

新規注射用カルバペネム系抗生物質Meropenemの基礎的・臨床的検討

田中日出和・岩井重富・佐藤 毅・国松正彦
古畑 久・西川 享・加藤高明・泉 正隆
李 吉来・千島由朗・阿久津昌久・新井尚之
田中 隆

日本大学医学部第三外科*

富岡一幸・関 訓芳・小張淑男
小張病院

新規カルバペネム系β-ラクタム剤meropenem(MEPM)の基礎的・臨床的検討を行った。外科臨床分離株*Klebsiella pneumoniae* (25株), *Enterobacter cloacae* (23株), *Pseudomonas aeruginosa* (25株)についてMEPMの抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い, 10⁸および10⁶CFU/ml接種の2種について, imipenem(IPM), ceftazidime, flomoxef(FMOX)を対照薬として最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。以下, 10⁶CFU/ml接種について述べる。*K. pneumoniae*でのMICはすべて0.2μg/ml以下に分布し, MIC₉₀は0.2μg/mlであった。*E. cloacae*では12.5μg/ml以下に分布し, MIC₉₀は1.56μg/mlであった。*P. aeruginosa*では0.1~12.5μg/mlに分布しMIC₉₀は6.25μg/mlであった。これら3菌種のMIC₉₀は0.2~6.25μg/mlであり優れた抗菌力を示した。また, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 202株については, 寒天平板希釈法により10⁶CFU/mlの菌量を接種しIPM, FMOX, cefuzonam, methicillinを対照薬としてMICを測定し, IPMとほぼ同様の1.56~100μg/mlの値を示した。消化器外科領域患者6例に本剤500mgを30分で点滴静注し, MEPMの血清中および胆汁中濃度を測定した。血清中濃度の6例での平均は点滴終了時59.8μg/ml, 30分値23.2μg/ml, 1時間値15.8μg/ml, 2時間値9.8μg/ml, 4時間値4.0μg/ml, 6時間値では1.3μg/mlであった。胆汁中濃度は点滴終了時1.0μg/ml, 30分値3.9μg/ml, 1時間値5.9μg/ml, 2時間値5.2μg/ml, 4時間値2.5μg/ml, 6時間値では1.0μg/mlであった。外科領域の感染症17例(急性胆嚢炎4例, 腹膜炎4例, 急性胆管炎3例, 横隔膜下膿瘍2例および敗血症, 肛門周囲膿瘍, 腹腔内膿瘍, 腹壁膿瘍の各1例)に本剤を使用し, 著効5例, 有効11例, やや有効1例を認め, 有効率は94.1%であった。自他覚的副作用は認められず, 本剤によると思われる臨床検査値の異常は血小板増多の1例を除き認められなかった。

Key words : Meropenem, 臓器(血液, 胆汁)移行, 薬剤感受性, 臨床効果

Meropenem(MEPM)はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を有する注射用カルバペネム系抗生物質である¹⁾。化学構造上, カルバペネム骨格の1-β位にメチル基を有し, ヒトの腎dehydropeptidase-I(DPH-I)により安定となったことから単剤での投与が可能となった²⁾。本剤の抗菌力は特にグラム陰性菌に対して強く, 緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。グラム陽性菌に対してもイミペネムに次ぐ抗菌活性を有する。また, 嫌気性菌に対してもイミペネムと同等以

上の抗菌活性を有する。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-lactamaseに対して安定であり, かつ強い阻害活性を有することより, β-lactamase産生菌に対しても抗菌力は殆ど低下しないと考えられる³⁾。

MEPMの外科系臨床分離株に対する抗菌力について検討を加えるとともに, 本剤を臨床的に使用し, 血清中および胆汁中濃度を測定した。また, 外科領域感染症17例に使用し, その有効性および安全性について検討した。

*〒173 東京都板橋区大谷口上町30-1

I. 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌 *Klebsiella pneumoniae* (25株), *Enterobacter cloacae* (23株), *Pseudomonas aeruginosa* (25株) についてMEPMの抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って、その最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、同時に β -lactam系抗生物質 imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) についても測定し、比較検討した。接種菌量は 10^6 CFU/ml接種と 10^8 CFU/ml接種の二種について行なった。また、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)(202株)について、寒天平板希釈法により 10^6 CFU/mlの菌量を接種し、IPM, FMOX, ceftazidime (CZON), methicillin (DMPPC)を対照薬として本剤のMICを測定した。

2. 血清中および胆汁中濃度測定

1989年5月から1991年1月までに総胆管結石症にてT-tubeドレナージ術施行し、同意の得られた肝機能が正常な患者6例(男性2例, 女性4例, 平均年齢43.8歳)において検討した。方法は本剤500mgを生食100mlに溶解し約30分間で点滴静注し、投与終了直後、30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 6時間後に血液を採取, 胆汁についても同様に経時的に採取し, MEPMの血清中および胆汁中濃度を測定した。なお, 薬剤の測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とするディスク法にて測定した。

3. 臨床検討

1989年6月から1991年1月までに同意の得られた外科領域の感染症17例に使用し, 本剤の有効性, 安全

性について検討した。感染症の内訳は急性胆嚢炎4例, 腹膜炎4例, 急性胆管炎3例, 横隔膜下膿瘍2例, その他4例である。臨床効果の判定は, 薬剤投与と開始後3日以内に主要症状の消失および異常臨床検査値の正常化を認めたものを著効, 7日以内のものを有効, それ以上日時を要したが効果のあったものをやや有効, 効果のないものを無効と評価した。また, 副作用および臨床検査値異常の有無についても, 本剤投与前後の自己覚症状の推移, 血液生化学検査, 尿検査所見より評価した。

II. 成績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

1) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae (25株)の本剤に対するMIC₅₀, ₉₀を, β -ラクタム系抗生物質IPM, CAZ, FMOXを対照として比較検討した。本剤に対するMIC₉₀は両接種菌量とも0.2 μ g/ml以下であり, 他剤に比し優れた抗菌力を示した(Table 1)。IPMの0.2 μ g/mlから1.56 μ g/mlの感受性分布, MIC₉₀0.4 μ g/mlと比較しても優れた抗菌力を認めた。

2) *E. cloacae*

E. cloacae (23株)のMIC₅₀, ₉₀を *K. pneumoniae*と同様に比較検討した。本剤に対する感受性分布は両接種菌量ともに12.5 μ g/ml以下に分布し, MIC₉₀では 10^6 CFU/ml接種で3.13 μ g/ml, 10^8 CFU/ml接種では1.56 μ g/mlでCAZおよびFMOXに比し優れた抗菌力を示した(Table 2)。

3) *P. aeruginosa*Table 1. Sensitivity distribution against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (25 strains)

Drug	MIC (μ g/ml)			Drug	MIC (μ g/ml)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Meropenem	<0.05~0.2	0.1	0.2	Meropenem	<0.05~0.4	0.1	0.2
Imipenem	0.2~1.56	0.4	0.4	Imipenem	0.2~1.56	1.56	1.56
Ceftazidime	<0.05~3.13	0.2	1.56	Ceftazidime	0.2~50	25	25
Flomoxef	<0.05~3.13	0.1	0.4	Flomoxef	0.1~6.25	1.56	3.13

Table 2. Sensitivity distribution against clinical isolates of *Enterobacter cloacae* (23 strains)

Drug	MIC (μ g/ml)			Drug	MIC (μ g/ml)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Meropenem	<0.05~12.5	0.1	1.56	Meropenem	<0.05~12.5	0.8	3.13
Imipenem	0.4~1.56	0.8	1.56	Imipenem	0.4~12.5	3.13	12.5
Ceftazidime	3.13~>100	25	50	Ceftazidime	0.4~>100	50	>100
Flomoxef	0.1~>100	100	>100	Flomoxef	12.5~>100	>100	>100

P. aeruginosa (25株)では 10^6 CFU/ml接種で $0.4\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、 MIC_{90} は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 CFU/ml接種では $0.1\mu\text{g/ml}$ から $12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{90} は $6.25\mu\text{g/ml}$ で接種菌量により差が認められた(Table 3)。このMIC分布はIPMとほぼ同様の抗菌力と考えられる。

4) MRSA

MRSA(202株)の本剤に対する $\text{MIC}_{50, 90}$ を β -ラクタム系抗生物質IPM, FMOX, CZON, DMPPCを対照として比較検討した。 MIC_{50} でみると、本剤とIPMは他の3剤に比しより感受性を有するものと考えられる(Table 4)。

2. 血清中および胆汁中濃度

消化器外科領域患者6例に本剤500mgを生食100mlに溶解し約30分間で点滴静注し、点滴終了時より経時的に血清中および胆汁中のMEPMの濃度を測定した。6例での平均値は、血清中濃度で点滴終了時 $59.8\mu\text{g/ml}$ 、30分値 $23.2\mu\text{g/ml}$ 、1時間値 $15.8\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $9.8\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 $4.0\mu\text{g/ml}$ 、6時間値 $1.3\mu\text{g/ml}$ であった。また、胆汁中濃度は点滴終了時 $1.0\mu\text{g/ml}$ 、30分値 $3.9\mu\text{g/ml}$ 、1時間値 $5.9\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $5.2\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 $2.5\mu\text{g/ml}$ 、6時間値は $1.0\mu\text{g/ml}$ であった(Table 5, Fig. 1)。

3. 臨床使用成績

外科領域での感染症例にMEPMを使用し、その有効性、安全性を検討した(Table 6)。感染症の内訳は急性胆嚢炎4例、腹膜炎4例、急性胆管炎3例、横隔膜下膿瘍2例、敗血症、肛門周囲膿瘍、腹腔内膿瘍、腹壁

膿瘍各1例の計17例である。年齢は22歳から76歳までで平均50.9歳、性別は男性10例、女性7例であった。1日投与回数は2回、1回投与量は500mg16例、1000mg1例、投与日数は3~15日、総投与量は3~30gであった。17症例中著効5例、有効11例、やや有効1例で有効以上の有効率は94.1%であった。菌を検出し得た症例は11例で、単独菌検出例は5例、複数菌検出例は6例であった。複数菌検出例中、菌が2種検出されたもの2例、3種検出されたもの3例、4種が1例で、全例とも有効以上であった。副作用は全例で認められず臨床検査所見についても、血小板増多の1例を除き、本剤によると思われる異常例は認められなかった(Fig. 2, Table 7)。

III. 考 察

新規カルバペネム系 β -ラクタム剤MEPMの基礎的、臨床的検討を行なった。MEPMはグラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し、特にグラム陽性菌に対して強く、緑膿菌を含むブドウ糖非酵性菌、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされる。

本剤について臨床分離株に対する抗菌力を検討したが、 10^6 CFU/ml接種の結果では*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*の3菌種に対する MIC_{90} はそれぞれ $0.2\mu\text{g/ml}$, $1.56\mu\text{g/ml}$ および $6.25\mu\text{g/ml}$ と、比較対照としたIPMの MIC_{90} $0.4\mu\text{g/ml}$, $1.56\mu\text{g/ml}$ および $3.13\mu\text{g/ml}$ と比較し、ほぼ同様の良好なMIC値を示し、優れた抗菌力を示した。また、MRSA(202株)については本剤のMICをIPM, FMOX, CZON, DMPPCを対照

Table 3. Sensitivity distribution against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (25 strains)
 10^6 CFU/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Meropenem	0.1~12.5	0.8	6.25
Imipenem	0.4~6.25	1.56	3.13
Ceftazidime	1.56~50	3.13	50

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Meropenem	0.4~>100	3.13	12.5
Imipenem	0.8~12.5	3.13	12.5
Ceftazidime	3.13~100	25	100

Table 4. Sensitivity distribution against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (202 strains, 30°C , 24 h culture)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Meropenem	1.56 ~ 100	25	50
Imipenem	0.20 ~ 100	25	100
Flomoxef	1.56 ~ 100	50	100
Cefuzonam	25 ~ >100	200	>200
Methicillin	25 ~ >100	>200	>200

に比較検討した。MIC₅₀でみると本剤はIPMと同等の抗菌力を示したが、他のβ-ラクタム剤に比し高い抗菌活性を示した。消化器外科領域患者6例での血清中および胆汁中濃度を測定した。血清中濃度は点滴終了時約60μg/ml、30分値約23μg/ml、1時間値約16μg/

ml、2時間値約10μg/mlで臨床分離菌のMICを考慮すると十分な濃度と考えられる。胆汁中濃度は30分値約4μg/ml、1時間値約6μg/ml、2時間値約5μg/mlの値を示し抗菌力からみて十分な移行を示した。なお、case No. 6の血清中濃度およびcase No. 5の胆汁中濃度

Table 5. Serum and bile concentrations of meropenem

Serum concentration							
	After DIV	30 min	1	2	4	6	hours
Case No. 1	55.8	35.2	26.0	20.1	6.38	2.46	μg/ml
2	96.1	40.3	25.4	17.9	8.17	—	
3	45.0	17.9	9.51	5.58	1.75	0.59	
4	31.5	13.5	8.18	3.50	1.41	0.40	
5	61.5	23.4	20.5	9.59	4.99	2.92	
6	68.8	8.75	5.39	2.35	1.07	0.35	
Average	59.8	23.2	15.8	9.8	4.0	1.3	
Bile concentration							
	After DIV	30 min	1	2	4	6	hours
Case No. 1	4.26	9.52	7.62	3.90	1.91	0.86	μg/ml
2	0.36	4.41	14.4	9.61	2.43	—	
3	ND	1.94	4.32	3.52	2.26	1.20	
4	1.58	7.50	7.36	2.90	1.23	0.30	
5	ND	ND	ND	7.14	4.58	2.52	
6	ND	ND	1.82	4.25	—	ND	
Average	1.0	3.9	5.9	5.2	2.5	1.0	

ND: <0.06 × dilution magnification

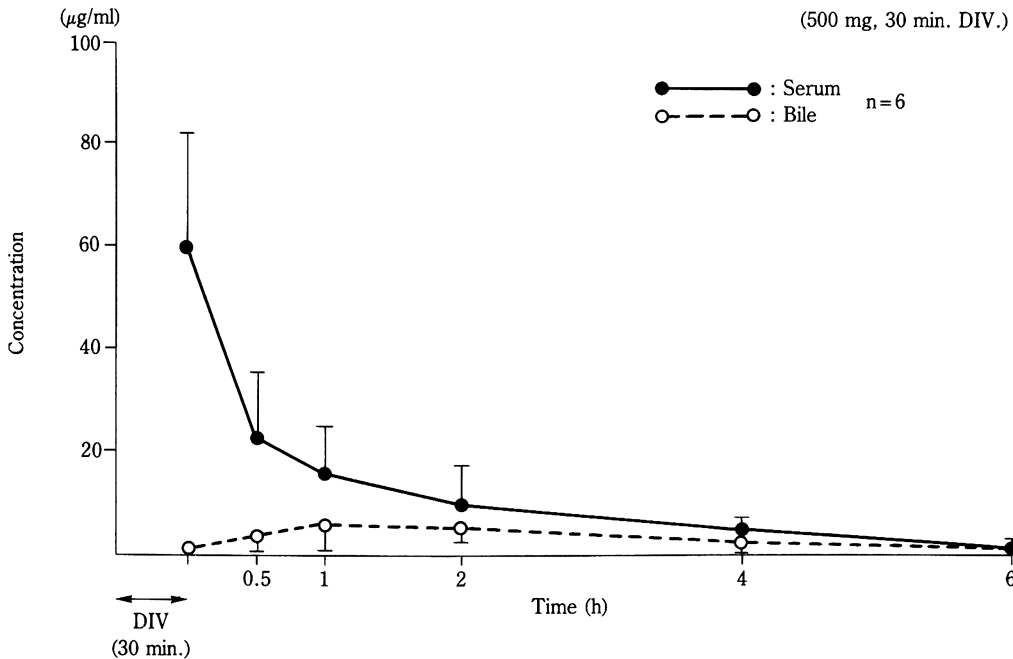


Fig. 1. Serum and bile concentrations of meropenem.

Table 6. Clinical response to meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	Disease (Underlying disease)	Organisms	Dose × duration	Efficacy	Side effect
1	54	M	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	NT	500 mg × 2/day × 5.5 days	Good	None
2	61	M	Acute cholecystitis	NT	500 mg × 2/day × 6.0 days	Good	None
3	76	F	Acute cholangitis (Cholangioma)	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> CNS	500 mg × 2/day × 14.0 days	Good	None
4	56	M	Acute cholangitis (Hepatoma)	<i>P. putida</i> <i>P. maltophilia</i>	500 mg × 2/day × 10.5 days	Excellent	None
5	22	F	Peritonitis (Acute pancreatitis)	NT	500 mg × 2/day × 5.5 days	Good	None
6	48	M	Sepsis (Gastric cancer)	<i>E. cloacae</i>	500 mg × 2/day × 8.0 days	Excellent	None
7	35	M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis post drainage op.)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	500 mg × 2/day × 11.0 days	Good	None
8	57	F	Acute cholangitis (Cholangioma)	<i>A. hydrophilia</i> <i>A. anitratus</i> <i>C. freundii</i>	1000 mg × 2/day × 15.0 days	Good	None
9	35	M	Perirectal abscess	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> α - <i>Streptococcus</i>	500 mg × 2/day × 5.0 days	Good	None
10	39	M	Acute cholecystitis	NT	500 mg × 2/day × 7.0 days	Good	None
11	63	F	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	NT	500 mg × 2/day × 14.0 days	Good	None
12	61	F	Left subphrenic abscess (Gastric cancer and cholecystolithiasis post op.)	<i>P. micros</i>	500 mg × 2/day × 10.0 days	Excellent	None
13	68	M	Right subphrenic abscess (Gall-bladder cancer post op.)	GPC	500 mg × 2/day × 11.5 days	Fair	None
14	57	M	Intra-abdominal abscess (Hepatoma)	MRSA	500 mg × 2/day × 11.0 days	Good	None
15	25	M	Localized peritonitis (Gangrenous appendicitis post op.)	<i>E. coli</i>	500 mg × 2/day × 7.0 days	Excellent	None
16	59	F	Localized peritonitis (Gangrenous appendicitis post op.)	NT	500 mg × 2/day × 3.0 days	Excellent	None
17	49	F	Abdominal abscess (Uterus cancer post op. rectovaginal fistula)	CNS <i>B. thetaiotamicrone</i>	500 mg × 2/day × 8.0 days	Good	None

CNS: coagulase-negative staphylococci NT: not tested GPC: gram-positive cocci
 MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

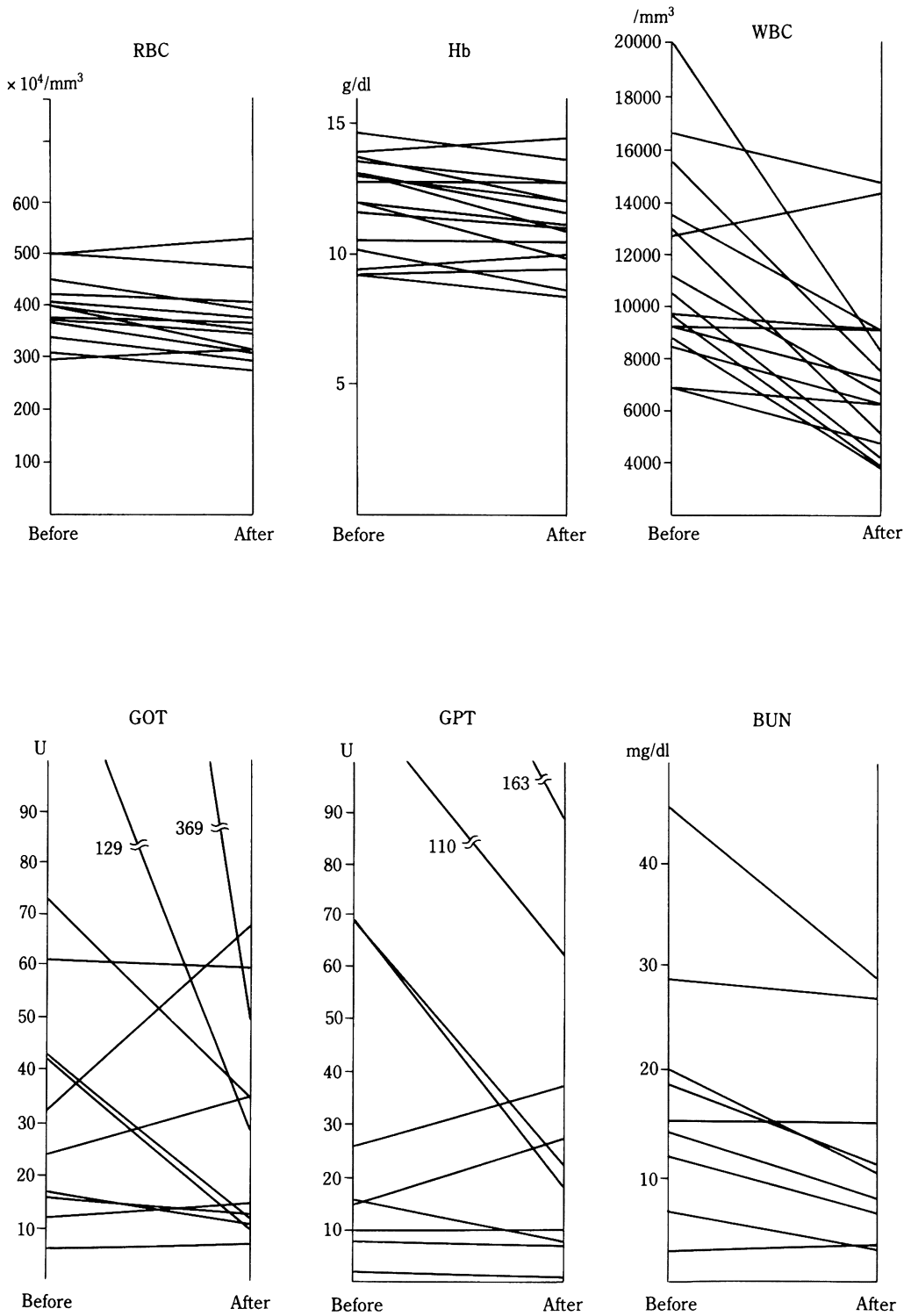


Fig. 2. Laboratory findings before and after administration of meropenem.

Table 7. Laboratory findings before and after administration of meropenem

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	505	470	14.6	13.6	45.2	40.9	15500	7500	73	35	163	89	15.3	15.1
2	422	407	13.5	12.7	41.2	38.5	7600	3900	369	50	110	62		10.8
3	297	315	9.4	10.0	29.7	31.0	9200	9200	129	28	69	22	13.2	
4	399	315	13.1	10.8	39.6	31.7	12700	14300	24	35	15	27	27.5	26.8
5	421	402	9.2	9.4	31.7	27.4	6900	6300	16	13	10	10	10.4	
6	338	293	10.1	8.6	30.3	26.3	9700	9100	12	15	8	7	11.8	6.6
7	405	375	12.7	12.8	38.8	38.8	10400	4200	43	12	69	18	6.7	3.2
8	371	342	11.6	11.0	36.5	33.2	9200	7100	32	68	26	37	2.9	3.5
9	491		14.8		46.3		7800		17		13		14.3	
10	448	389	13.7	12.0	43.5	37.0	19800	8200		26		34		9.6
11	366	310	11.9	9.8	37.2	31.9	13500	7000	42	10	16	8	20.2	10.3
12	377	362	11.9	11.1	37.1	33.7	12900	5100	17	11	15	10	14.2	7.9
13	369	366	10.5	10.5	34.4	33.9	6900	4800	44		53		15.6	
14	401	352	13.0	11.6	39.1	34.5	8400	6200	61	60		49	18.4	10.7
15	558	530	16.2	14.4	48.7	46.0	20100	14700		25		30		7.5
16	394	369	12.9	12.1	38.9	36.4	11100	6600		13		6		3.7
17	312	275	9.1	8.3	28.5	24.9	8700	3700	6	7	2	1	45.5	28.7

B: before A: after

が、他の症例と比較して異なる値を示しているが、原因は不明である。

外科領域の感染症17例に本剤を使用し、著効5例、有効11例、やや有効1例、有効率94.1%の優れた成績を認めた。副作用は認められず、本剤に起因すると考えられる臨床検査値異常は血小板増多を示した1例のみであった。

以上よりMEPMは外科領域の感染症に極めて有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of

the new carbapenem SM-7338, *Eur J Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989

- 2) 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. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 3) Yang Y, Livermore D M: Interactions of meropenem with Class I chromosomal β -lactamases, *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl. A: 207~217, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN THE SURGICAL FIELD

Hidekazu Tanaka, Shigetomi Iwai, Takeshi Sato, Masahiko Kunimatsu, Hisashi Furuhashi,
Toru Nishikawa, Takaaki Kato, Masataka Izumi, Yoshiyuki Ri, Yoshiaki Chishima,
Masahisa Akutsu, Takayuki Arai and Takashi Tanaka
Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

Kazuyuki Tomioka, Noriyoshi Seki and Yoshio Kobari
Department of Surgery, Kobari Hospital

We performed basic and clinical studies on meropenem (MEPM). The antibacterial activity of MEPM against clinical isolates was compared with that of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) and flomoxef (FMOX). MIC₉₀ was 0.2 µg/ml for *Klebsiella pneumoniae*, 1.56 µg/ml for *Enterobacter cloacae*, 6.25 µg/ml for *Pseudomonas aeruginosa* and 50 µg/ml for MRSA. MEPM was superior to IPM against *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*, and nearly equal to IPM against MRSA.

MEPM 500 mg was administered intravenously by 30minutes drip infusion, and mean serum levels were 59.8 µg/ml at 0 minutes, 23.2 µg/ml at 30 minutes, 15.8 µg/ml at one hour, 9.8 µg/ml at 2 hours, 4.0 µg/ml at 4 hours and 1.3 µg/ml at 6 hours after d.i.v. Mean biliary level was 1.0 µg/ml at 0 minutes, 3.9 µg/ml at 30 minutes, 5.9 µg/ml at one hour, 5.2 µg/ml at 2 hours, 2.5 µg/ml at 4 hours and 1.0 µg/ml at 6 hours after d.i.v..

MEPM was administered intravenously by drip infusion to 17 patients with various infections in the field of surgery. Clinical response were excellent in 5 cases, good in 11 cases and fair in 1 case, an efficacy rate of 94.1%. No side effects were noted.