

Meropenemに関する基礎的・臨床的検討

松本文夫・今井健郎・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*

岡部紀正

神奈川県衛生看護専門学校附属病院外科

高橋孝行

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

森田雅之

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質meropenem (MEPM)の麻酔時での吸収・排泄・分布ならびに臨床効果を検討したところ、以下のごとき成績を得た。

1) 吸収・排泄・分布：胆嚢切除施行患者に麻酔下MEPMを0.5g 30分点滴静注した際の血中および尿中濃度を測定した。点滴終了時の最高血中濃度は $31.5 \pm 7.37 \mu\text{g/ml}$ であり、そののち約1.5時間の血中半減期をもって減少した。この結果は健康男子ボランティアの値と比較して双方とも増加傾向を示した。尿中回収率は50%強であった。本剤の胆汁中への移行は $0.66 \sim 33.6 \mu\text{g/ml}$ に達した。また胆嚢組織中への移行は最高 $2.40 \mu\text{g/g}$ であった。

2) 臨床成績：化膿性扁桃腺炎1例、肺炎4例、急性胆嚢炎4例および急性腎盂腎炎1例の計10例について本剤を1回0.25～0.5g、1日2回点滴静注したところ、全例で有効以上の成績が得られた。本剤による副作用は認められなかった。

Key words：Meropenem, 体内動態, 臨床効果

新規カルバペネム系抗生物質であるmeropenem (MEPM)は、グラム陽性菌、腸内細菌群、ブドウ糖非醗酵菌および嫌気性菌を殆ど網羅する広範な抗菌スペクトラムを有し、かつその抗菌作用は殺菌的で強力である¹⁾。また本剤は β -lactamaseに対して非常に安定である¹⁾。

本剤は腎に多く局在するデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に対して安定であり²⁾、単剤でヒトに使用した場合、その投与量の60%強が尿から活性体として回収される³⁾。さらに、本剤の腎毒性は低く、cefotaxime (CTX)やceftazidime (CAZ)とほぼ同等とされている¹⁾。以上の特徴より本剤は、既存のカルバペネム系抗生物質と異なり単剤で臨床使用が可能となった¹⁾。

今回我々は本剤の吸収・分布・排泄について特に麻酔の影響に注目して検討し、さらに本剤の臨床効果についても検討したので報告する。

I. 材料ならびに研究方法

1. 血清中および尿中濃度

平成元年9月より平成2年2月の間に試験参加の同意が得られた胆嚢摘出患者13名について、手術時麻酔中に本剤を0.5g、30分点滴静脈内使用し、血清中濃度を経時的に測定した。採取時間は、点滴開始15分(点滴中)、30分(終了直後)、45分、1、1.5、2、3、4、6および8時間後とした。尿は点滴開始後0～2、2～4、4～6および6～8時間の尿を蓄積し、その間の尿量を計測したのち濃度を測定した。また、同時に胆汁または胆嚢組織を採取し濃度を測定した。胆汁は可能な限り経時的に採取した。胆汁の採取に当たってはMEPMの分解を抑える目的で、採取直後の胆汁1mlに3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS)緩衝液1mlを加え、濃度測定に供した。

濃度の測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とする

*〒235 横浜磯子区汐見台1-6-5

bioassay法にて行った⁵⁾。標準液はMOPS緩衝液を用いた。

各種薬動学的解析は最小二乗法(Gaus-Newton法)により行った。AUCは台形法により求めた。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成元年6月より平成2年5月の間に本院内科に入院し、本試験に参加の同意が得られた10名を対象にMEPMを使用した。疾患の内訳は化膿性扁桃腺炎1例、肺炎4例、急性胆嚢炎4例および急性腎盂腎炎1例である。基礎疾患および合併症としては炎症性腫瘍および胸膜炎の合併が1例、慢性関節リウマチの合併が1例(以上肺炎に合併)、糖尿病の合併1例および基礎疾患として胆石症が2例(以上急性胆嚢炎)が認められた。性別は男性6例、女性4例で年齢は29歳から77歳に分布し、平均56.5歳であった。

2) 使用方法

本剤を1回0.25gから0.5g、1日2回30分かけて点滴静注した。使用期間は5〜21日で平均11日であった。なお、効果判定に影響を及ぼす他の抗菌薬の使用は一切行わなかった。

3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用後3日以内に自・他覚症状の改善が認められたものを著効、4〜7日で改善あるいは

正常化したものを有効、7日以後で改善、正常化がみられたものをやや有効、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったか、あるいは悪化したものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変、判定不能の5段階で判定した。

4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査と生化学的検査を実施し、異常値発現の有無を検討した。

Ⅱ. 成績

1. 麻酔下での薬物動態

胆嚢摘出術中、麻酔下における本剤の薬物動態を検討した。MEPMを0.5g点滴静注した時の血清中濃度および尿中排泄のデータをTable 1、2に示した。さらに、血中濃度から求めた薬動学的パラメータをTable 3に示した。麻酔時に本剤を投与した時のβ相での血清中半減期($T_{1/2\beta}$)は 1.45 ± 0.62 h、AUCは $47.6 \pm 21.7 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、総クリアランス(Clt)は $12.1 \pm 3.82 \text{ l}/\text{h}$ 、β相における分布容積($Vd\beta$)は $23.2 \pm 6.95 \text{ l}$ であった。中島らの⁶⁾健康人男子での成績をみると、 $T_{1/2\beta}$ は 1.03 ± 0.13 h、AUCは $33.9 \pm 3.42 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、Cltは $14.88 \pm 1.54 \text{ l}/\text{h}$ 、 $Vd\beta$ は $22.0 \pm 2.98 \text{ l}$ であり、今回の検討では血清中半減期の延長、AUCの増大、Cltの減

Table 1. Serum levels of meropenem during anesthesia

Case No.	Sex	Age (y)	Serum levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)									
			0.25 h	0.5 h	0.75 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h
1	F	66	32.8	27.1	21.3	17.3	15.2	9.77	5.30	3.36	1.04	0.34
2	M	64	28.0	40.6	18.3	17.6	9.32	6.15	3.35	1.82	0.59	0.27
3	F	72	28.2	29.3	22.8	17.8	10.6	7.35	3.33	1.09	0.80	0.23
4	F	75	24.8	42.0	21.3	17.5	12.8	8.57	3.32	2.00	1.04	0.31
5	F	76	18.7	30.5	19.5	15.4	14.4	13.9	7.83	4.79	2.53	1.09
6	F	70	29.3	33.5	NT	21.3	19.1	15.7	11.5	9.38	8.23	3.70
7	M	33	13.0	41.1	17.7	12.5	6.92	4.67	3.08	1.23	0.60	0.10
8	M	57	NT	34.8	20.2	13.7	9.23	6.82	3.15	1.44	NT	NT
9	M	51	34.3	28.9	20.3	14.0	11.0	7.03	5.01	2.90	0.84	0.60
10	M	52	28.3	28.1	24.5	17.4	6.63	4.72	1.74	0.88	0.09	ND
11	M	68	21.7	29.4	20.6	15.1	9.41	7.26	4.81	2.26	0.74	0.29
12	F	61	24.1	29.5	16.4	13.5	9.32	4.59	2.05	0.78	0.18	ND
13	M	44	25.1	14.2	10.6	8.61	6.25	2.35	2.04	1.58	0.44	0.12
Mean		60.7	25.8	31.5	19.5	15.5	10.8	7.61	4.35	2.58	1.43	0.60
±SD		±12.8	±5.75	±7.37	±3.54	±3.17	±3.73	±3.74	±2.71	±2.23	±2.23	±1.02

NT: not tested ND: not detected

少の傾向が認められた。

尿中回収については、投与開始後8時間までの回収率が50%強であり、健常人男子での成績(0~8時間での回収率:62.9%)と比較してやや低い傾向が認められた。これは健常人男子での0~2時間の回収率が43.9±15.0%であるのに対し、今回の検討では34.1±10.5%であり排泄の遅延が認められたためと考えられる。

同時に本剤の胆汁中および胆嚢への移行を測定した。結果をTable 4およびFig. 1に示した。胆汁中へは0.66~33.6μg/mlの範囲で移行した。点滴開始4~6時間後においても1.6~7.0μg/mlの濃度を維持しており、本剤の胆汁中への移行は持続的であった。一方、胆嚢への移行は点滴開始35~70分後に摘出した組織について測定し、<0.30~2.40μg/gの濃度で移行した。

Table 2. Urinary excretion of meropenem during anesthesia

Case No.	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 h
	Conc. (μg/ml)	Recovery (%)	Conc. (μg/ml)	Recovery (%)	Conc. (μg/ml)	Recovery (%)	Conc. (μg/ml)	Recovery (%)	Recovery (%)
1	191	28.7	80.3	4.50	111	5.11	112	1.32	39.8
2	527	23.2	233	9.79	222	4.88	94.2	1.32	39.2
3	678	46.1	287	5.74	170	3.40	18.2	1.31	56.6
4	671	29.5	54.7	11.5	76.8	4.84	24.6	0.99	46.8
5	1280	30.7	263	11.6	114	5.02	205	5.33	52.6
9	320	24.4	160	20.8	115	4.60	97.0	2.13	51.9
10	3790	56.8	724	13.0	49.4	1.33	5.65	0.11	71.2
11	278	33.9	151	10.9	86.8	5.73	53.1	1.91	52.4
12	813	39.0	670	30.8	133	5.05	51.2	0.82	75.7
13	455	29.1	274	9.10	184	4.42	293	8.20	50.8
Mean ± S.D.		34.1 ± 10.5		12.8 ± 7.72		4.44 ± 1.25		2.34 ± 2.49	53.7 ± 11.9

Cases 6, 7 and 8 were dropped because of technical problems.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of meropenem 0.5 g d.i.v. during anesthesia

Case No.	Sex	Age (y)	T _{1/2} (β) (h)	AUC (μg·h/ml)	Vdβ (l)	Cl _{tot} (l/h)
1	F	66	1.21	54.2	20.5	11.7
2	M	64	1.35	43.7	22.4	11.4
3	F	72	2.15	43.2	36.3	11.6
4	F	75	1.53	48.6	22.9	10.3
5	F	76	1.77	62.2	20.6	8.04
6	F	70	3.08	112	19.4	4.46
7	M	33	1.08	34.4	22.7	14.5
8	M	57	0.93	37.8	17.6	13.2
9	M	51	1.47	47.9	22.1	10.4
10	M	52	0.72	34.7	15.0	14.4
11	M	68	1.27	42.9	21.3	11.7
12	F	61	0.96	33.3	20.8	15.0
13	M	44	1.34	24.3	39.6	20.6
Mean ± SD		60.7 ± 12.8	1.45 ± 0.62	47.6 ± 21.7	23.2 ± 6.95	12.1 ± 3.82

2. 臨床成績

本剤の臨床効果をTable 5に、臨床検査値の推移をTable 6に示した。本剤を1回0.25～0.5g, 1日2回点滴静注したところ、化膿性扁桃腺炎1例および細菌性肺炎4例の呼吸器感染症に対して著効1例(扁桃腺炎), 有効4例, 急性胆嚢炎の4例に対して全例有効, 急性腎盂腎炎の1例についても速やかな臨床症状の改善が見られ著効と判定した。

細菌学的効果は、分離された*Staphylococcus aureus* 1株および*E. coli* 2株のうち、*S. aureus*および*E. coli* 1株は消失し残りの*E. coli* 1株は、判定不能であった。

本剤投与による自・他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

本剤を麻酔施行中の患者に投与した場合の体内動態を検討した結果、麻酔時には本剤の体内からの排泄は遅延傾向を示し、血中半減期は約1.5時間であった。また点滴終了直後の血中濃度も $31.5 \pm 7.37 \mu\text{g/ml}$ と健康人男子ボランティアにおける中島らの成績⁶⁾である $26.9 \pm 3.91 \mu\text{g/ml}$ よりも高い傾向が認められた。今回の対象患者の年齢は33歳から76歳(平均は 60.7 ± 12.8 歳)のあいだに分布しており、上記変動が高年齢によるものとは考えにくい。ほかにも患者背景において特別体内動態に影響を及ぼすようなものは認められない。従って、今回の結果は、麻酔による患者の生理的状態、例えば血液循環等の変動によるものと考えるのが妥当

であろう。以上より、麻酔下での本剤の投与については、麻酔によるかかる体内動態への影響とともに患者の生理的条件(年齢・腎機能等)について充分配慮した投与計画が求められる。

本剤の胆汁中への移行は殆どが数 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した。これは胆嚢・胆管炎における主要な原因菌である腸内細菌群および嫌気性菌に対する本剤の抗菌

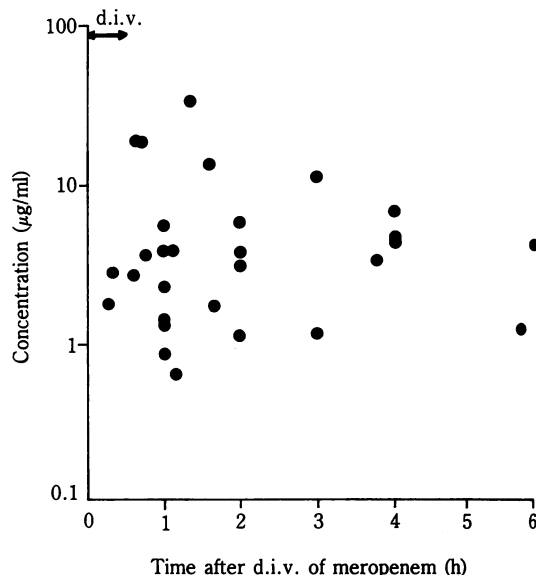


Fig. 1. Bile concentration of meropenem.

Table 4. Meropenem concentrations in bile and cholecyst (0.5 g d.i.v. 30 min)

Case No.	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$) [Time after d.i.v. initiation (min)]				Cholecyst concentration ($\mu\text{g/g}$) [Time after d.i.v. initiation (min)]
1	—*	—	—	—	2.0 [60]
2	2.29 [60]	5.94 [120]	7.0 [240]	4.47 [360]	—
3	1.40 [60]	3.16 [120]	11.6 [180]	—	<0.30 [60]
4	14.0 [95]	—	—	—	0.35 [35]
5	0.66 [70]	1.72 [100]	—	—	0.85 [70]
6	33.6 [80]	—	—	—	0.35 [50]
7	1.90 [15]	3.68 [45]	3.46 [225]	1.62 [345]	0.40 [45]
8	2.94 [20]	19.2 [40]	3.76 [120]	4.32 [240]	2.40 [60]
9	2.79 [35]	4.04 [65]	—	—	—
10	0.90 [60]	—	—	—	0.75 [60]
11	19.1 [40]	4.06 [60]	—	—	2.40 [40]
12	1.36 [60]	1.18 [120]	1.14 [180]	4.50 [240]	0.75 [45]
13	5.82 [60]	—	—	—	0.50 [60]

—*: Not done

Table 5. Therapeutic results with meropenem

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Response		Side-effects
				Duration	Clinical	Bacteriological	
1	29 F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	500 × 2	Excellent	Eradicated	—
				5			
2	32 M	Pneumonia	Not detected	500 × 2	Good	Unknown	—
				6			
3	77 F	Pneumonia	Not detected	500 × 2	Good	Unknown	—
				21			
4	67 M	Pneumonia	Not tested	500 × 2	Good	Unknown	—
				14			
5	30 M	Pneumonia	Not tested	250 × 2	Good	Unknown	—
				7			
6	70 M	Acute cholecystitis	<i>E. coli</i>	500 × 2	Good	Unknown	—
				15			
7	72 M	Acute cholecystitis	Not tested	500 × 2	Good	Unknown	—
				15			
8	70 F	Acute cholecystitis	Not tested	500 × 2	Good	Unknown	—
				7			
9	70 M	Acute cholecystitis	Not tested	500 × 2	Good	Unknown	—
				12			
10	48 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	500 × 2	Excellent	Eradicated	—
				8			

Table 6. Laboratory findings before and after administration

Case No.		WBC (/mm ³)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat. (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	8800	420	12.3	39.3	17.7	12	7	4.6	13.1	0.80
	A	4600	432	13.3	40.2	34.4	25	23	4.4	12.6	0.71
2	B	8100	459	14.3	44.4	26.4	24	32	5.5	13.1	1.21
	A	5200	454	14.6	43.2	32.7	34	60	5.4	15.6	0.98
3	B	16100	329	10.0	30.5	48.5	35	16	11.6	25.3	1.01
	A	11300	293	8.6	26.1	39.8	10	4	5.9	20.3	0.81
4	B	6800	425	13.7	41.0	29.1	62	60	18.9	22.1	1.09
	A	6000	456	14.6	42.9	24.7	23	30	10.5	25.1	1.07
5	B	10500	474	16.0	45.7	16.8	22	79	4.0	15.2	1.20
	A	5300	481	16.2	45.9	24.7	30	95	4.0	18.5	1.15
6	B	12100	460	14.6	43.0	18.6	42	48	12.1	11.1	0.79
	A	5000	435	13.7	41.0	23.5	35	48	10.1	11.5	0.64
7	B	11100	401	14.4	42.6	23.8	24	16	6.0	10.7	0.68
	A	7000	379	13.6	40.2	21.3	32	35	5.1	13.3	0.81
8	B	7400	441	14.3	41.6	17.5	84	173	7.4	14.3	0.49
	A	7700	389	12.9	37.0	18.2	49	125	8.7	10.5	0.57
9	B	8700	421	13.1	38.9	20.6	15	16	10.0	11.0	0.49
	A	6600	415	12.9	38.1	24.3	17	14	9.6	13.9	0.79
10	B	11000	432	12.5	40.0	43.7	11	8	3.8	13.8	0.98
	A	4800	412	12.0	37.7	50.1	25	15	4.0	13.6	0.74

B: before A: after

力¹⁾から判断すると、十分な移行性であると考えられる。胆嚢組織への移行については、採取時間が点滴終了後比較的短時間であったこともあり、 $1\mu\text{g/g}$ 前後の値であったがこれについても、本剤の抗菌力と比較すると効果を期待し得る値である。

臨床効果については10例全例が有効以上であり、本剤の有用性を示唆する結果が得られた。今回検討した症例は軽症8例、中等症2例であり、基礎疾患・合併症についても慢性関節リウマチ、糖尿病、炎症性腫瘍および胸膜炎各1例、胆石症2例であったことが示すようにいわゆる難治性の患者は含まれていない。従って今回の結果は、本剤の抗菌活性および体内動態からして十分考えられるものである。特に胆管炎4例について全て有効であったことは、今回検討した胆汁中への移行性の結果とよく一致するものである。尚、本剤投与による副作用、臨床検査値異常は認められず安全性についても問題が無かった。

以上より、本剤は内科領域での感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 2) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 40(S-1): 123~131, 1992
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 上野一恵: Meropenemの第I相臨床試験。Chemotherapy 40(S-1): 258~275, 1992
- 4) 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
- 5) 富尾貞治, 納田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemのヒト体液および組織内濃度測定法。Chemotherapy 40(S-1): 114~122, 1992

BASIC AND CLINICAL STUDY ON MEROPENEM

Fumio Matsumoto, Takeo Imai and Iwao Sakurai

Department of Internal Medicine,

Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Norimasa Okabe

Department of Surgery, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Takayuki Takahashi

Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita

Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

We performed absorption, distribution and excretion studies and studied the clinical application of meropenem (MEPM), a new parenteral carbapenem antibiotic. We obtained following results:

1) Absorption, distribution and excretion: To determine the effect of anesthesia on the pharmacokinetics of MEPM, we studied MEPM concentrations in blood and urine in patients under cholecystectomy. One-half gram of MEPM was administered for 30 min by drip infusion during anesthesia. A maximum blood concentration (C_{max}) of $31.5 \pm 7.37 \mu\text{g/ml}$ was observed just after the termination of infusion, followed by a reduction in blood at a half-life ($T_{1/2}$) of about 1.5 h. Comparing these results with those of healthy male volunteers, both C_{max} and $T_{1/2}$ were found to be increased. The urinary recovery of MEPM was about 50%. Concentrations of MEPM in bile ranged from 0.66 to $33.6 \mu\text{g/ml}$ and those in gall bladder reached a maximum concentration of $2.40 \mu\text{g/g}$.

2) Clinical results: Ten patients, 1 with tonsillitis, 4 with pneumonia, 4 with acute cholecystitis and 1 with acute pyelonephritis, were given 0.25 to 0.5 g of MEPM twice a day by drip infusion. The clinical response was good or excellent in all cases. No side effects were observed.