宮内容除去術施行し、5月15日退院。5月18日下腹痛にて来院、内診上子宮体部に圧痛を認め、臨床検査上も炎症所見を認めることから、子宮内膜炎の診断にて入院となる。5月18日より本剤0.5g 1日2回の投与を開始した。子宮体部の圧痛は投与4日後に消失した。最終的に7日間の投与で臨床検査値は、白血球が13400から6700/

mm³に、CRPが9.1から2.6mg/dlに、1時間血沈値が45から37mmに改善した。細菌学的検査にて投与前に *Enterobacter cloacae* が検出されたが、投与後には細菌学的検査は施行されなかった。7日間の投与で、臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には判定不能と判定した。

症例5 43歳 放射線後創部感染

平成2年8月14日、子宮頸癌Ⅱの診断にて開腹するも、PT₃にて試験開腹に終わる。術後より放射線療法開始するも、10月4日頃より臍下部の創部に咳開および化膿創が認められ、cefpodoxime proxetil 1.0g 1日2回内服するも改善は認められなかった。発熱および創部の発赤、圧痛著明のため10月27日より本剤0.5g 1日2回の投与で開始した。7日間投与するも、発熱および創部の発赤、圧痛等の症状の改善は認められなかった。臨床検査値は白血球8900から7900/mm³、CRP10.3から6.9mg/dlと著明改善を認めなかった。7日間の投与にて臨床経過および臨床検査値から無効と判定した。細菌学的検査にても投与前後に *B. fragilis* が認められ、無効と判定した。

症例6 36歳 バルトリン腺膿瘍

平成2年10月25日、外陰部疼痛および腫脹感を主訴にて来院。発熱およびバルトリン腺の腫脹、内容液が膿液であることからバルトリン腺膿瘍の診断にて入院。

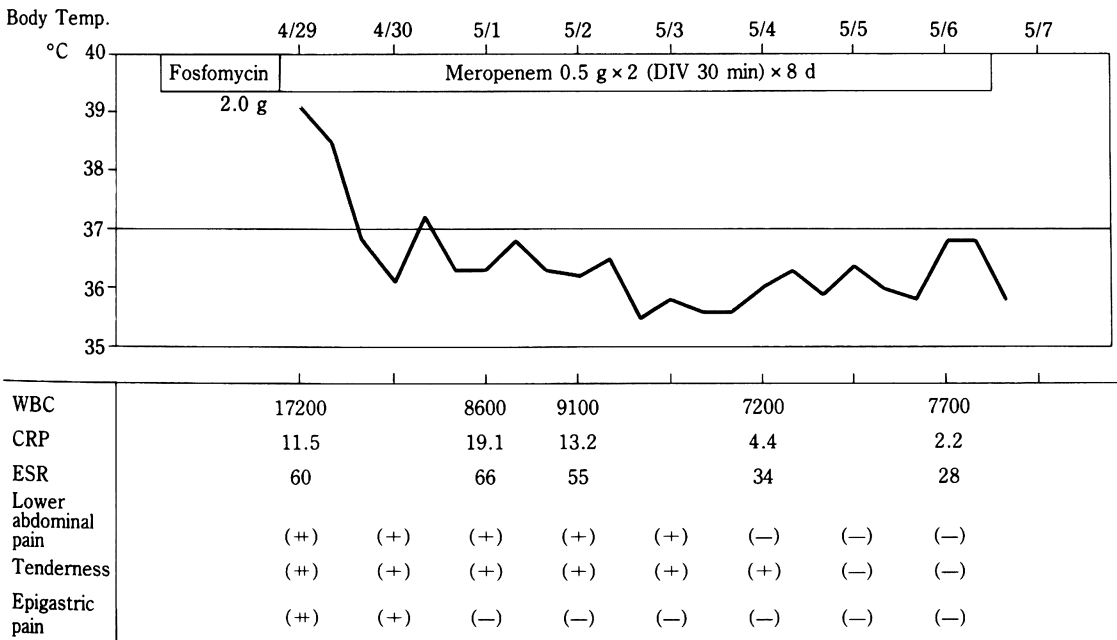


Fig. 4. Case 2. (26 y) Pelvic peritonitis.

入院後、切開、排膿するも発熱があることから、本剤0.5g 1日2回投与開始する。投与4日にて外陰部痛消失した。最終的に7日間の投与で、臨床検査値は、白血球が7500から4600/mm³に、CRPが5.7から0.1mg/dlに改善した。細菌学的検索にて投与前に*E.coli*が検出されたが、投与後の検索では検出されなかった。臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には消失と判定した。

Ⅲ. 副作用

本剤投与によると考えられる随伴症状、臨床検査値の異常変動は、基礎的検討を行った10例、臨床的検討を行った6例ともに認められなかった。

Ⅳ. 考察

産婦人科領域感染症の起炎菌は、嫌気性菌の占める割合が高く、また好気性菌と嫌気性菌との混合感染も多いことが認められている¹⁰⁾。

本剤は、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*を含むグラム陽性菌から、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトルを有している。

そこで、今回、我々は本剤の女性性器組織および骨盤死腔液への移行性と、産婦人科領域感染症への臨床効果の検討を行った。

血漿中、各女性性器内および骨盤死腔液中のMEPM最高濃度は、それぞれ31.4μg/ml, 1.7μg/g~8.5μg/g, 6.64μg/mlであり、本剤の抗菌力を考えるとかなり良好な効果が期待できると思われる。

臨床効果では、6例中放射線療法後創部感染の1例が無効、2例が判定不能であったが、3例に有効であった。無効例は重篤な基礎疾患を有しており、対象として不適当な症例であったかもしれない。

本剤によると推定される随伴症状、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の成績から、感染病巣(子宮、子宮附属組織)への移行性が良好であり、産婦人科領域感染症に対して本剤は有用であると考えられる。

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) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987
- 3) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 4) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 5) Jones R N, Gardiner R V: Stability of SM-7338 a new carbapenem in mediums recommended for the susceptibility testing of anaerobic bacteria and gonococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12: 271~273, 1989
- 6) Ueno K, Watanabe K, Katoh K, Muto Y, Bando K: *In vitro* and *in vivo* activity of SM-7338, a new carbapenem against anaerobic bacteria. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 232, 1989
- 7) Yang Y, Wu P, Livermore D M: Biochemical characterization of a β -lactamase that hydrolyze penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 755~758, 1990
- 8) Wu P J, Livermore D M: Response of chemostat cultures of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems and other beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 25: 891~902, 1990
- 9) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T: The pharmacokinetics and safety of SM-7338, a new carbapenem, evaluated in healthy volunteers. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 235, 1989
- 10) 出口浩一: 腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性. *Jap J Antibiotics* 31: 183~190, 1978

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Hiromasa Hori, Tsuguo Uemura, Hiroshi Ishikawa, Tomoko Echigoya, Mario Ikeda
and Hiroshi Minaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University, School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Pharmacokinetic and clinical studies were performed with meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic.

1. The concentration of MEPM was examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after administration of a 0.5 g dose. Peak serum concentrations in the cubital vein and uterine artery were 18.9 and 18.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, while the genital tissue concentration was 1.7~8.5 $\mu\text{g}/\text{g}$. The peak level of retroperitoneal fluid was 6.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

2. MEPM was administered to 6 patients. Clinical response was good in 3, poor in 1 and unknown in 2 cases. The principal causative organisms were *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli*, and the bacteriological response was evaluated as eradicated in 1 strain and unchanged in 1 strain. No side effects or abnormal laboratory findings due to MEPM were observed. Based on our findings, we consider MEPM is a useful drug in obstetric and gynecological infections.