

産婦人科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

平林光司・岡田悦子

国立福山病院産婦人科*

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤であるmeropenemについて、骨盤死腔液への移行性及び産婦人科領域感染症における臨床効果と安全性を検討した。

広汎性子宮全摘例4例に術後本剤0.5gを30分かけて点滴静注し、経時的に血漿中濃度及び骨盤死腔液濃度を測定した。血漿中濃度は点滴終了時に $19.6\mu\text{g/ml}$ を示し、以後減少した。骨盤死腔液濃度は点滴終了時の $4.33\mu\text{g/ml}$ から1時間後にピーク値 $9.28\mu\text{g/ml}$ に達し、以後ゆるやかに減少した。

臨床的検討は子宮内感染1例、骨盤腹膜炎1例、子宮内膜炎2例、子宮旁結合織炎2例、腹壁膿瘍1例、リンパ囊腫化膿症1例、合計8例を対象に、本剤1回500mgを1日2回、5～8日間点滴静注した。臨床効果は有効5例、無効1例、判定不能2例で、有効率83.3% (5例/6例)であった。細菌学的には6例より6菌種6株が分離され、そのうち3株が除菌された。本剤に起因すると思われる自他覚的副作用および臨床検査値への影響は認められなかった。

Key words : Meropenem, 産婦人科感染症, 死腔液移行

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社で合成された新しいカルバペネム系抗生剤である。本剤はカルバペネム骨格の1β位にメチル基を、2位にプロリン側鎖を導入し、腎デヒドロペプチダーゼⅠに対する安定性、腎毒性の低減、抗菌力の向上を図った化合物である¹⁾。抗菌力の特徴はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、大腸菌、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌ではイミペネム (IPM) に優る抗菌力を示すとされている²⁾。

今回、われわれは平成2年4月から平成2年12月の間に当院に受診し、試験参加の同意が得られた入院患者を対象に、MEPMの骨盤死腔液への移行性と産婦人科領域感染症に対する臨床効果について検討したのでその結果を報告する。

骨盤死腔液への移行性については、広汎性子宮全摘術を施行した4例を対象に行った。術後、本剤500mgを生理食塩液100mlに溶解し30分かけて点滴静注した後、6時間にわたり経時的に末梢静脈血および骨盤死腔液を採取した。採血は肘静脈より、死腔液は両側腸骨窩の死腔に設置したドレーンより採取し、遠沈後血漿および上清を測定までの間、凍結保存した。測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするペーパーディスク法により三菱油化ビーシーエル(株)にて行った。検出限

界は死腔液、血漿いずれも $0.06\mu\text{g/ml}$ である。

4例の血漿中濃度とその平均値の推移をTable 1, Fig. 1に示した。平均血漿中濃度は点滴終了時 $19.6 \pm 8.6\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD)を示し以後減少し6時間後には $0.43 \pm 0.36\mu\text{g/ml}$ となった。死腔液濃度は点滴終了時の $4.33 \pm 4.03\mu\text{g/ml}$ から1時間後 $9.28 \pm 1.49\mu\text{g/ml}$ まで上昇し、以後ゆるやかに減少し、6時間後に $1.32 \pm 1.20\mu\text{g/ml}$ を示した。死腔液濃度は血漿中濃度と30分後に交叉し、以後血漿中濃度を上回る濃度で推移した。

臨床的検討は子宮内感染1例、骨盤腹膜炎1例、子宮内膜炎2例、子宮旁結合織炎2例、腹壁膿瘍1例、リンパ囊腫化膿症1例の計8例の産婦人科領域感染症を対象に実施した (Table 2)。MEPMは1回500mg、1日2回、5～8日間点滴静注した。

臨床効果の判定は臨床症状、検査所見の推移から、主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を「著効」、主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を「有効」、主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合を「無効」とした。投与症例8例のうち、試験開始後真菌感染症が判明した1例 (No. 7) と極めて重篤な疾患 (Krukenberg tumor) を合併していた1例 (No. 8)

*〒720 福山市沖野上町4-14-17

の2例を除く6例について有効性を判定した。子宮内感染1例、子宮内膜炎2例、子宮旁結合織炎2例では有効、腹壁膿瘍1例では無効で、有効率83.3%であった。次に子宮内膜炎、子宮旁結合織炎の各1例の臨床経過を呈示する。

症例2. 子宮内膜炎 20歳

下腹部痛、圧痛、不正出血より歩行困難を来し入院。本剤500mg×2回/日投与開始した。3日目に平熱化、下腹部痛の陰性化、5日目に白血球数とCRPの正常化、圧痛と分泌物の陰性化を認め有効と判定した。子宮内容物より*E. coli* (MEPMのMIC: 0.1 µg/ml) が分離さ

れ本剤投与後消失した。

症例4. 子宮旁結合織炎 61歳

子宮頸癌(Ⅱb期)のため広汎性子宮全摘術施行。術後14日目より発熱38℃、右鼠径部の腫脹および圧痛(++)を認め、本剤500mg×2回/日投与開始。3日目より発熱および圧痛の改善傾向を認め、9日目にすべての症状が消失し、有効と判定した。リンパ嚢胞穿刺液より*Citrobacter freundii*が分離されたが、投与後採取不能となり消失と判定した。

細菌学的には有効性判定6例全例で起炎菌が分離された。菌種別には*E. coli*, *Enterococcus faecium*, *C.*

Table 1. Concentrations of meropenem in plasma and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 500 mg (30 min d.i.)

Case No.	Plasma (µg/ml)						Retroperitoneal fluid (µg/ml)					
	0	0.5	1	2	4	6 h	0	0.5	1	2	4	6 h
1	31.1	10.5	4.09	1.78	0.22	0.07	7.01	14.2	11.0	5.31	1.60	0.69
2	13.7	7.86	4.77	1.86	0.58	0.20	8.48	11.1	8.39	6.04	2.19	1.59
3	12.4	9.59	4.95	3.62	1.71	0.87	1.52	7.12	8.45	7.35	0.58	0.12
4	21.1	10.8	—	4.28	1.51	0.58	0.29	4.06	—	5.83	3.92	2.88
Mean	19.6	9.69	4.60	2.89	1.01	0.43	4.33	9.12	9.28	6.13	2.07	1.32
±SD	8.6	1.32	0.45	1.26	0.72	0.36	4.03	4.45	1.49	0.87	1.40	1.20

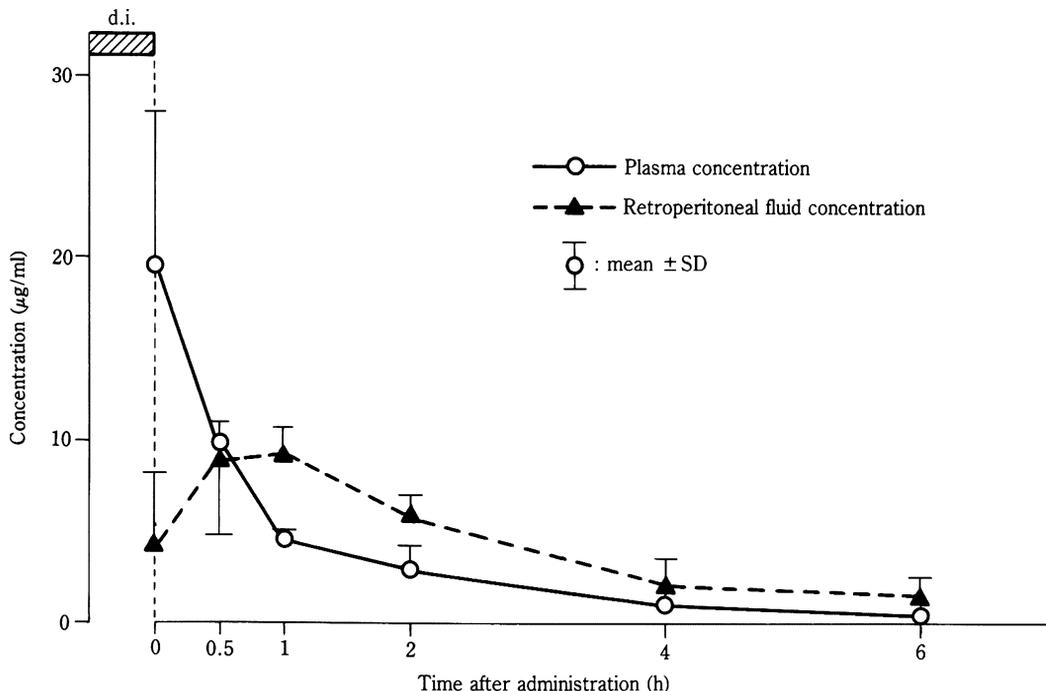


Fig. 1. Plasma and retroperitoneal fluid concentrations of meropenem after intravenous administration of 500 mg (30 min d.i.).

Table 2. Summary of cases treated with meropenem

Case No.	Age	Diagnosis Underlying disease	Isolated Organism MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Treatment		Effect		Side-effects
			Before	After	Dose/day (mg \times times)	Duration (days)	Bacteriological	Clinical	
1	30	Puerperal intrauterine infection	<i>S. epidermidis</i> (0.78)	<i>S. epidermidis</i>	500 \times 2	5	Unchanged	Good	(—)
		After cesarean section, hepatic cirrhosis							
2	20	Endometritis	<i>E. coli</i> (0.10)	(—)	500 \times 2	5	Disappeared	Good	(—)
		Endometriosis							
3	46	Endometritis	<i>E. faecium</i>	(—)	500 \times 2	5	Disappeared	Good	(—)
		(—)							
4	61	Parametritis	<i>C. freundii</i>	(—)	500 \times 2	8	Disappeared	Good	(—)
		Cervical cancer stage IIb							
5	58	Parametritis	CNS	CNS	500 \times 2	5	Decreased	Good	(—)
		Prolapse of uterus							
6	56	Abdominal abscess	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	500 \times 2	5	Unchanged	Poor	(—)
		Relapsed cervical cancer							
7	45	Suppurative lymphocele	<i>C. albicans</i>	(—)	500 \times 2	5	Unknown	Unknown	(—)
		Cervical cancer stage Ib							
8	34	Pelvic peritonitis			500 \times 2	7	Unknown	Unknown	(—)
		Krukenberg tumor							

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

freundii 各 1 株で消失, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株では存続し, 菌消失率 50% であった。

安全性に関しては本剤投与によると考えられる自覚的副作用及び臨床検査値の異常は認められなかった。

以上のように MEPM は骨盤死腔液移行性に優れ, 臨床効果の上でも判定可能例 6 例と少数であったが, 中等度以上の産婦人科感染症に 80% を超える有効率を示したことは, 本感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Sumita Y, Mitsuhashi S: *In vitro* activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908-916, 1989

MEROPENEM IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Koji Hirabayashi and Etsuko Okada

Department of Obstetrics and Gynecology,

Fukuyama National Hospital

4-14-17 Okinokamimachi, Fukuyama, Hiroshima 720 Japan

We performed basic and clinical studies on meropenem(MEPM), a newly developed carbapenem antibiotic, in the obstetric and gynecological fields, and obtained the following results.

1) The concentrations of MEPM in plasma and retroperitoneal fluid after drip infusion of 500 mg were examined. Maximum plasma level was 19.6 $\mu\text{g/ml}$ immediately after drip infusion and then gradually decreased. Retroperitoneal fluid level attained a peak of 9.28 $\mu\text{g/ml}$ in one hour and decreased very gradually.

2) In a clinical trial, MEPM was administered to 8 patients with obstetric and gynecological infections. The clinical efficacy was good in 5 cases, poor in 1 and unknown in 2, a total efficacy rate of 83.3%. Bacteriologically, 6 organisms were isolated from 6 patients and the eradication rate was 50%. Neither clinical side effects nor abnormal laboratory findings were observed.