

Meropenemの術後腹腔内浸出液中移行と外科領域における臨床的検討

松井英男・石引久彌

慶應義塾大学医学部外科*

相川直樹

慶應義塾大学医学部救急部

新しいカルバペネム系抗生物質であるmeropenem(MEPM)について、胃切除術後の腹腔内浸出液中移行および外科的感染症に対する臨床効果と安全性についての検討を行った。

胃癌のため胃切除術施行5症例に本剤0.5gを1日2回点滴静注を行い、浸出液中の本剤濃度を経日的に測定した。術後1日目の平均MEPM濃度は $1.59\mu\text{g/ml}$ 、2日目 $1.02\mu\text{g/ml}$ 、3日目 $0.18\mu\text{g/ml}$ であった。

胃全摘術後肺炎と十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎の2例に本剤0.5gを1日2回点滴静注した結果、肺炎には無効、汎発性腹膜炎には有効であった。

腹腔内浸出液中移行を検討した1例に大量の水様便を伴う下痢が出現したが、本剤投与による腸内細菌叢の消失が原因と思われた。

Key words : Meropenem, 腹腔内移行, 外科的感染症

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で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、他のカルバペネム系抗生物質と同様、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する¹⁾。また、従来のカルバペネム系抗生物質は、腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対する安定性および腎毒性に問題があり、そのため、DHP-I阻害剤²⁾あるいは腎毒性低減剤³⁾を配合する必要があったが、本剤はこの問題点を伴わず、単剤で使用可能となった点が注目される。

今回我々は、MEPMの臨床的有用性を評価するため、基礎的検討として本剤の胃切除症例の術後腹腔内浸出液中への移行を観察し、外科領域感染症に対する本剤の臨床効果および副作用についての臨床検討を行ったので報告する。

1. 対象および方法

1. 腹腔内浸出液移行性の検討

平成元年8月より9月の間に試験参加の同意の得られた5例の胃癌切除症例にMEPMを1回0.5g 1日2回、30分かけ手術終了時より12時間毎に7日間点滴静注するのを原則とした。予め手術中に左横隔膜下に留置しておいたバルーンカテーテルより15cm水柱の陰圧で腹腔内浸出液を氷冷プラスチックボトルに持続採取し、24時間毎にその一部をサンプリングし、0.05M

3-(N-morpholino)propanesulfonic acid(MOPS)緩衝液を等量に加えた試料を、濃度測定時まで -70°C に凍結保存した⁴⁾。浸出液中のMEPM濃度測定は*Escherichia coli* NIHJを試験菌とし、0.05M MOPS緩衝液(pH7.0)溶液を標準液としたbioassay法⁵⁾を用いた。

2. 臨床的検討

平成元年10月より11月の間に当科へ入院した患者で、治験参加の同意の得られた症例に本剤を投与し、臨床効果を検討した。感染症は細菌性肺炎1例および穿孔性汎発性腹膜炎1例の計2例であった。

MEPMは1回0.5gを30分かけ、1日2回点滴静注した。投与期間は細菌性肺炎で4日間、腹膜炎で7日間であり総投与量はそれぞれ4gおよび7gであった。

臨床効果判定基準は、本剤投与開始後3日以内に感染症に関連する自他覚的症状(自発痛、腫脹感、熱感、機能障害など)、所見(発赤、腫脹、硬結、排膿、体温上昇、白血球増多、CRP上昇など)の1/2以上の消失、著明改善のみられたものを著効(Excellent)、5日以内のものを有効(Good)、7日以内のものをやや有効(Fair)とし、7日以内に自他覚的症状、所見の1/2以上の消失、著明改善のみられなかったものを無効(Poor)とした。

副作用については自他覚所見の他、本剤投与前後ににおける末梢血一般検査、血液生化学的検査、血液凝固

*〒160 東京都新宿区信濃町35

系検査を行った。

Ⅱ. 成績

1. 腹腔内浸出液中移行の検討

本剤の術後腹腔内浸出液中濃度をFig.1に示した。5例の平均値の推移を見ると、1日目に1.59 μ g/ml、2日目に1.02 μ g/mlであったが、3日目には0.18 μ g/mlとなり、5例中3例が検出限界(0.06 μ g/ml)以下と漸減傾向を示した。しかし、5例中2例は2日目の値が1日目よりも高値を示しており個体差が認められた。

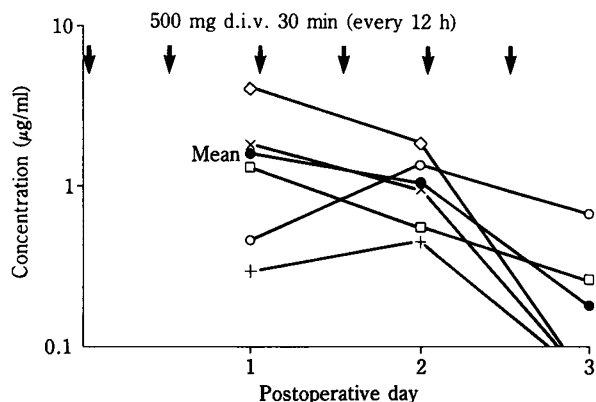
2. 臨床的検討

本剤投与による臨床効果をTable 1に、臨床検査値の動きをTable 2に示した。本剤の臨床効果は、MRSA肺炎症例では無効、穿孔性汎発性腹膜炎症例では有効であった。前者は基礎疾患として胃癌(術後)、肝障害および食道静脈瘤を有し、本剤投与8日前に胃全摘術、脾臓摘出術および胆嚢摘出術をうけている。また、本剤投与直前の化学療法としてcefoperazone

(CPZ)、続いてceftazidimeを投与されていたがいずれも無効であった。汎発性腹膜炎症例は十二指腸潰瘍穿孔によるもので緊急手術を行った症例であった。

3. 副作用

腹腔内浸出液中濃度測定例および臨床応用の計7例に本剤を投与した結果、副作用として1例に下痢が認められた。胃癌胃全摘直後より本剤を0.5g 1日2回投与していたが、術後3日目より水様性下痢が発現、白血球減少が出現した。下痢の回数は1日12回を越え、量は最大3100mlであった。好、嫌気性培養では菌は検出されず、*Clostridium difficile* toxinも検出されなかった。止痢剤投与を行いながら、本剤を10日間投与継続したが、下痢は改善されず投与を中止した。MRSA腸炎を疑いminocycline 100mg 1日2回静脈内投与、大量補液、止痢剤および乳酸菌製剤を経口投与した。その後6日目より水様性下痢が消失し、経口投与を開始、正常便となり、同8日目の便培養で*Staphylo-*



Case No.	Concentration (μ g/ml)		
	1 POD ¹⁾	2 POD	3 POD
x—x 1	1.78	0.96	<0.06
+—+ 2	0.29	0.46	<0.06
◇—◇ 3	4.11	1.81	<0.06
○—○ 4	0.46	1.32	0.66
□—□ 5	1.30	0.55	0.26
Mean	1.59	1.02	0.18

¹⁾ Postoperative day

Fig. 1. Penetration of meropenem into peritoneal exudate after gastrectomy.

Table 1. Clinical study of meropenem treatment in surgical infection

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease) Post operation	Dose		Organism (MIC μ g/ml: 10 ⁶)	Effect		Remarks
			Daily (mg $\times$ times)	Total (g)		Clinical	Bacteriological	
1	67 M	Pneumonia (Chronic hepatitis) Stomach cancer Post operation	500 $\times$ 2	4	<i>S. aureus</i> (100) ↓ <i>S. aureus</i> (100)	Poor	Unchanged	—
2	43 F	Panperitonitis (Perforated) duodenal ulcer	500 $\times$ 2	7	Negative	Good	Unknown	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$ ALP $\uparrow$

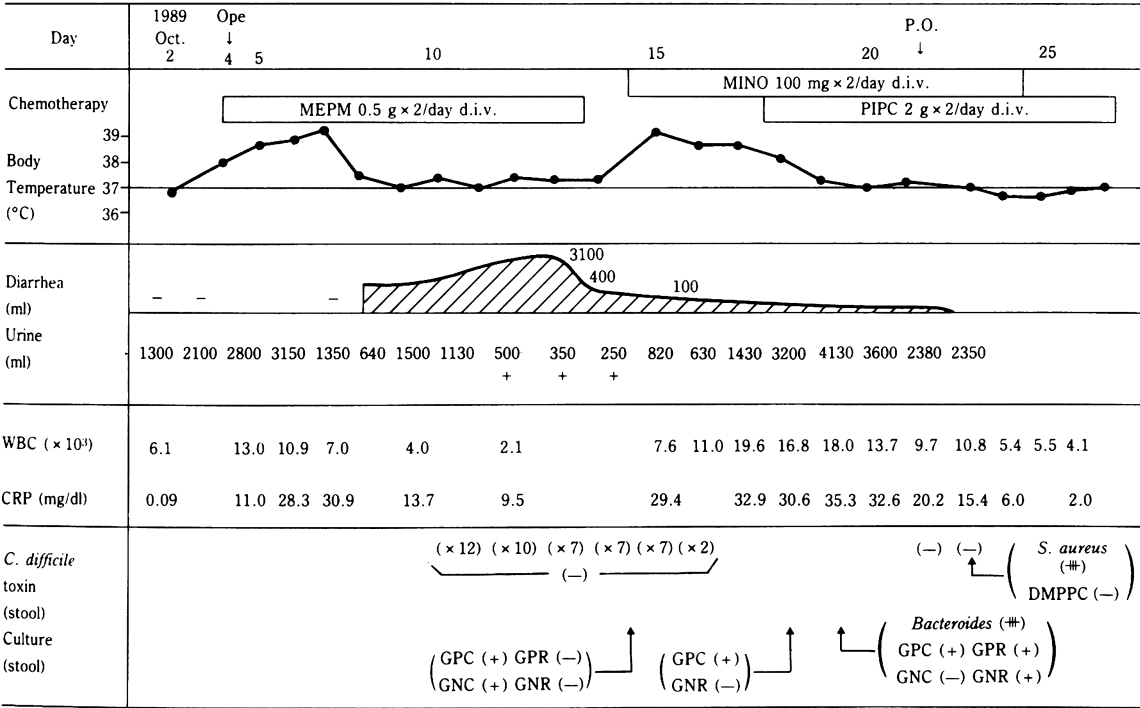
*coccus aureus*が検出された。以上より本症例の下痢の機序として、本剤投与による腸内細菌叢の変化が関与していると考えられる。頻回下痢出現前より白血球数低下がみられ、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)によるtoxic shock syndrome(TSS)が疑われたが全身状態は良好でショック症状を認めず、皮膚発疹もなく、TSSとしての診断基準を満たしていなかった。本剤投与中止、大量補液下痢療法でmulti organ failure(MOF)にも致らず短期間で回復した。MRSAは下痢消失後便中より分離されており、本症例はMRSA

腸炎とは異なるものと推測される(Fig.2)。
臨床検査値の異常変動として、汎発性腹膜炎症例で7日間の本剤投与終了翌日よりGOT、GPT、ALP、LDH、 γ -GTP、LAPなどの肝機能検査値異常が認められた(Table 2)。本症例ではMEPM投与開始と同時に、新鮮凍結血漿輸注を3日間継続していること、さらに胆道系への十二指腸潰瘍および穿孔の炎症波及も考えられ、本剤投与との関連性は明確ではないので本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」とした。

Table 2. Laboratory findings of meropenem treatment

Case No.		WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)
1	B	6,500	10.8	10.2	33	15	155	380	1.1	10.5	0.9	131	4.4
	A	9,300	8.1	29.1	16	9	181	257	—	8.3	0.9	120	4.6
2	B	15,000	14.1	20.4	22	27	137	277	0.6	5.0	0.6	140	4.5
	A	9,600	12.3	—	150	179	325	740	0.3	11.7	0.6	136	5.3

B: before A: after



MEPM: meropenem MINO: minocycline PIPC: piperacillin GNC: Gram negative coccus
GPR: Gram positive rod GNR: Gram negative rod DMPPC: methicillin

Fig. 2. Clinical course of a gastrectomized patient with the side effect of diarrhea after meropenem administration.

Ⅲ. 考 察

今回、MEPMの胃切除後の腹腔内浸出液中濃度平均値は、術後1日目1.59 μ g/ml, 2日目1.02 μ g/ml, 3日目0.18 μ g/mlと漸減傾向を示した。3日間の平均濃度(0.93 μ g/ml)を1日投与量(1g)で除した値(0.93)を相対濃度とし、この値を他の薬剤と比較すると、MEPMはペニシリン系薬剤(ampicillin, carbenicillin, piperacillin)と同様、比較的低値な群(相対濃度2未満)に含まれ、他のカルバペネム系薬剤(imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron), セフェム系薬剤(cefazolin, cefmetazole, CPZ, latamoxef)よりも低値であった⁶⁾。次に、3日間の平均濃度を臨床分離株のMIC₈₀で除した値を比較すると、これが1以上の菌株としては、*S. aureus* (methicillin (DMPPC) < 12.5 μ g/ml), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*などのグラム陽性・陰性菌、嫌気性菌などで、1未満の菌株としては、*S. aureus* (DMPPC $\geq$ 12.5 μ g/ml), *Enterococcus faecalis*などのグラム陽性菌だった。従って本剤は、緑膿菌を含むグラム陰性菌、嫌気性菌による腹腔内感染症に対して特に臨床効果が期待できると考えられる。

臨床的検討のうち、compromized hostに発生したMRSA肺炎1例では本剤は無効であった。本剤の*S. aureus* (DMPPC $\geq$ 12.5 μ g/ml)に対する抗菌活性はIPMに次ぎ、第一世代セファロスポリンにより優っているが⁷⁾、腹腔内浸出液中濃度の検討からも推測されるように、1回0.5g 1日2回投与では十分な組織内濃度に達していなかった可能性が考えられる。

副作用として重篤な下痢が発生したが、これはMEPMの強力な抗菌力により腸内細菌が消失したためと考えられた。本剤は、適応疾患に対し適正な投与量

がなされれば重症感染症に対しても有効な選択薬となりうるものと思われる。

文 献

- 1) Sumita Y, Inoue M, Mitsunashi 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) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R, Kahan F M: Metabolism of thienamicin and relative carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase: dehydropeptidase - I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982
- 3) 長沼英夫, 常盤 弘, 広内康邦, 川原幸則, 福重潤一郎, 深見征治, 広田孝司, 村松重基, 高萩英邦, 乾 賢一, 谷川原祐介, 安原真人, 堀 了平, 桑原章吾: Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(1)一腎組織輸送との関連一。 *Chemotherapy* 39(S-3): 166~177, 1991
- 4) 三浦誠司, 相川直樹, 石引久彌: 外科領域におけるCefamandoleの基礎的・臨床的検討, *Chemotherapy* 27(S-5): 381~393, 1979
- 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
- 6) Ishibiki K, Furukawa T, Shimada A, Shibata S, Kubota T, Kumai K, Yoshino K and Aikawa N: Penetration of antibiotics into peritoneal cavity after gastrectomy. Abstract of 17th International Conference Chemother, #1792, 1991

CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM, PENETRATION INTO THE PERITONEAL CAVITY AND CLINICAL EFFECT ON SURGICAL INFECTION

Hideo Matsui and Kyuya Ishibiki

Department of Surgery, School of Medicine,

Keio University

35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Naoki Aikawa

Emergency Department, School of Medicine,

Keio University

We studied meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, in terms of postoperative penetration into peritoneal exudate, and clinical efficacy and safety in surgical infection.

We measured the concentration of MEPM in peritoneal exudate after radical gastrectomy for gastric cancer. MEPM was given at a dose of 0.5 g twice a day by intravenous drip infusion. The average concentrations of the peritoneal exudate in 5 patients were 1.59, 1.02 and 0.18 $\mu\text{g/ml}$ on days 1, 2 and 3, respectively.

In the clinical study, we treated 2 patients: pneumonia after radical gastrectomy and panperitonitis after duodenal perforation. Clinical response to MEPM was good for panperitonitis and poor for postoperative pneumonia.

Diarrhea was observed as a side effect in a gastrectomized patient after 3 days of postoperative administration. The cause of diarrhea might have been the change in gastrointestinal flora.