

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

八神喜昭・花田征治・生田克夫・万歳 稔
名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室*

堀 悟・保科眞二・樋口和宏
名鉄病院産婦人科

山田幸生・大嶋 勉・藤田宏之
一宮市立市民病院産婦人科

田中正司
明陽会成田記念病院産婦人科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質meropenemの産婦人科領域における有用性を評価するため、基礎的、臨床的検討を行った。単純子宮全摘出術施行症例3例および広汎子宮全摘出術施行症例2例に本剤0.5gを30分間で点滴静注した時の各性器組織内濃度および骨盤死腔浸出液移行濃度を測定した。その結果各組織への移行性は、子宮動脈血漿中濃度比で13.3%~35.6%と良好であった。骨盤死腔液中への移行性は、投与終了後0.5~2時間後に5 μ g/ml以上のピーク濃度を示し、6時間後もほぼ2 μ g/ml以上の濃度が維持されていた。

臨床効果については、産褥子宮内感染3例、子宮内膜炎3例、卵管留膿症、骨盤腹膜炎、バルトリン腺膿瘍の各1例、計9例の産婦人科感染症に使用し、全例有効以上と、極めて高い有効性が認められた。細菌学的効果では8例中6例で消失を認め、分離菌12株のうち*Staphylococcus epidermidis*、*Bacteroides thetaiotaomicron*各1株が不明であった他は全て消失した。副作用は1例も認められず、また、臨床検査値の異常変動は1例にGOT、GPT、 γ -GTP、ALP、LAPの上昇が認められたが、一過性で投与を中止するほどのものではなく、安全性も高いと考えられた。

以上の結果からmeropenemは産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

Key words: 産婦人科領域感染症, 組織移行, Meropenem

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社にて開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。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幅広い抗菌スペクトルを有し、各種細菌に対して極めて強い抗菌活性を示した。特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しimipenemよりも強い抗菌活性を示している^{1,2)}。また*Xanthomonas maltophilia*により産生される β -lactamase(L-1)を除く各種 β -lactamaseに極めて安定である²⁾。また、1位にmethyl基を有し、こ

れにより腎dehydropeptidase I (DHP-I)に対する安定性が改善したとされ³⁾、DHP-I阻害剤を併用しなくても尿中に約60%が未変化体として回収されることが知られている⁴⁾。今回我々は産婦人科領域における感染症に対する臨床応用を目的として、MEPMの基礎的検討を行うとともに臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 方法

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

1) 血漿中および骨盤内性器組織移行濃度の測定

平成2年6月から平成2年10月までに子宮筋腫のため単純子宮全摘出術を実施した患者で治験参加の同意が得られ、術前検査により、腎臓、肝臓等に異常を認めない3例を対象とした。

年齢は39～46歳(平均43歳)、体重は51.5～56.0kg(平均53.6kg)であった。投与方法は、手術開始前にMEPM 0.5gを100mlの注射用蒸留水に溶解し、患者の肘静脈内に30分間かけて投与した。手術時、子宮動脈の結紮直前に子宮動脈血を採取し、同時に肘静脈血を採取した。血液検体は、採血後直ちに血漿を分離し、測定までの間-80℃に凍結保存した。また摘出した臓器の卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部から、それぞれ約1gの組織片を採取し、生理食塩水で洗浄して血液成分を除去したのち、測定までの間-80℃で凍結保存した。血漿中ならびに各臓器組織内のMEPMの濃度は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするBioassay法により測定した。

2) 血漿中および骨盤死腔液移行濃度の測定

平成2年6月に広汎子宮全摘出術を実施した患者で治験参加の同意が得られた2例を対象とした。年齢は65歳、58歳、体重は57.0kg、62.0kgであった。手術時に、骨盤腔内の腹膜外腔に設置したT-チューブドレーンの先端を陰断端部を経て腔外に誘導し、骨盤死腔液を持続的に除去するため、持続吸引装置に接続した。手術終了後、生理食塩水100mlに溶解したMEPM 0.5gを30分間かけて、肘静脈内に投与した。注入終了直後に反対側肘静脈から静脈血を採取し、その後は注入終了後1/2, 1, 2, 4, 6, 8時間に経時的に肘静脈血と、ドレーン部から骨盤死腔液を採取した。検体は採取後直ちに遠心分離し、血漿あるいは死腔液上清を測定までの間、-80℃に凍結保存した。各検体中のMEPM濃度は上記のBioassay法で測定した。

2. 成績

1) 血漿中および骨盤内性器組織濃度

MEPM 0.5gを肘静脈内に投与した場合の各臓器組織内濃度をTable 1に示した。MEPMの静脈内投与終了から両側子宮動脈結紮までの経過時間は0～5分であった。結紮直前の子宮動脈血漿中のMEPM濃度(Mean±SD)は18.7±5.5 μg/mlであった。また、各臓器組織内の濃度(Mean±SD)は卵管4.50±3.21 μg/g、卵巣2.48±2.16 μg/g、子宮内膜2.72±1.39 μg/g、体部筋層5.10±3.38 μg/g、子宮頸部6.65±3.44 μg/g、子宮腔部4.50±2.25 μg/gであり、対子宮動脈血漿濃度比は35.6%(子宮頸部)～13.3%(卵巣)と良好な組織移行性が認められた。

2) 血漿中および骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘出術施行の2例に対して、MEPM 0.5gを肘静脈内に投与したのち、経時的に採取した肘静脈血と、骨盤死腔液中のMEPMの濃度測定結果をTable 2, Fig. 1に示した。

肘静脈血漿中のMEPM濃度は、投与終了直後にそれぞれ34.7 μg/ml, 15.4 μg/mlと高い値を示したのち、時間の経過とともに低下し、6時間後の値はそれぞれ0.32 μg/ml, 0.20 μg/mlであった。

骨盤死腔液中のMEPM濃度は、1例は1/2時間後に最高濃度8.04 μg/ml, もう1例は2時間後に最高濃度5.57 μg/mlを示したのち、その後ゆるやかな低下を示したが、6時間後でもそれぞれ3.31 μg/ml, 1.94 μg/mlの濃度が維持されており、良好な移行性が認められた。

II. 臨床的検討

1. 投与対象と投与方法

平成2年6月から平成3年1月までに当科および関連3機関を受診し、治験参加の同意が得られた婦人科領域感染症患者9例に、MEPMを投与し、その臨床的有効性と安全性について検討した。対象症例は、産褥子宮

Table 1. Levels of meropenem in antecubital venous plasma and tissue of female internal genital organs after intravenous administration of 0.5 g meropenem

Case No.	Age (y)	Body weight (kg)	Time* (min)	Uterine artery (μg/ml)	Antecubital vein (μg/ml)	Oviduct (μg/g)	Ovary (μg/g)	Endometrium (μg/g)	Myometrium (μg/g)	Uterine cervix (μg/g)	Portio vaginalis (μg/g)
1	46	56.0	0	13.3	15.8	6.45	4.00	3.80	7.10	9.00	5.85
2	39	51.5	2	24.2	18.8	0.80	0.95	1.15	1.20	2.70	1.90
3	44	53.2	5	18.5	20.1	6.25	—	3.20	7.00	8.25	5.75
Mean±SD	43±3.6	53.6±2.3	2.3±2.5	18.7±5.5	18.2±2.2	4.50±3.21	2.48±2.16	2.72±1.39	5.10±3.38	6.65±3.44	4.50±2.25

* Time elapsed for ligation of uterine arteries after 0.5 h intravenous drip infusion of 0.5 g.

内感染3例, 子宮内膜炎3例, 卵管留膿症1例, 骨盤腹膜炎1例, パルトリン腺膿瘍1例の計9例であった。

投与方法はMEPM 0.5~1.0gを100mlの生理食塩水に溶解し, 朝夕2回, 約30分間の注入速度で点滴静注した。臨床効果判定は, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で, 細菌学的効果は, 消失, 減少, 菌交代, 不変, 不明の5段階で評価した。

2. 成績

婦人科領域感染症9例にMEPMを投与した治療成績をTable 3に示した。投与期間は4~10日間(平均6.7

日間), 総投与量は4~14g(平均6.8g)であった。臨床成績は, 著効3例, 有効6例で全例有効以上と極めて優れた成績が得られた。

細菌学的効果は, 9例中8例で細菌が検出され, 6例で消失(Case 1, 2, 3, 4, 5, 9)した。*Corynebacterium* sp., coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus epidermidis*の3菌混合感染の1例では菌交代がみられ, 交代菌として*Enterococcus avium*, glucose non-fermenting gram-negative rodが出現した(Case 6)。尚, *S. epidermidis*, *Bacteroides thetaiotaomi-*

Table 2. Levels of meropenem in antecubital venous plasma and pelvic retroperitoneal fluid after intravenous administration of 0.5 g meropenem

Case No.	Age (y)	Body weight (kg)	Materials	Time(h)						
				Levels of meropenem ($\mu\text{g/ml}$)						
				0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0
1	65	57.0	Plasma	34.7	13.3	7.49	3.53	1.14	0.32	NT
			Exudate	3.37	8.04	7.62	7.37	4.08	3.31	NT
2	58	62.0	Plasma	15.4	11.7	7.63	2.48	0.69	0.20	NT
			Exudate	0.14	2.73	5.27	5.57	4.56	1.94	0.82

NT: not tested

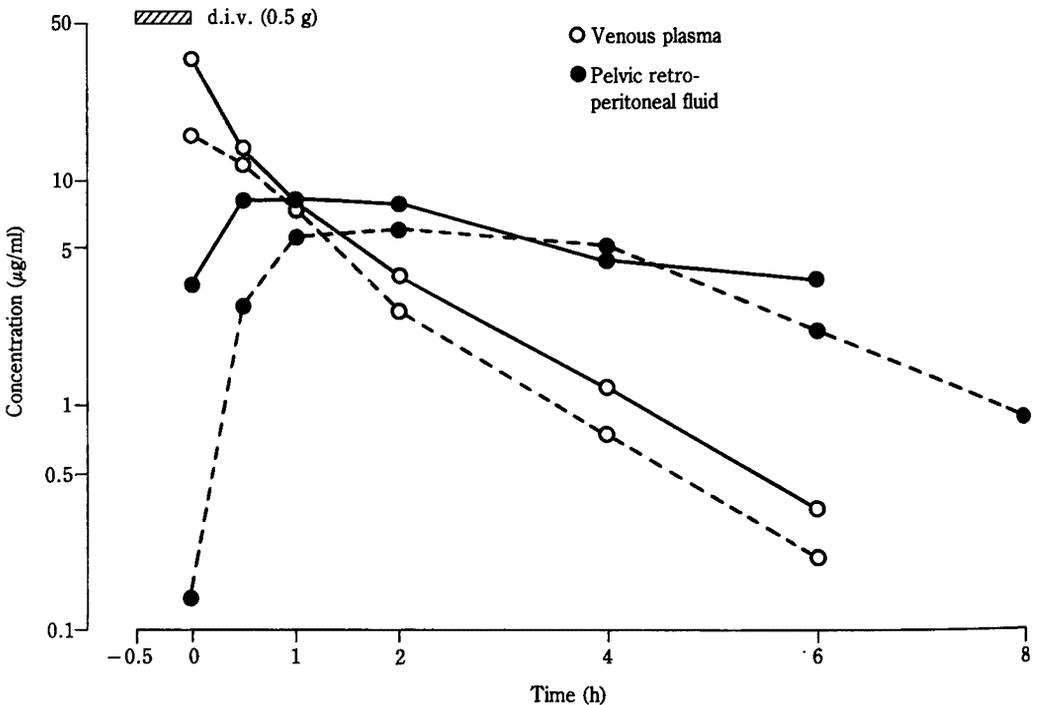


Fig. 1. Concentration of meropenem in venous plasma and pelvic retro-peritoneal fluid.

*cron*の2菌混合感染の1例(Case 7)は、投与後細菌検査が実施できず細菌学的効果は不明であった。

本剤投与による副作用は1例も認められなかった。臨床検査値異常としては、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、LAPの上昇(Case 3)が1例に認められたが、投与の終了とともに速やかに正常化した(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

MEPM 0.5gを点滴静脈内投与した場合、投与終了直後の各臓器内濃度は、平均6.65 μ g/g(子宮頸部)～2.48 μ g/g(卵巣)を示し(Table 1)、対子宮動脈血漿濃度比は35.6%(子宮頸部)～13.3%(卵巣)と骨盤内性器組織内への移行は速やかで良好であることが確認された。さらに、骨盤死腔液中への移行も速やかで、その後は長時間にわたって高い濃度が維持されることが明らかとなった(Fig. 1)。本剤の各種細菌に対するMICは極めて低く、MIC₈₀でみるとメチシリン耐性*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*、*X. maltophilia*を

除く大部分の細菌で1.56 μ g/ml以下の結果が得られており³⁾、上記移行濃度の測定結果から臨床症例での有効性が示唆された。

そこで、産婦人科領域感染症9例に対して本剤による治療を行い、臨床的有効性と安全性について検討したところ、全例で有効以上という優れた臨床成績が得られた。また、細菌が検出された8例のうち6例で菌の消失を認め、また検出された計12株のうち10株が消失したことから細菌学的にも本剤の抗菌力を裏付けるものであった。また、副作用は1例も認められなかった。臨床検査値では肝酵素の軽度の上昇が1例に認められたが、治療を中止するほどのものではなく、投与終了とともに正常化した。

以上の結果から、MEPMは産婦人科領域の感染症に対して極めて優れた臨床有効性が認められると共に、安全性が高い薬剤であると考えられ、本剤の高い有用性が示唆された。

Table 3. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (MIC* μ g/ml)	Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect on bacteria	Clinical efficacy	Side-effects	Remarks
1	25	Puerperal endometritis	None	<i>S. aureus</i>	0.5 \times 2	7	7	Eradicated	Excellent	None	
2	32	Puerperal endometritis	None	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	0.5 \times 2	4	4	Eradicated	Excellent	None	
3	29	Puerperal endometritis	Uterine myoma	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.10)	0.5 \times 2 1.0 \times 2	4 5	14	Eradicated	Good	None	S-GOT \uparrow S-GPT \uparrow ALP \uparrow γ -GTP \uparrow LAP \uparrow
4	43	Endometritis	None	<i>S. epidermidis</i> (0.39) <i>E. faecalis</i> (1.56)	0.5 \times 2	4	4	Eradicated	Good	None	
5	69	Endometritis	Myometritis	<i>E. coli</i> (0.05)	0.5 \times 2	8	7.5	Eradicated	Good	None	
6	38	Endometritis	Endometriosis	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.05) CNS (0.20) <i>S. epidermidis</i> (0.10)	0.5 \times 2	9	9	Replaced	Good	None	
7	43	Pyosalpinx	None	<i>S. epidermidis</i> (3.13) <i>B. thetaiotaomicron</i> (0.39)	0.5 \times 2	5	5	Unknown	Good	None	
8	34	Pelvic peritonitis	Endometriosis	(-)	0.5 \times 2	10	6.5	Unknown	Excellent	None	
9	62	Bartholin's abscess	None	<i>S. agalactiae</i> (\leq 0.025)	0.5 \times 2	4	4	Eradicated	Good	None	

CNS: coagulase-negative staphylococci * MIC: 10⁶ cells/ml

Table 4. Laboratory findings before and after administration of meropenem

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	γ -GTP (IU)	LAP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cre (mg/dl)	CRP
1	B	511	15.3	45.9	22600	20	11	277	6	/	12	0.6	2+
	A	462	13.6	41.4	7400	11	10	220	/	/	10	0.5	-
2	B	436	12.8	38.6	21700	35	22	104	24	20	4	0.9	7.3
	A	406	11.6	34.6	5800	17	15	92	20	48	7	0.8	1.9
3	B	382	11.7	34.5	11500	/	/	/	/	/	/	/	4.5
	D	352	10.9	31.9	12900	52	160	568	145	178	8	0.9	4.3
	A	389	11.9	34.9	7900	25	33	411	79	116	10	0.8	<0.3
4	B	469	12.8	38.6	13300	16	6	130	/	/	13	0.9	3.5
	A	449	12.2	36.3	6400	14	10	114	14	43	16	0.9	2.9
5	B	386	11.2	33.3	6700	14	5	190	14	35	18	0.8	10.8
	A	386	11.1	33.8	2700	15	7	146	12	31	12	0.7	0.5
6	B	409	13.6	39.7	15600	7	2	138	/	/	13.7	0.6	6+
	A	390	12.5	37.9	7800	14	3	119	/	/	8.9	0.5	-
7	B	373	10.4	37.7	13800	16	15	278	/	/	12.3	0.5	14.0
	A	347	9.3	30.4	8400	28	32	226	22	/	8.1	0.5	0.7
8	B	418	14.0	40.5	18400	23	43	220	143	/	9	0.8	18.5
	A	400	12.7	37.5	8600	19	19	170	82	/	9	0.8	1.3
9	B	478	12.5	38.6	8300	12	12	209	20	/	16	0.6	2+
	A	454	11.8	37.2	5000	12	10	170	17	/	15	0.4	\pm

B: before, A: after, D: during

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) 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
- 3) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990
- 4) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN OBSTETRICS
AND GYNECOLOGYYoshiaki Yagami, Seiji Hanada, Katsuo Ikuta and
Minoru ManzaiDepartment of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Satoshi Hori, Shinji Hoshina and Kazuhiro Higuchi

Department of Obstetrics and Gynecology,
Meitetsu Hospital

Kosei Yamada, Tsutomu Ohshima and Hiroyuki Fujita

Department of Obstetrics and Gynecology,
Ichinomiya City Hospital

Syoji Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology,
Narita Memorial Hospital

We conducted basic and clinical studies on a new carbapenem antibiotic, meropenem (MEPM), to investigate the clinical application of the drug in obstetric and gynecological infections.

MEPM was administered by 0.5 h intravenous drip of 0.5 g in three cases of simple total hysterectomy and in two of radical hysterectomy. The concentration of the drug in various tissues of the genital organs and penetration of the drug into the pelvic retroperitoneal space exudate were then measured. The results showed favorable penetration to various genital tissues, and its concentration in those tissues corresponded to 13~36% of uterine arterial plasma values. The concentration in the pelvic retroperitoneal space exudate peaked at more than 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 0.5~2 h after the completion of the drip, maintaining a level of more than about 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 h after administration.

MEPM was given to the following nine patients: puerperal endometritis (3), endometritis (3), pyosalpinx (1), pelvic peritonitis (1) and Bartholin's abscess (1). It proved effective in all cases.

No adverse reactions were observed. As abnormal laboratory test values, transient increases in GOT, GPT, γ -GTP, ALP and LAP were observed, but were so mild that withdrawal of the drug was not required.

Our results suggest that this drug is useful in the treatment of gynecological infections.