

外科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

平山 隆

丸森町国民健康保険丸森病院外科*

新しいカルバペネム系抗生物質であるmeropenemについて、外科領域における有用性を臨床効果および組織移行の面から検討した。

対象は蜂巣炎、化膿性粉瘤、皮下膿瘍、感染性褥創、肛門周囲膿瘍、腹壁膿瘍、胸壁膿瘍、創感染、腹膜炎、肝膿瘍、胆管炎の計30例である。臨床効果は有効28例、やや有効1例、無効1例で、有効率は93.3%であった。細菌学的検討ではグラム陽性菌16株すべて消失、グラム陰性菌は17株中消失15株、嫌気性菌8株中消失7株、菌交代1株で、菌消失率は95%であった。これらの菌株のMICを検討した結果、すべて6.25 μ g/ml以下に分布し、その抗菌力はimipenemとほぼ同等、flomoxefなどのセファロスポリン剤、piperacillin、gentamicinより優れた抗菌力を示した。虫垂組織内への移行では0.5g投与例では最高0.95 μ g/g、1g投与例では2.25 μ g/gであった。

なお副作用は下痢、発熱が1例にみられた。臨床検査値異常は血小板増多1例、肝機能異常が2例に見られた。

Key words : Meropenem, 外科領域感染症, 組織移行, 臨床的検討

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社に開発され、腎のデヒドロペプチダーゼに安定であることから、単剤での投与が可能になった最初のカルバペネム系の抗生物質で、 β -lactamaseに極めて安定で、グラム陰性菌、グラム陽性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。さらに本剤の単独投与による各種腎毒性試験においても、既存の他剤に比して同等以下と弱いものであり、中枢への作用も認められていない¹⁾。

著者は、今回外科領域感染症に対して、MEPMを使用し、その臨床効果、副作用などの検討を行い、併せて本剤の虫垂組織内への移行も検討したので報告する。

I. 研究方法

1) 虫垂組織内への移行

対象は急性虫垂炎および虫垂穿孔による急性腹膜炎の5例である。男性4例、女性1例で年齢は12歳～53歳である。本試験は治験に同意の得られた患者を対象に、平成2年6月から平成3年1月に行った。

方法はMEPMを4例は0.5gを30分あるいは60分かけて、他の1例は1gを30分かけて100mlの生理的食塩水に溶解し点滴静注した。試料は次の方法によって採取した。末梢血は手術中虫垂の血行遮断時に採取するよう心掛けた。虫垂は内容を開き糞尿等を除去し、表面の血液、胆汁等を拭い去り、生理的食塩水で軽く洗浄

し、なるべく速やかに-20℃にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、株式会社三菱油化ビーシーエル(東京都板橋区)に送付して測定に供した。濃度測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌としたペーパーディスク法によるbioassayより行った。

2) 臨床検討

対象症例は当科に入院した13歳～90歳までの男性13例、女性17例の計30例である。疾患別内訳は創感染および蜂巣炎が各7例、急性腹膜炎4例、皮下膿瘍、感染性褥創、肛門周囲膿瘍および胆管炎が各2例、化膿性粉瘤、腹壁膿瘍、胸壁膿瘍および肝膿瘍が各1例であった。本試験は治験に同意の得られた患者を対象に、平成元年8月から平成3年4月に行った。

本剤の投与方法は1回0.5gを30分ないし60分かけて1日2回、生理的食塩水100mlに溶解し点滴静注した。投与期間は5～15日で総投与量は5～14gであった。

細菌学的検討は、感染巣より採取した検体を直ちに嫌気ポーターに入れ、株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し、菌の分離同定、若干の抗生剤とのMICの比較検討を行った。

臨床効果の判定は、本剤投与後3日以内に自・他覚症状の過半数が消失あるいは改善したものを著効、4～5日以内に症状の半数以上が消失あるいは軽快したものを有効、6～7日以内に症状の一部が消失または

*〒 981-21 宮城県伊具郡丸森町字烏町27

軽快したものをやや有効、7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したものを無効とした。

副作用の検討に関しては全例に対して、投与前後の末梢血、血清GOT、GPT、ALP、LDH、総ビリルビン、creatinine、BUN、電解質、尿検査等の変動および悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などのアレルギー性過敏反応などの自・他覚的所見の有無を観察し判定した。

Ⅱ. 結 果

1) 虫垂組織内への移行

MEPM0.5gの30分投与例では炎症軽度の2例では虫垂内濃度は0.6 μ g/g(血清中濃度6.04 μ g/ml)および0.95 μ g/g(10.4 μ g/ml)、また炎症が軽度と高度の2例の60分投与例では組織内濃度は測定不能であった。その際

の血中濃度は4.96 μ g/ml、8.56 μ g/mlであった。また炎症軽度の1例に1gを30分投与した例では虫垂内濃度は2.25 μ g/g(血清中濃度22.3 μ g/ml)であった(Table 1)。

2) 臨床検討

外科領域感染症30例に対しMEPMを投与し臨床的検討を行った。年齢、性、診断名、起炎菌、投与量、投与期間、細菌学的ならびに臨床効果をTable 2に示した。臨床効果は有効28例、やや有効1例、無効1例で有効率は93.3%であった。

疾患別の臨床効果はTable 3に示した。症例数の多かった蜂巣炎は7例中7例が有効、創感染は7例中6例が有効であった。

細菌学的検討を行いえたのは20例で、検出菌は43

Table 1. Meropenem concentration in serum and infected appendix wall after DIV injection

Case No.	Diagnosis	Age (y) Sex	Weight (kg)	Dose (g)	DIV injection period (min)	Sampling time after injection (min)	Serum (μ g/ml)	Tissue (μ g/g)
1	Catarrhal	30 F	60	1	30	10	22.3	2.25
2	Catarrhal	21 M	71	0.5	30	10	10.4	0.95
3	Catarrhal	12 M	53	0.5	30	63	6.04	0.6
4	Catarrhal	53 M	58	0.5	60	51	4.96	ND
5	Gangrenous	13 M	50	0.5	60	40	8.56	ND

ND: not detected

Table 2-1. Clinical effect of meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms	Dose (g $\times$ times $\times$ days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
1	78 F	Phlegmon	ND	0.5 $\times$ 2 $\times$ 7		Good	
2	58 M	Phlegmon	ND	0.5 $\times$ 2 $\times$ 8		Good	
3	78 F	Phlegmon	ND	0.5 $\times$ 2 $\times$ 7		Good	
4	54 F	Phlegmon	ND	0.5 $\times$ 2 $\times$ 7		Good	
5	57 F	Phlegmon (Aortitis syndrome)	ND	0.5 $\times$ 2 $\times$ 8		Good	Plt $\uparrow$

ND: not done

Table 2-2. Clinical effect of meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms	Dose (g × times × days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
6	81 F	Phlegmon (Chr. renal insuff.)	ND	0.5 × 2 × 14		Good	
7	55 M	Phlegmon	ND	0.5 × 2 × 6		Good	
8	80 M	Infected atheroma (Prostatic ca.)	<i>S. cohnii</i> <i>C. xerosis</i>	0.5 × 2 × 6	Eradicated	Good	
9	68 F	Subcutaneous abscess (DM)	<i>S. aureus</i>	0.5 × 2 × 10	Eradicated	Good	Diarrhea Fever WBC↑
10	70 F	Subcutaneous abscess (RA)	CNS <i>S. epidermidis</i>	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	
11	85 M	Infected decubitis (Cerebral infarction)	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.5 × 2 × 9	Eradicated (<i>S. aureus</i>) Decreased (<i>E. coli</i>)	Fair	
12	47 M	Infected decubitis (Spinal cord injury)	CNS <i>E. faecalis</i>	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	
13	54 M	Periproctal abscess	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. species</i> <i>B. fragilis</i> <i>Streptococcus</i> sp.	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	
14	47 M	Periproctal abscess (DM)	<i>E. faecalis</i>	0.5 × 2 × 5	Eradicated	Good	
15	60 F	Abdominal wall abscess (Rectal ca.)	<i>B. fragilis</i>	0.5 × 2 × 14	Replaced (<i>E. taecium</i>) <i>S. aureus</i>	Good	
16	81 F	Chest wall abscess	<i>S. epidermidis</i> <i>S. cohnii</i> CNS <i>P. prevotii</i>	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	
17	59 F	Postoperative wound infection (Cholelithiasis DM)	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 × 2 × 9	Decreased	Good	
18	90 F	Postoperative wound infection (Gastric ca.)	NF	0.5 × 2 × 6		Good	
19	83 F	Postoperative wound infection (Cholelithiasis)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	
20	74 M	Postoperative wound infection (Contused wound)	<i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	0.5 × 2 × 6	Eradicated	Good	

ND: not done NF: normal flora CNS: coagulase-negative staphylococci DM: diabetes mellitus
RA: rheumatoid arthritis

Table 2-3. Clinical effect of meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Administration (g × times × days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
21	58 F	Wound infection (Herpes zoster)	<i>S. aureus</i>	0.5 × 2 × 10	Eradicated	Good	
22	79 M	Postoperative wound infection (Gastric ca. liver meta.)	CNS <i>S. capitis</i>	0.5 × 2 × 6		Poor	ALP ↑ LDH ↑ γ-GTP↑ T-Bil ↑
23	56 F	Postoperative wound infection (Rectal ca.)	GNFR <i>Clostridium</i> sp.	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	
24	41 M	Diffuse peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	0.5 × 2 × 9	Eradicated	Good	GPT ↑ ALP ↑
25	38 F	Diffuse peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.5 × 2 × 14	Eradicated	Good	
26	13 M	Diffuse peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	
27	64 M	Diffuse peritonitis (Gastric ulcer)	α-haemophytic <i>Streptococcus</i>	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	
28	64 F	Hepatic abscess (Gallbladder cancer)	ND	0.5 × 2 × 7		Good	
29	79 M	Cholangitis (Bile duct ca.)	ND	0.5 × 2 × 7		Good	
30	85 M	Cholangitis (Bile duct ca.)	<i>Enterobacter</i> sp.	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	

ND: not done GNFR: glucose non-fermentative gram-negative rod

Table 3. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Total
		Good	Fair	Poor	
Phlegmon	7	7			7/7 (100%)
Infected atheroma	1	1			1/1
Subcutaneous abscess	2	2			2/2
Infected decubitis	2	1	1		1/2
Periproctal abscess	2	2			2/2
Abdominal wall abscess	1	1			1/1
Chest wall abscess	1	1			1/1
Wound infection	7	6		1	6/7 (86%)
Diffuse peritonitis	4	4			4/4 (100%)
Hepatic abscess	1	1			1/1
Cholangitis	2	2			2/2
Total	30	28	1	1	28/30 (93%)

Table 4. Isolated organisms and MICs

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Bacteriological effect
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefoperazone	Flomoxef	Piperacillin	Cefotiam	
8	<i>S. cohnii</i>	0.10	0.05	3.13	1.56	0.39	0.39	0.78	Eradicated
	<i>C. xerosis</i>	0.05	≤ 0.025	0.39	0.39	0.39	0.20	0.39	
9	<i>S. aureus</i>	0.39	0.10	12.5	25	0.78	25	1.56	Eradicated
10	CNS	0.20	≤ 0.025	6.25	3.13	0.79	1.56	0.39	Eradicated
	<i>S. epidermidis</i>	0.20	≤ 0.025	3.13	0.73	0.73	0.73	0.39	
11	<i>S. aureus</i>	0.10	≤ 0.025	6.25	3.13	0.39	3.13	0.78	Eradicated Decreased (++ $\rightarrow$ -)
	<i>E. coli</i>	0.05	0.39	0.10	0.10	0.05	1.56	0.10	
12	CNS	0.39	≤ 0.025	6.25	6.25	3.13	12.5	0.78	Eradicated
	<i>E. faecalis</i>	3.13	0.78	50	25	100	1.56	100	
13	<i>E. faecalis</i>	3.13	0.78	50	25	100	1.56	50	Eradicated
	<i>E. coli</i>	≤ 0.025	0.20	0.20	0.20	0.10	1.56	0.10	
	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.39	0.10	0.20	0.10	3.13	0.20	
	<i>E. species</i>	3.13	1.56	50	25	100	1.56	50	
	<i>B. fragilis</i>	0.39	0.73	> 100	> 100	1.56	50	> 100	
	<i>Streptococcus</i> sp.	0.10	0.20	1.56	0.10	0.10	0.10	0.39	
14	<i>E. faecalis</i>	1.56	1.56	12.5	6.25	50	1.56	25	Eradicated
15	<i>B. fragilis</i>	0.20	0.10	12.5	25	0.39	3.13	100	Replaced (<i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i>)
16	<i>S. epidermidis</i>	0.10	≤ 0.025	3.13	3.13	1.56	1.56	0.39	Eradicated
	<i>S. cohnii</i>	0.10	≤ 0.025	3.13	0.78	0.78	0.20	0.39	
	CNS	0.20	≤ 0.025	6.25	0.78	0.39	0.39	0.39	
	<i>P. prevotii</i>	≤ 0.025	≤ 0.025	0.78	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	0.10	
17	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.39	0.20	0.20	0.10	3.13	0.29	Decreased (# $\rightarrow$ +)
19	<i>E. coli</i>	≤ 0.025	0.39	0.20	0.39	0.05	12.5	0.10	Eradicated
	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.78	0.20	0.78	0.10	50	0.20	
	<i>P. vulgaris</i>	0.05	0.39	0.20	1.56	0.78	0.78	25	
20	<i>E. cloacae</i>	0.05	0.39	0.39	0.78	25	3.13	3.13	Eradicated
	<i>E. coli</i>	≤ 0.025	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	0.20	0.10	
	<i>Bacteriodes</i> sp.	0.78	1.56	1.56	3.13	0.78	1.56	25	
21	<i>S. aureus</i>	0.39	≤ 0.025	6.25	3.13	0.78	6.25	1.56	Eradicated
22	CNS	0.20	≤ 0.025	6.25	1.56	0.78	6.25	0.78	Unknown
	<i>S. capitis</i>	0.20	≤ 0.025	6.25	1.56	0.78	1.56	0.39	
23	GNFR	0.39	1.56	0.20	1.56	3.13	0.78	3.13	Eradicated
	<i>Clostridium</i> sp.	6.25	6.25	50	6.25	6.25	1.56	50	
24	<i>E. coli</i>	≤ 0.025	0.20	0.05	0.05	0.05	0.78	0.10	Eradicated
	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.025	0.39	0.10	0.20	0.10	3.13	0.20	
	<i>B. fragilis</i>	0.20	0.39	25	50	0.39	3.13	100	
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.39	0.39	> 100	25	3.13	6.25	50	
25	<i>E. coli</i>	0.05	0.20	0.20	1.56	0.05	0.78	0.10	Eradicated
	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	3.13	1.56	6.25	> 100	3.13	> 100	
26	<i>E. coli</i>	0.05	0.10	0.10	0.39	0.10	3.13	0.20	Eradicated
	<i>Bacteriodes</i> sp.	0.10	0.10	25	25	0.78	0.78	50	
27	α -haemolytic strp.	≤ 0.025	0.10	0.39	0.39	0.20	≤ 0.025	0.20	Eradicated
30	<i>Enterobacter</i> sp.	0.20	0.78	12.5	25	> 100	12.5	> 100	Eradicated

CNS: coagulase-negative staphylococci GNFR: glucose non-fermentative gram-negative rod

株であった。これらの検出菌に対しMEPMと他の抗生剤のMICを比較検討し、細菌学的検討を行った(Table 4)。検出菌はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌など多種類であるが、*Clostridium*の1株が6.25 μ g/mlを示したが、この菌株はimipenem(IPM)、cefoperazone(CPZ)、flomoxef(FMOX)でも6.25 μ g/ml、piperacillin(PIP)が1.56 μ g/ml、ceftazidime(CAZ)、cefotiam(CTM)では50 μ g/mlを示した。その他の菌株に対するMEPMのMICは低く、すべて3.13 μ g/ml以下に分布し、とくに*Staphylococcus aureus*の3株は0.39 μ g/ml

が2株、0.10 μ g/mlが1株と優れた抗菌力を示した。細菌学的効果は不明の2株を除く全41株中消失38株、減少2株、菌交代1株で菌の消失率は95%であった(Table 5)。

Ⅲ. 副作用

副作用は症例9で下痢、発熱がみられたが、軽度であった。

臨床検査値異常は症例5で血小板増多、症例22でALP、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン値の上昇が、症例24でGPT、ALPの上昇がみられた(Table 6)。

Table 5. Bacteriological effect of meropenem

Organism	(No. of strains)	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unknown	
<i>S. aureus</i>	3	3				100
<i>S. epidermidis</i>	2	2				100
<i>S. capitis</i>	1				1	
<i>S. cohnii</i>	2	2				100
CNS	4	3			1	100
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1				100
α -hemolytic strp.	1	1				100
<i>E. faecalis</i>	3	3				100
<i>C. xerosis</i>	1	1				100
<i>E. coli</i>	7	6	1			86
<i>K. pneumoniae</i>	4	3	1			75
<i>E. cloacae</i>	1	1				100
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2				100
<i>P. vulgaris</i>	1	1				100
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				100
GNFR	1	1				100
<i>Clostridium</i> sp.	1	1				100
<i>B. fragilis</i>	3	2		1		67
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1				100
<i>Bacteroides</i> sp.	2	2				100
<i>P. prevotii</i>	1	1				100
Total	43	38	2	1	2	95

CNS: coagulase-negative staphylococci GNFR: glucose non-fermentative gram-negative rod

Table 6-1. Laboratory findings before and after meropenem treatment

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino.	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	T. Bill (mg/dl)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	421	12.4	37.1	9600	3	35.9	16	13	175	0.6	294	15	18.3	1.0
	A	439	12.8	38.4	10900	3	42.2	15	13	186	0.7	272	16	17.6	0.8
2	B	488	14.7	43.4	8700		17.4	17	6	170	0.7	347	13	19.4	1.28
	A	466	14.2	42.1	7000		25.3	22	13	207	0.6	331	15	20.4	1.03
3	B	428	12.7	37.7	6200	0	13.4	68	61	344		342	37	18.7	0.77
	A	426	12.3	37.4	5700		14.2	55	47	276		283	26	12.2	0.67
4	B	375	12.0	37.5	4300		27.9	29	30	153		315	44	8.3	0.88
	A	389	12.3	37.7	5400	0	37.5	37	44	155		300	28	14.9	0.82
5	B	463	13.7	40.1	21400		37.1	28	23	200	1.4	443	41	16.5	1.13
	A	471	13.6	41.0	5800		53.5	28	21	203	0.8	368	51	14.3	0.73

B: before A: after

Table 6-2. Laboratory findings before and after meropenem treatment

No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino.	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	T. Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
6	B	336	9.9	30.4	7300	0	25.9	13	9	130		242		21.3	1.03
	A	357	10.2	32.2	7300		20.2	15	8	149		267		30.0	0.99
7	B	432	13.3	40.7	6300			17	12	191	0.7	239	19	13.0	1.14
	A	459	13.9	43.1	5600	3		38	41	200	0.6	302	28	20.7	1.15
8	B	366	12.0	35.3	7700		29.0	28	18	142	0.7	413	13	19.4	1.16
	A	391	12.9	37.4	8100		31.9	45	38	186	1.2	495	14	28.5	1.27
9	B	422	12.8	38.3	5600		29.7	16	10	158	0.4	334	11	24.4	0.63
	A	349	10.6	30.7	9700		30.3	14	12	111	0.4	282	11	13.8	0.67
10	B	384	10.6	34.7	5300		31.9	30	31	221	0.5	271	46	18.0	0.77
	A	391	10.8	35.4	4700		29.0	34	32	221	0.4	271	46	17.1	0.63
11	B	392	11.5	34.0	8800		29.7	27	22	144		47.6	13	25.4	1.08
	A	342	10.3	29.8	6200		19.4	27	33	141		379	21	15.7	0.93
12	B	425	11.7	38.1	8700	0	58.5	11	13	292	0.3	25.8	89	11.2	0.74
	A	438	12.2	38.9	5900	2	63.6	35	49	290	0.2	294	121	14.7	0.72
13	B	409	11.8	39.2	5800		26.9								
	A	439	12.7	42.1	8500		36.2								
14	B	520	15.8	44.5	11700		21.7	22	31	181		267	22	15.8	1.22
	A	539	16.4	46.0	10100		18.7	28	38	177		291	22	16.1	1.30
15	B	287	7.7	24.1	11000	0	85.3	16	11	438	0.3	356	92	11.1	0.60
	A	421	11.9	36.2	8000	6	60.0	12	7	313	0.4	218	60	15.1	0.65
16	B	459	14.6	47.0	7400	0	20.3	26	21	188	1.3	377	17	18.6	0.92
	A	458	14.5	46.0	5300	1	21.6	30	25	181	0.7	389	15	18.6	0.85
17	B	409	11.1	34.7	14200		16.6	12	18	167	0.6	311	27	16.4	0.71
	A	458	12.9	37.4	6500		40.8	12	10	195	0.4			13.9	0.75
18	B	442	12.2	38.5	5400		24.9	15	5	182		305	18	21.1	0.94
	A	440	12.5	38.4	8300		32.0	12	7	203		248	19	13.9	0.90
19	B	389	12.1	39.1	4300		13.6	26	22	531	0.9	219	201	10.9	0.72
	A	361	11.1	34.8	7700		26.8	35	18	514	0.6	303	113	8.9	0.49
20	B	382	11.8	37.9	6700		20.5	19	11	116	0.6	388	11	27.2	1.87
	A	437	13.9	44.9	6100		25.5	33	17	205	0.6	362	12	22.2	1.52
21	B	449	11.3	35.7	4900		13.4	23	13	151		464	8	14.6	0.76
	A														
22	B	492	14.7	44.8	6600		29.2	40	38	349	1.0	456	23	17.2	1.09
	A	557	16.3	50.5	10100		11.1	30	45	639	2.7	485	274	26.9	1.09
23	B	427	10.9	36.4	9500		34.3	79	70	186	0.7	489		21.3	0.54
	A	385	10.1	33.2	11500		35.7	40	56	260	0.9	392		12.0	0.54
24	B	556	16.8	48.6	21100		24.3	22	29	125	0.9	292	160	15.6	1.27
	A	504	14.5	43.8	10800		54.1	33	81	410	0.3	266	282	20.1	1.05
25	B	430	11.8	37.6	17700		34.8	17	13	144		275	18	9.4	1.04
	A	444	12.3	38.7	8200		36.2	34	39	260		339	70	11.3	1.00
26	B				13400			47	15	469		350	10	17.4	1.14
	A	483	12.9	40.0	12400			24	23	396		301	13	13.8	0.95
27	B	550	14.4	44.5	5900		28.7	13	13	122	0.8	271	13	23.6	1.30
	A	413	10.1	34.0	7900		31.9	18	33	153	0.9	354	43	14.4	0.87
28	B	402	11.3	33.9	8500		44.9	19	17	280	0.5	358	73	8.2	0.76
	A	415	11.5	35.9	10600		47.1	35	28	408	0.5	339	123	8.5	0.71
29	B	369	12.6	37.7	6100		15.1	75	55	1337	3.3	658	620	14.2	1.07
	A	324	11.1	33.3	5100		15.9	124	75	1690	4.7	705	698	14.5	0.95
30	B	432	12.0	36.0	10900		37.5	27	27	622	1.3	266	122	21.5	1.06
	A	435	11.9	36.7	8700		34.1	55	47	679		270	107	15.4	0.91

B: before A: after

N. 考 案

新しい注射用カルバペネム系抗生物質であるMEPMについて外科領域での検討を行った。抗菌力に関してはmethicillin-resisant *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*を含む嫌気性菌等に対し強力な抗菌活性を示すことが報告されていた¹⁾が、今回の著者の検討でも、*S. aureus*, *E. faecalis*などではCAZ, CPZ, FMOX, PIPC, CTMなどに感受性のない菌株に対してもIPMとほぼ同等の強い抗菌力を示した。またCTM耐性を示した*P. aeruginosa*に対し1.56 μ g/mlと優れた抗菌力を示したことも注目された。また*B. fragilis*などにも強い抗菌力を示し、本剤がグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に幅広い抗菌力を示すことが裏付けられた。

ところで、急性腹膜炎は外科領域における感染症では最も頻度の高い疾患である。この急性腹膜炎に対する治療は外科的処置が基本であるが、その他に抗生剤による化学療法が重要である。この急性腹膜炎に対して化学療法を行うには腹水中から検出の予想される細菌に対して抗菌力が強く、組織移行が良好な薬剤の選択が重要である。著者らは急性腹膜炎の原因臓器の検索を行った²⁾。それによると原因臓器はTable 7に示すごとく虫垂と胃、十二指腸が多かった。同時に虫垂炎穿孔例と胃、十二指腸潰瘍穿孔例の手術時に腹水中よ

り検出された細菌についても検索した²⁾。それによるとTable 8に示すごとく、胃、十二指腸潰瘍穿孔例ではグラム陽性菌が多かったが、虫垂穿孔例ではグラム陰性菌、嫌気性菌が高頻度に検出された。

そこで今回、グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に強い抗菌力を有するMEPMの虫垂組織への移行について検討した。それによると1g 30分点滴では2.25 μ g/g, 0.5g 30分点滴では0.6~0.95 μ g/gであった。本剤の幅広いスペクトラム, 強い抗菌力を考慮すれば、本剤は外科領域で最も多く見られる虫垂穿孔性腹膜炎に対し有力な薬剤の一つであると思われる。

外科領域感染症30例に使用した結果では、有効率は93.3%と極めて優れていた。副作用としては糖尿病患者に発生した皮下膿瘍の1例にMEPM 0.5g, 1日2回10日間投与終了直後に下痢, 発熱をみた。この症例では便中に*C. difficile*毒素, 大腸粘膜に偽膜を証明する事は出来なかったが、偽膜性大腸炎を疑わせた。しかし発熱は一過性で下痢症状も軽度で9日目に軽快した。臨床検査値異常を示した症例は血小板増多, 肝機能異常であったが、いずれも軽度で一過性のものではあった。

著者らは以前、別のカルバペネム系抗生物質について外科領域感染症に対する臨床的検討を行ったが³⁾、この成績に比べても有効性, 安全性において遜色はなかった。

V. 結 語

MEPMは抗菌力が強く、組織移行も比較的良好で、優れた臨床効果を示し、重篤な副作用もみられなかったことから外科領域における感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

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) 平山 隆, 正宗良知, 山内英生, 国井康男, 菊地金男: 直腸癌手術後創感染および急性腹

Table 7. Primary focus of acute peritonitis

Origin	Year	
	1959~1973	
Stomach. Duodenum	143 (35%)	
Small intestine. Colon	59 (15%)	
Appendix	141 (35%)	
Biliary tract. Pancreas	44 (11%)	
Others	18 (4%)	
Total	405	

Dep. Surg. Sendai Natl. Hosp.

Table 8. Organisms isolated from suppurative ascitic fluid

Isolated organisms	Origin	(-)	<i>Candida</i>	GPC	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Fusobacterium</i>
Stomach Duodenum		20/38 (53%)	5 (26%)	10 (53%)	0	2 (11%)	0		1 (5%)	1 (5%)	0
Appendix		3/30 (10%)	0	7 (16%)	16 (36%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (4%)	1 (2%)	14 (31%)	1 (2%)

GPC: gram-positive cocci

Dep. Surg. Sendai Natl. Hosp.

- 膜炎の現況と対策。日本外科学会誌 88 (臨): 510, 1987
- 3) 平山 隆, 小島誠一, 高橋直典, 菊地金男: 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 930~935, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN THE SURGICAL FIELD

Takashi Hirayama

Department of Surgery, Marumori Hospital
Marumori-cho, Igu-gun, Miyagi 981-21, Japan

The author investigated meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, in terms of its tissue concentration and clinical efficacy. The results obtained were as follows.

(1) MEPM in a dose of 500 mg was administrated by i. v. drip infusion for 30 min. In the appendix, the concentrations of MEPM was 0.6~0.95 $\mu\text{g/g}$ in catarrhal cases.

(2) In 30 patients with surgical infections, the clinical efficacy of the drug was good in 28 cases, fair in 1 case and poor in 1 case, an efficacy rate of 93.3%. As for side effects, fever and diarrhea were noted in 1 case. Abnormal laboratory findings were observed in 3 cases, although these were slight.