

形成外科領域における meropenem の基礎的・臨床的検討

吉田 哲憲・藤岡 浩賢・大浦 武彦

北海道大学形成外科*

本 田 耕 一・関 堂 充

形成外科メモリアル病院

本 間 賢 一・村 住 昌 彦

市立札幌病院形成外科

大 岩 彰

旭川厚生病院形成外科

石 川 隆 夫

帯広厚生病院形成外科

山 本 有 平・鳴 海 栄 治

美唄労災病院形成外科

木 村 中・桑 原 広 昌

函館中央病院形成外科

巖 文 哉

釧路労災病院形成外科

(平成4年5月23日受付・平成4年6月16日受理)

カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の皮膚組織への移行性を検討するとともに、熱傷および褥瘡を中心とする形成外科領域の感染症に対する有効性と安全性を検討した。

1) MEPM 0.5 g または 1.0 g を点滴静注し、血清中および皮膚中濃度を測定した。血清中濃度は投与終了直後に最高値を示し、その後比較的速やかに減少した。熱傷患者における皮膚組織中濃度は投与後 30 分で最高値に達し、熱傷部および非熱傷部においてそれぞれ 9.28 $\mu\text{g/g}$ 、11.7 $\mu\text{g/g}$ でその後も持続した。非熱傷患者の皮膚中濃度も同様に高値で持続した。

2) 熱傷感染症、褥瘡感染症およびその他の感染症に MEPM を 1 回 0.5 g または 1 g 1 日 2 回点滴静注して臨床的検討を行った。14 例の熱傷感染症では 11 例が著効または有効であった。8 例の褥瘡感染症では 5 例が著効または有効で、その他の感染症 3 例はすべて有効であった。

3) 副作用は認められなかったが、軽度の γ -GTP の上昇が 1 例に認められた。

Key words: meropenem, 皮膚組織移行, 形成外科感染症, 臨床効果, 熱傷創感染

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で、基本骨格の 1 位にメチル基、2 位にプロリン基を導入したことで dehydropeptidase-I に対する安定性が向上し、同酵素の阻害剤あるいは腎毒性の軽減剤を用いない単剤¹⁾での使用が可能となった。また、本剤は広い抗菌スペクトラムとグラム陽性、

グラム陰性および嫌気性菌に対しきわめて強い抗菌力を示し、 β -lactamase に安定で本酵素産生株に対しても抗菌力を有する²⁾などの特徴を持つ。そこで、今回著者らは熱傷および褥瘡を主とした形成外科領域の感染症に本剤を使用して有効性と安全性を検討するとともにヒト皮膚への移行性を検討したので報告する。

* 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

I. 対象・方法

1. 臨床試験

平成2年12月から平成3年12月までに北海道大学および関連施設に入院した患者のうち治験参加の同意が得られた25例を対象とした。

症例の内訳は熱傷14例、褥瘡8例および術後創感染、化膿性リンパ管炎、皮下膿瘍各1例で、年齢は23歳から82歳までで、男性18例と女性7例であった。投与方法は1回0.5gまたは1.0gを生理食塩水100mlに溶解し、1日2回30分または60分かけて点滴静注した。投与期間は4日から14日間で、総投与量は4gから21gであった。

投与前後に創面よりスタンプ法などにより起炎菌の分離・同定を行い、またできる限り最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、imipenem (IPM) およびセフェム系薬剤と比較検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従って、接種菌量 10^6 CFU/mlにより測定した。

臨床効果判定は発熱、疼痛、分泌物、白血球数および起炎菌推移などが早期に著明な改善または消失が認められたものを著効、次第に改善または消失が認められたものを有効、やや改善が認められたものをやや有効、まったく改善が認められなかったものおよび悪化したものを無効としたが、症例の背景因子も考慮することとした。植皮手術を行った場合には植皮片の生着状態を考慮し、判定を行った。

細菌学的効果は起炎菌の消長をみて消失、減少、不変、菌交代の4段階判定および判定不能とした。

安全性については、本剤投与中の臨床症状を詳細に観察するとともに、投与前後に臨床検査を行い本剤の影響について検討した。

2. 皮膚組織への移行

平成3年3月から平成3年12月までに北海道大学および関連施設に入院した患者で治験参加の同意を得られた6例を対象とした。非熱傷患者3例の皮膚と熱傷患者3例においては植皮手術に際し、除去する熱傷組織および採皮部の非熱傷全層皮膚を検討の対象とした。

MEPM 0.5gまたは1.0gを30分または60分かけて点滴静注した。投与前、投与終了直後(0分)、30分、60分、90分および120分において約5mlの採血を行った。血液は3,000 rpm, 5分間遠心分離を行い、血清をただちに -80°C で凍結保存した。同時に皮膚組織の採取を行い、付着した血液をガーゼで軽く拭き取った後、ただちに -80°C で凍結保存した。

血清中および組織中のMEPM濃度測定は*Escheri-*

chia coli NIHJを検定菌とするペーパーディスク法により行った。組織は重量測定を行った後、細切して4倍量の0.05 M 3-N-morpholinopropanesulfonic acid buffer (pH 7.0)を添加し、氷温下でpolytron homogenizerにより均一化した後、 4°C , 3,000 rpm, 15分間遠心分離して得られた上清を検体とした。

II. 結果

1. 臨床試験

Table 1に示したとおり25例について検討した。熱傷14例の内訳はII度熱傷5例、II度とIII度の混在した熱傷7例、III度熱傷1例、電撃により深部に達する熱傷1例であった。褥瘡8例はすべて脊髄損傷に起因するもので、再発を繰り返した症例が多数を占めた。その他の感染症として基底細胞癌手術後の創感染1例、皮下膿瘍1例、化膿性リンパ管炎1例であった。

熱傷では著効7例、有効4例、やや有効3例で、有効以上は11例(有効率78.6%)であった。褥瘡8例においては著効3例、有効2例、やや有効2例、無効1例で、有効以上は5例(有効率62.5%)であった。術後創感染症、化膿性リンパ管炎、皮下膿瘍はすべて有効であった。全体では著効10例、有効9例、やや有効5例、無効1例で、有効以上は19例(有効率76.0%)であった(Table 2)。

細菌学的効果は20例中9例が消失、2例が減少、3例が菌交代、6例が不変であった。起炎菌は*Staphylococcus aureus* 2株が消失、2株が減少、1株が不変、1株が菌交代、このうちのMethicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 3株は1株消失、1株減少、1株不変であった。その他*Staphylococcus epidermidis* 2株が消失、1株が不変、*Staphylococcus agalactiae* 1株が消失、1株が菌交代、*Streptococcus* B group 1株が消失、Coagulase (-) *Staphylococcus* 1株が不変、*Enterococcus faecalis* 1株が消失、1株が菌交代、*Enterococcus faecium* 1株が不変という結果であった。グラム陰性桿菌(GNR)では*E. coli* 1株が菌交代、*Pseudomonas aeruginosa* 5株が消失、3株が不変、*Pseudomonas putida* 1株が不変であった。全体では26株中12株が消失、2株が減少、7株が不変、4株が菌交代で、消失率は61.5%(26株中16株)であった(Table 3)。MICを測定した17例の起炎菌についてはTable 4に一覧した。

副作用は認められなかった。臨床検査の結果(Table 5)では、1例(症例11)で γ -GTPの軽度上昇が認められた。

MEPEが有効であった症例を示す。

Table 1-1. Clinical results of meropenem treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects & Remarks
				Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	24	M	SDB & DDB (20%)	0.5 × 2	10	10	<i>E. coli</i> (##) <i>S. aureus</i> (##) → <i>P. aeruginosa</i> (##)	replaced	excellent	—
2	51	M	SDB & DDB (7%)	0.5 × 2	8	7	<i>S. agalactiae</i> (##) → <i>S. aureus</i> (##)	replaced	fair	—
3	57	F	SDB & DDB (3%)	0.5 × 2	8	7	<i>S. epidermidis</i> (+)	eradicated	excellent	—
4	53	F	SDB & DDB (9%)	0.5 × 2	8	7	ND	unknown	good	—
5	67	F	SDB & DDB (15%)	1.0 × 2	10	20	NF	unknown	excellent	—
6	82	M	DB (3%) (D. M.)	0.5 × 2	10	10	ND	unknown	fair	—
7	58	M	SDB, DDB & DB (14%)	0.5 × 2	14	13.5	<i>P. aeruginosa</i> (##)	eradicated	excellent	—
8	42	M	SDB, DDB & DB (25%)	0.5 × 2	14	14	<i>S. aureus</i> (##)	eradicated	excellent	—
9	54	F	SDB, DDB & DB (9%)	0.5 × 2	7	6.5	<i>S. agalactiae</i> (##), <i>E. faecalis</i> (+)	eradicated	excellent	—
10	38	M	SDB, DDB & DB (10%)	0.5 × 2	4	4	<i>P. aeruginosa</i> (+)	eradicated	good	—
11	26	F	DDB & DB (35%) Airway burns	0.5 × 2	8	8	<i>P. putida</i> (##) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (##)	unchanged	fair	γ-GTP ↑
12	80	F	SDB, DDB & DB (30%)	1.0 × 2	8	16	<i>P. aeruginosa</i> (##)	unchanged	good	—
13	64	M	DDB & DB (15%)	1.0 × 2	11	21	<i>E. faecalis</i> (##) → <i>P. aeruginosa</i> (##)	replaced	excellent	—

SDB: superficial dermal burn, DDB: deep dermal burn, DB: deep burn, ND: not detected, NF: normal flora.

Table 1-2. Clinical results of meropenem treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects & Remarks
				Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
14	23	M	Electric burn	0.5 × 2	10	10	<i>S. epidermidis</i> (+)	eradicated	good	—
15	69	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	9	9	<i>S. epidermidis</i> (+), <i>E. faecium</i> (++)	unchanged	fair	—
16	62	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	12	11	<i>P. aeruginosa</i> (##)	unchanged	fair	—
17	71	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	7	7	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+)	decreased	good	—
18	62	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	7	7	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+)	unchanged	poor	—
19	65	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	7	7	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+)	eradicated	excellent	—
20	61	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	8	8	<i>P. aeruginosa</i> (##), <i>Streptococcus</i> B group (##)	eradicated	excellent	—
21	75	M	Decubitus (Spinal injury)	1.0 × 2	8	8	<i>P. aeruginosa</i> (+)	eradicated	excellent	—
22	43	M	Decubitus (Spinal injury)	0.5 × 2	7	6.5	<i>P. aeruginosa</i> (##)	eradicated	good	—
23	54	M	Post-operative infection (Basal cell cancer)	0.5 × 2	11	11	<i>P. aeruginosa</i> (##)	unchanged	good	—
24	68	M	Subcutaneous abscess (Histiocytomatosis)	0.5 × 2	8	8	<i>S. aureus</i>	decreased	good	—
25	65	F	Lymphangitis purulent (Basal cell cancer)	0.5 × 2	5	5	ND	unknown	good	—

ND: not detected, NF: normal flora.

Table 2. Clinical results

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Burns	14	7	4	3		11/14 (78.6)
Decubitus	8	3	2	2	1	5/ 8 (62.5)
Post-operative infection	1		1			1/ 1
Subcutaneous abscess	1		1			1/ 1
Lymphangitis purulent	1		1			1/ 1
Total	25	10	9	5	1	19/25 (76.0)

* (Excellent + Good/Total) × 100

Table 3. Bacteriological response

Organisms	No. of strains	Bacteriological effects				Eradication rate* (%)
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	
<i>S. aureus</i>	6	2	2	1	1	3/ 6
<i>S. epidermidis</i>	3	2		1		2/ 3
<i>S. agalactiae</i>	2	1			1	2/ 2
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	1			1		0/ 1
<i>Streptococcus</i> B group	1	1				1/ 1
<i>E. faecalis</i>	2	1			1	2/ 2
<i>E. faecium</i>	1			1		0/ 1
<i>E. coli</i>	1				1	1/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	8	5		3		5/ 7
<i>P. putida</i>	1			1		0/ 1
Total	26	12	2	8	4	16/26 (61.5)

* Eradicated + Replaced/Total

症例 3. 57歳, 男性, II度熱傷

平成3年2月23日やかんの熱湯をかぶって左上肢, 腋窩, 背を受傷した。熱傷受傷面積は浅達性II度1%, 深達性II度2%であった受傷3日目より熱傷創周辺の発赤と37.5°Cの発熱を認めたため, 翌日より本剤を0.5g 1日2回点滴静注した。投与前 *S. epidermidis* が検出されたが, 投与後菌は消失した。本剤投与3日後に解熱した (Fig. 1)。

症例 5. 67歳, 女性, II度熱傷

平成3年10月9日プロパンガスの爆発で, 顔面, 両手, 背部, 左大腿を受傷した。熱傷受傷面積は浅達性II度10%, 深達性II度5%であった。受傷4日目より38.0°Cの発熱を認めたため, その2日後より本剤を1g 1日2回点滴静注した。起炎菌と推定される

菌は検出されなかった。本剤投与1日後に解熱し, 6日後には疼痛, 熱感, 分泌物は完全に消失し, 浅達性II度の部分では表皮再生が完了した。自他覚症状の著明な改善, 白血球数の正常化が認められた (Fig. 2)。

症例 13. 64歳, 男性, II, III度熱傷

平成3年10月23日灯油の火が衣服に引火して, 左手, 両大腿を受傷した。熱傷受傷面積は深達性II度10%, III度5%であった。9日目より38.7°Cの発熱を認めたため, 翌日より本剤を1g 1日2回点滴静注した。投与前は *E. faecalis* が検出されたが, 投与後 *P. aeruginosa* が出現した。本剤投与後に解熱傾向を示し, 熱傷創の炎症が消退し, 周辺の表皮再生が進んだ。自他覚症状も改善し, 植皮は100%生着した

Table 4. Antibacterial activity of meropenem

Case no.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Bacteriological effect
		MEPM	IPM	CAZ	CPZ	FMOX	PIPC	CTM				
1	<i>E. coli</i> (##) <i>S. aureus</i> (##)	0.05	0.39	0.78	0.39	0.10	3.13	0.20	replaced			
		50	>100	>100	>100	50	>100	>100				
2	<i>S. agalactiae</i> (##)	0.05	0.05	0.39	0.10	0.39	0.20	0.39	replaced			
3	<i>S. epidermidis</i> (+)	3.13	50	25	3.13	6.25	6.25	1.56	eradicated			
7	<i>P. aeruginosa</i> (##)	0.39	1.56	0.78	3.13	>100	3.13	>100	eradicated			
8	<i>S. aureus</i> (##)	1.56	0.39	50	50	3.13	>100	12.5	eradicated			
9	<i>S. agalactiae</i> (##) <i>E. faecalis</i> (##)	0.10	≤ 0.025	0.39	0.20	0.20	0.10	0.39	eradicated			
		1.56	0.78	50	12.5	50	1.56	50	eradicated			
10	<i>P. aeruginosa</i> (+)	50	3.13	>100	12.5	>100	12.5	>100	eradicated			
11	<i>P. putida</i> (##) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (##)	3.13	3.13	1.56	12.5	>100	3.13	>100	unchanged			
		100	>100	>100	100	25	>100	25	unchanged			
12	<i>P. aeruginosa</i> (##)	50	25	50	100	>100	100	>100	unchanged			
13	<i>E. faecalis</i> (##)	25	1.56	>100	100	>100	1.56	>100	replaced			
14	<i>S. epidermidis</i> (+)	1.56	100	12.5	1.56	3.13	3.13	0.78	eradicated			
15	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>E. faecium</i> (##)	0.78	0.78	12.5	3.13	3.13	3.13	0.78	unchanged			
		12.5	1.56	>100	6.25	6.25	6.25	>100	unchanged			
16	<i>P. aeruginosa</i> (##)	6.25	12.5	3.13	12.5	>100	12.5	>100	unchanged			
17	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+)	12.5	0.78	>100	100	6.25	50	25	decreased			
18	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+)	12.5	0.78	>100	100	6.25	50	25	unchanged			
23	<i>P. aeruginosa</i> (##)	25	50	3.13	25	>100	12.5	>100	unchanged			
24	<i>S. aureus</i> (##)	0.39	0.05	12.5	6.25	1.56	100	3.13	decreased			

MEPM, meropenem; IPM, imipenem; CAZ, ceftazidime; CPZ, cefoperazone; FMOX, flomoxef; PIPC, piperacilin; CTM, cefotiam.

Table 5-1. Laboratory findings before and after treatment with meropenem

No.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (KA-IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	Before	441	14.3	40.3	9,000	1.2	19.1	10	14	5.1	0.9	10.5	1.0	1.88
	After	454	14.5	41.1	9,300	0.8	34.0	15	26	8.0	0.3	13.1	0.9	0.31
2	Before	439	14.3	42.8	8,500	10.0	20.4	16	15	93	0.5	19.1	0.9	8.04
	After	466	15.1	44.7	7,500	2.0	25.5	15	16	121	0.8	14.5	0.8	0.46
3	Before	416	14.0	41.2	8,000	0	21.5	38	164	170	0.4	5.0	0.6	NT
	After	427	14.6	42.5	5,800	0	28.8	23	18	198	0.4	10.6	0.6	NT
4	Before	452	13.9	40.2	6,300	2.0	21.1	15	9	81	0.5	11.2	0.6	NT
	After	405	12.5	36.0	6,600	NT	31.3	18	13	112	0.4	12.7	0.5	0.21
5	Before	378	11.9	34.8	13,500	7.0	29.0	9	12	3.6	0.7	22.7	0.7	NT
	After	408	12.6	36.9	8,500	3.5	39.0	11	9	4.3	0.5	16.3	0.7	NT
6	Before	387	11.9	34.8	11,800	3.0	36.3	NT	NT	NT	NT	8.1	0.8	NT
	After	416	12.5	37.2	6,900	6.0	46.1	16	10	102	0.2	7.5	0.8	0.22
7	Before	493	15.2	44.8	11,600	3.0	35.1	67	136	13.7	0.8	12.4	1.0	5.95
	After	487	14.8	44.0	6,900	1.7	37.3	19	26	7.8	0.4	11.3	0.9	0.06
8	Before	376	12.0	35.1	11,600	NT	36.5	47	58	203	0.2	15.3	0.7	10.45
	After	332	10.3	30.4	5,800	NT	40.8	41	54	192	0.4	21.4	0.7	12.15
9	Before	371	11.9	35.4	6,000	0.5	15.9	10	9	83	0.4	17.0	0.9	0.6
	After	364	11.4	34.6	6,000	1.0	16.2	25	18	93	0.4	18.9	0.8	0.1
10	Before	450	14.3	43.2	12,400	3.0	25.8	49	58	—	—	14.3	0.7	18.8
	After	497	15.9	47.0	7,500	0	34.1	23	53	—	—	16.5	0.7	5.8
11	Before	393	11.9	35.2	9,300	1.0	15.8	20	15	43	0.6	14.4	0.7	10.0
	After	345	10.6	31.0	12,900	0	57.3	20	39	91	0.4	10.9	0.6	15.6
12	Before	312	9.8	29.4	17,200	1.0	26.8	57	30	5.3	0.4	23.8	1.0	NT
	After	295	9.4	27.6	10,000	0	25.3	13	14	5.2	0.3	15.5	0.8	NT
13	Before	460	13.6	40.2	14,300	—	20.1	20	25	6.8	0.8	25.1	1.1	NT
	After	335	10.1	29.6	9,100	1.1	19.3	16	11	4.5	0.5	21.5	1.0	NT

NT: not tested

Table 5-2. Laboratory findings before and after treatment with meropenem

No.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AI-P (KA·IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
14	Before	468	14.3	42.4	7,300	1.0	21.7	27	44	227	0.8	21.0	0.9	3+
	After	490	14.9	43.8	6,100	0	25.6	24	45	273	0.4	15.0	1.0	—
15	Before	445	14.6	41.9	7,800	2.0	40.7	20	15	117	0.4	16.1	0.8	3.71
	After	365	11.8	34.6	10,200	0	23.4	16	8	97	0.7	8.7	0.6	0.76
16	Before	292	9.6	28.1	4,000	11.0	33.0	23	17	187	0.3	26.9	0.7	1.98
	After	304	10.1	29.5	7,400	8.0	29.7	21	13	243	0.3	24.5	0.8	6.36
17	Before	326	10.2	29.3	5,500	4.0	33.8	14	12	356	0.3	8.3	0.5	3+
	After	341	10.7	30.7	4,900	5.0	29.0	20	17	382	0.3	11.8	0.6	2+
18	Before	478	14.0	40.8	10,200	3.0	32.4	27	44	236	0.57	12.6	0.5	1+
	After	439	12.6	37.4	5,900	1.0	29.9	20	25	215	0.37	10.1	0.4	NT
19	Before	345	11.4	32.5	6,800	4.0	31.0	20	19	147	0.37	12.6	0.5	NT
	After	395	12.9	37.2	6,100	4.0	20.7	15	16	163	0.4	14.7	0.4	NT
20	Before	398	12.0	34.2	8,200	4.0	49.8	22	16	257	0.8	16.0	0.7	NT
	After	397	11.9	34.3	7,000	4.0	37.2	23	15	287	0.6	14.0	0.7	NT
21	Before	351	11.3	33.0	8,300	3.0	23.5	25	13	24.3	0.32	28.7	1.8	—
	After	347	11.1	32.0	7,400	9.0	24.4	24	11	22.7	0.48	32.4	1.7	—
22	Before	431	10.8	34.1	5,900	3.7	42.0	6	7	112	0.3	11.5	0.7	0.1
	After	463	11.7	36.0	5,300	2.7	40.0	12	13	125	0.4	11.4	0.6	0.1
23	Before	410	12.5	38.6	12,000	12.0	62.4	45	57	441	0.9	29.0	1.0	2.49
	After	408	12.0	38.1	7,200	1.0	58.5	22	25	368	0.5	27.0	0.9	0.50
24	Before	359	11.3	35.2	6,500	1.0	33.7	34	50	267	0.1	8.0	0.5	NT
	After	338	11.0	33.1	8,400	2.0	24.3	23	33	316	0.3	19.0	0.6	1.1
25	Before	384	12.0	36.9	9,600	5.0	46.8	14	24	180	0.4	9.0	0.6	+
	After	346	10.4	32.6	6,500	9.0	48.0	14	17	148	0.5	12.0	0.6	+

NT: not tested



Before treatment (February 27)



After treatment (March 8)

Fig. 1. Case 3: 57 y, male, burn infection.



Before treatment (October 14)



After treatment (October 24)

Fig. 2. Case 5: 67 y, female, burn infection.



Before treatment (December 1)



After treatment (December 12)

Fig. 3. Case 13: 64 y, male, burn infection.

(Fig. 3)。

2. 皮膚組織への移行

測定を行ったすべての症例において血清中のMEPM濃度は投与終了直後に最高値を示し、以後比較的速やかに減少した。また、全例で投与前にはMEPMは測定されなかった。熱傷患者における皮膚中濃度はいずれの症例においても熱傷および非熱傷皮膚とも投与終了後30分で最高値を示した。MEPM 1 g 30分点滴静注投与の2例における非熱傷部皮膚の最高濃度は7.56 $\mu\text{g/g}$ 、11.0 $\mu\text{g/g}$ (平均9.28 $\mu\text{g/g}$)、熱傷皮膚では10.9 $\mu\text{g/g}$ 、12.4 $\mu\text{g/g}$ (平均11.65 $\mu\text{g/g}$)であった。また、MEPM 0.5 g 投与例においては非熱傷皮膚では1.5 $\mu\text{g/g}$ 、熱傷皮膚では0.9 $\mu\text{g/g}$ であった。熱傷以外の感染症患者における皮膚(非感染部位)中濃度は投与終了直後から投与後60分の間で

最高値(2.9~5.7 $\mu\text{g/g}$)を示し、90分でも高値が持続していた(Tables 6, 7, Fig. 4)。

III. 考 察

熱傷や褥瘡においては、感染に対する皮膚の防御機能が破壊され、局所に壊死組織が存在するため細菌感染の発生率はきわめて高い。このような創感染の治療に抗生物質が用いられるが、一般的に全身投与された抗生物質は壊死組織へは到達し難く、効果については疑問視されている⁴⁾。これらの難治性創感染の起炎菌としてはGNRや最近ではMRSAが問題になっている⁵⁻⁷⁾。

MEPMはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して非常に強い抗菌力を示す抗生物質であるとともに皮膚組織へ高い移行性を示すなどの報告がある⁸⁾が、著者らもラットで皮膚移行性を検討し、熱傷皮膚への

Table 6. Concentrations of meropenem in patients with burn infections

No.	Dose (g)	Infusion time (min)	Items	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)			
				0	30	60	90*
1	1	30	Serum	55.6	16.6	11.1	
			Normal skin	3.15	7.56	5.45	
			Burned skin	6.05	10.9	6.65	
2	1	30	Serum	73.0	29.0	18.5	13.8
			Normal skin	8.05	11.0	9.12	6.60
			Burned skin	5.05	12.4	11.8	7.30
3	0.5	60	Serum	6.79	4.65	2.67	
			Normal skin	1.20	1.50	0.55	
			Burned skin	0.85	0.90	0.48	

* Time after the end of drip infusion (min)

Table 7. Concentrations of meropenem in patients with infections

No.	Dose (g)	Infusion time (min)	Items	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)			
				0	30	60	90*
1	0.5	30	Serum	44.0	30.1	18.5	
			Normal skin	1.50	1.35	2.90	
2	0.5	30	Serum	40.8	16.7	8.45	3.80
			Normal skin	8.70	5.70	4.00	2.70
3	0.5	30	Serum	42.9	17.8	8.77	5.48
			Normal skin	1.70	3.10	3.30	1.75
Mean			Serum	42.6	21.5	11.9	4.64
			Normal skin	3.97	3.38	3.40	2.23

* Time after the end of drip infusion (min)

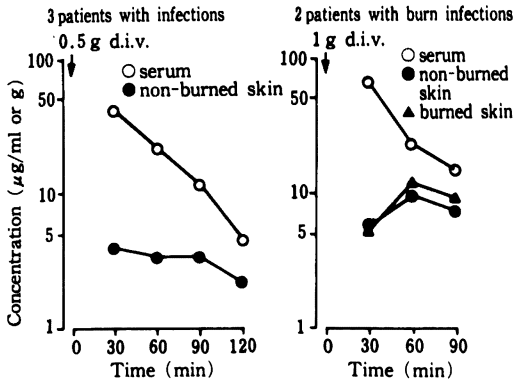


Fig. 4. Serum concentrations of meropenem.

MEPM 移行性が非常に優れていると報告した⁹⁾。したがってこれらの基礎実験データをもとに今回、形成外科領域の感染性に対する有効性、安全性を検討するべく本試験を計画した。あわせて可能な症例では皮膚および熱傷皮膚への移行性についても検討した。

臨床効果は熱傷感染で 14 例中 11 例が有効以上（有効率 78.6%）であった。この成績は著者らが行ったこれまでの成績^{10,11)}と比べて遜色ない成績である。褥瘡においても 8 例中 5 例が有効以上（有効率 62.5%）であった。本症に有効な抗生物質は少ないことから、今後この領域でさらに検討が進むことが期待される。

細菌学的には起炎菌の *S. aureus* は 6 株中 3 株が消失し、このうちの MRSA 3 株は 1 株消失、1 株減少、1 株不変であった。また、熱傷 2 例、褥瘡 3 例で認められた *P. aeruginosa* は 8 株中 5 株が消失した。このように形成外科、皮膚科および外科領域でしばしば問題となる細菌に対して MEPM は有効であった。

1 例で肝機能の軽度上昇がみられたが、副作用はまったく認められなかった。

一方、皮膚移行性をみた結果、MEPM の血清中濃度は投与終了直後に最高値を示してから、比較的速やかに消失するが、皮膚中濃度は熱傷患者および熱傷以外の感染症患者とも正常皮膚および熱傷皮膚でいずれの測定ポイントでも MEPM が測定された。しかもどちらの皮膚においても投与終了直後から 90 分まで高い濃度の持続がみられた。また、30 分点滴静注を行った 2 症例の平均でみると、熱傷皮膚 MEPM 濃度は 30 分後 11.65 µg/g、60 分後 9.22 µg/g とそれぞれの測定ポイントにおける正常皮膚濃度 9.28 µg/g、7.29 µg/g を上回っており、組織内滞留時間が延長してい

る傾向がみられた。この MEPM の熱傷皮膚内での抗生物質の滞留時間が延長する傾向は我々の行った動物実験の熱傷皮膚でみられた傾向と同じであった^{12,13)}。従来より、全身投与された抗生物質は熱傷皮膚へ到達しがたいといわれてきているが、gentamicin¹⁴⁾、tobramycin¹⁵⁾、ceftazidime¹⁶⁾で、臨床例での熱傷皮膚への移行を認めた報告がある。著者も cefpiramide で熱死組織 deep segment への正常皮膚よりやや高い傾向をもった移行を確認している¹⁷⁾。本研究の成績ではわずか 3 例の成績であるが、MEPM の熱傷皮膚への移行が確認され、熱傷創感染に対する臨床効果が期待できるものと思われる。

一方、最近の臨床分離約 400 株の *P. aeruginosa* の検討で MIC₉₀ は MEPM が 6.25 µg/ml、IPM が 12.5 µg/ml、ceftazidime が 50 µg/ml で MEPM が最も優れていたと報告があった⁴⁾ ことと考え合わせ、臨床でかなりの菌株に対して MEPM の有効性が期待できる成績であったと言える。

以上の臨床および細菌学的効果と熱傷皮膚への移行の結果より、MEPM は熱傷や褥瘡に起因する形成外科領域の感染症に対して有用な抗生物質であると考えられる。

文 献

- 1) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. Presented at the 27 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 4-7, 1987, New York. Abstract 758.
- 2) Sanders C C, Sanders Jr W E, Thomson K S, Iaconis J P: Meropenem: activity against resistant Gram-negative bacteria and interactions with β -lactamases, J Antimicrob Chemother 24 Suppl. A: 187~196, 1989
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) Haburchak D R, Pruitt B A: Use of systemic antibiotics in the burned patient. Surg Clin North Am 58: 1119~1132, 1978
- 5) 大浦武彦, 吉田哲憲: 熱傷と感染。Current therapy 4: 48~56, 1986
- 6) Puritt B A: Infection of burns and other wounds caused by *Pseudomonas aeruginosa*, In *Pseudomonas aeruginosa* (Sabath L D ed.). p.55~70, Hans Huber Publishers, Bern, 1980
- 7) 重山昌人, 大谷良一, 山崎 太, 大江伸司, 田中稔: 褥瘡の研究—その起炎菌の抗生物質感受性について—。医学と薬学 16: 935~939, 1986

- 8) 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
- 9) 吉田哲憲, 山岸祐子, 本間賢一, 浅見謙二, 大浦武彦: Meropenem の熱傷組織への移行についての検討。熱傷 18, 1992 掲載予定
- 10) 本間賢一, 大浦武彦, 吉田哲憲, 菅野弘之, 大岩彰, 井川浩晴, 石川隆夫, 松本敏明: 形成外科領域における Cefpiramide の臨床的検討。Chemotherapy 34: 171~179, 1986
- 11) 吉田哲憲, 鳴海栄治, 村住昌彦, 加茂理英, 坂村律生, 飯田和典, 本田耕一, 山本有平, 木村 中, 巖文哉, 関堂 充, 大浦武彦: 形成外科領域における熱傷感染症に対する Panipenem/Betamipron の臨床的検討。J J Antibiot 45: 181~187, 1992
- 12) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斎藤玲: 熱傷皮膚組織内抗生物質濃度の動態について (第二報)。熱傷 2: 237~243, 1977
- 13) 吉田哲憲, 大浦武彦, 本間賢一, 沖本雄一郎: 浅達性 II 度熱傷皮膚への抗生物質の移行についての研究—家兎を用いた Cefpiramide の移行に関する研究—。日形会誌 6: 23~32, 1986
- 14) Ristuccia A M, Gayle W E, Wasserman A J, Cunha B A: Penetration of Gentamicin into burn wounds. J Trauma 22: 944~949, 1982
- 15) Polk R E, Mayhall C G, Smith J, Hall G, Kline B J, Swensson E, Haynes B W: Gentamicin and Tobramycin penetration into burn eschar. Arch Surg 118: 295~302, 1983
- 16) Walstad R A, Aanderud L, Thurmann-Nielsen E: Pharmacokinetics and tissue concentrations of Cefazidime in burn patients. Eur J Clin Pharmacol 35: 543~549, 1988
- 17) 吉田哲憲, 本間賢一, 大浦武彦, 菅野弘之, 野崎敏彦, 本田耕一, 飯田和典: 抗生物質の熱傷組織への移行についての研究—層別組織内濃度の検討—。熱傷 (投稿中)

Pharmacokinetic and clinical studies on meropenem in plastic and reconstructive surgery

Tetsunori Yoshida, Hiroataka Fujioka and Takehiko Ohura
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine,
Hokkaido University, Sapporo, Japan

Kouichi Honda and Mitsuru Sekido
Plastic Surgery Memorial Hospital of Plastic Surgery, Sapporo

Masahiko Murazumi and Ken-ichi Homma
Department of Plastic Surgery, Sapporo City Hospital

Akira Ohiwa
Department of Plastic Surgery, Asahikawa Kosei Hospital

Eiji Narumi and Yuhei Yamamoto
Department of Plastic Surgery, Bibai Rosai Hospital

Takao Ishikawa
Department of Plastic Surgery, Obihiro Kosei Hospital

Fumiya Iwao
Department of Plastic Surgery, Kushiro Rosai Hospital

Hiromasa Kuwabara and Chu Kimura
Department of Plastic Surgery, Hakodate Chuou Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies on meropenem (MEPM) were undertaken in order to understand its clinical effects and penetration into the skin. The following results were obtained:

1) MEPM was administered to patients by intravenous drip infusion for 30-60 minutes and MEPM levels were investigated. The maximum serum level was found at the end of administration, and decreased rapidly thereafter in all cases. In burned skin, the mean maximum MEPM level was 11.65 $\mu\text{g/g}$ at 30 minutes after administration in 30 minute infusion patients.

2) The clinical efficacy of MEPM was evaluated in 25 patients with infections. Either 0.5 or 1.0 g of MEPM was administered twice daily by intravenous drip infusion for 4 to 14 days. The clinical effects of MEPM were excellent in 10 cases, good in 9, fair in 5, and poor in 1, indicating an efficacy rate of 78.6%.

3) No adverse reactions were noted, but in laboratory studies a slight elevation of γ -GTP was observed in 1 patient.

These results indicate a very high penetration of MEPM into burned skin. We conclude that MEPM is a very useful agent in the treatment of burn infections.