

外科領域におけるMeropenemの基礎的、臨床的検討

小野成夫・田中豊治・竹中能文・加藤繁次
東京歯科大学外科学教室*

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質であるmeropenemの血清中濃度推移、腹腔内滲出液移行を検討し、あわせて臨床的検討を行い次のような結果を得た。

本剤0.5gを30分で点滴静注した時の血清中濃度の半減期は約1時間であり、腹腔内滲出液への移行は血中の濃度推移と類似しており、投与終了1時間後にpeak値が得られ、その値は5.1 μ g/mlであった。

臨床的検討について、15例の外科的感染症に1回0.5g、1日2回点滴静注で用い、著効1例、有効12例、やや有効1例、無効1例で有効率は86.7%であった。自他覚的副作用は1例もなく、臨床検査値に与える影響として尿中ウロビリノーゲン軽度上昇が1例に認められたのみであった。

Key words : Meropenem, 外科領域, 組織移行, 臨床成績

Meropenem (MEPM) は、住友製薬株式会社で合成、開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質で、構造上の特徴として1位にメチル基を導入することにより、ヒト腎デヒドロペプチターゼI (DHP-I) に対する安定性、および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対する抗菌力を向上させ、2位にプロリン側鎖を導入することにより広範囲の菌種に対する抗菌力を向上させた¹⁾。そのため本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌並びに陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、中でも *P. aeruginosa* に対する抗菌力は imipenem (IPM) の2倍と強力である²⁻⁴⁾。また、 β -lactamase に関しては、*Xanthomonas maltophilia* を除く主な菌種の酵素に極めて安定であり、このため β -lactamase 生産株に対する強い抗菌力を有する⁵⁾。さらに、DHP-I に安定なことより、単剤で投与可能となり強い抗菌力とともに本剤の大きな特徴となっている。

今回、我々は本剤の術後の腹腔内滲出液並びに血清中への移行を測定し、併せて外科領域における臨床的検討を行い、本剤の有用性を確認し、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1) 血清中濃度推移、術後腹腔内滲出液移行

本剤の血清中濃度の推移および術後腹腔内滲出液移行を検討した対象症例は、本治験実施の同意を得た、平成2年2月に東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術を受けた胆石症の53歳の男性1例で、術翌日に肝床部に先端を置いたシリコンドレインを通じて、腹腔内滲出液を経時的に採取した。その性状は淡黄色透明液であ

った。本剤0.5gを100mlの生理食塩水に溶解して30分間かけて点滴静注し、1, 3, 6時間後に腹腔内滲出液並びに対側の肘静脈より血液を採取した。採取後直ちに腹腔内滲出液ならびに血清は、-70℃で測定まで保存した。

2) MEPMの濃度測定法

血清、腹腔内滲出液の本剤の濃度は、*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌としてDisc法によるBioassayにて測定した。

3) 臨床検討

本剤の臨床効果の検討については、平成元年8月より平成2年10月までに東京歯科大学外科にて入院加療を施行し本治験実施の同意を得た外科的感染症15例を対象とした。年齢は、16歳より81歳で男性13例、女性2例であった。その内訳は、腹膜炎4例、胆嚢炎2例、肛門周囲膿瘍2例、下腿膿瘍、創化膿症、乳腺炎、下肢膿瘍、臀部膿瘍、熱傷感染、蜂巣炎各1例であった。

本剤の投与方法は全症例に本剤0.5gを100mlの生理食塩水に溶解し、30分かけて1日2回点滴静注した。

細菌学的検討は、感染巣より採取された検体を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を行った。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず本剤投与3日以内に感染症に関する自他覚症状、所見の改善がみられたものを著効 (Excellent)、同症状、所見の改善に4日以上7日以内を要したものを有効 (Good)、8日以上を要したものをやや有効 (Fair)、本

*〒272 市川市菅野6-7-1

剤投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効 (Poor)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、BUN、血清クレアチニン、尿検査等の臨床検査値の変動、およびその他の自他覚所見を観察し判定した。

Ⅱ. 成 績

1) 血清中濃度推移

本剤0.5gを30分かけて点滴静注後の血清中濃度推

移は投与1, 3, 6時間後ではそれぞれ7.7, 1.5, 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Fig. 1)。

2) 術後腹腔内滲出液移行

胆嚢摘出翌日の腹腔内滲出液内の本剤の濃度を経時的に測定した結果は、投与1時間後に最高濃度が得られ、その値は5.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、6時間後でも1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、血清より半減期が長い傾向がうかがわれた (Fig. 2)。

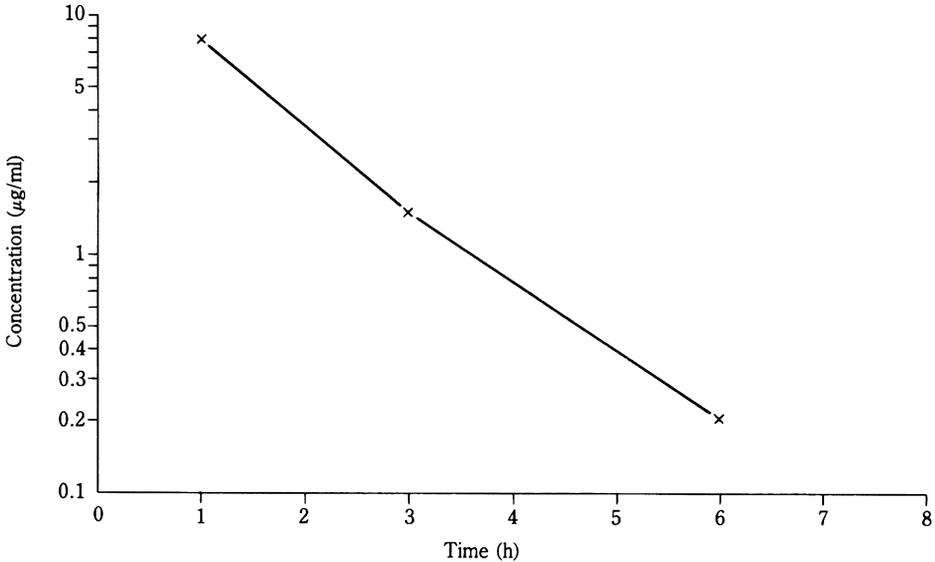


Fig. 1. Serum concentration of meropenem after 0.5 g administration (d.i.v.).

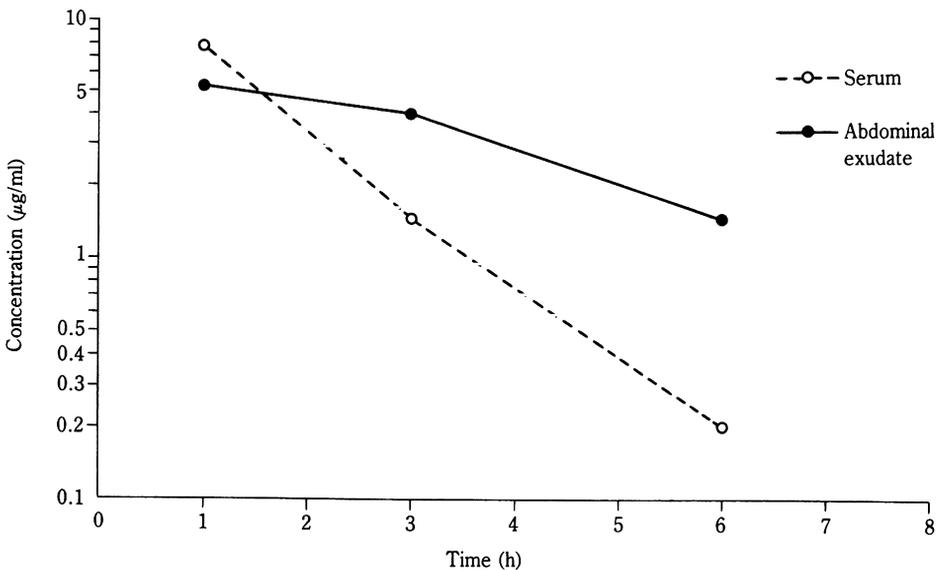


Fig. 2. Serum and abdominal exudate concentration of meropenem after 0.5 g administration (d.i.v.).

3) 臨床検討

15例の外科的感染症について、臨床的検討を行った。年齢、性、診断、投与量、投与期間、起炎菌、細菌学的ならびに臨床効果の一覧をTable 1に示した。

症例1, 2は急性虫垂炎兼限局性腹膜炎で、虫垂切除術および腹腔内ドレナージ術後に本剤を投与した。症例1, 2ともに投与開始5日後にドレーンよりの排膿

が停止し、6日目に炎症の諸症状が消失したため有効と判定した。細菌学的効果は症例1については、投与前の膿より*E. coli*および*Bacteroides fragilis*が、症例2については、投与前および投与1日後に*E. coli*および*B. fragilis*が検出されたが、いずれも本剤投与により消失した。

症例3は、急性胆嚢炎兼限局性腹膜炎で、胆嚢摘出

Table 1. Clinical effects of meropenem in surgical infection

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Clinically isolated organisms	Effect		Remarks
			Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose		Bacteriological	Clinical	
1	63 M	Acute appendicitis + Localized peritonitis	0.5 × 2	9	9	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Good	Appendectomy Drainage
2	42 M	Acute appendicitis + Localized peritonitis	0.5 × 2	8	8	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Good	Appendectomy Drainage Urobilinogen ↑
3	81 F	Acute cholecystitis + Localized peritonitis	0.5 × 2	7	7	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Cholecystectomy Drainage
4	43 M	Gastric perforation + General peritonitis	0.5 × 2	7	7	<i>α-Streptococcus</i> <i>Candida</i> spp.	Eradicated	Good	Graham's operation Drainage
5	30 M	Cholecystitis	0.5 × 2	7	7	NT	Unknown	Good	Gallbladder stone
6	47 M	Cholecystitis	0.5 × 2	7	7	NT	Unknown	Good	Gallbladder stone
7	20 M	Periproctal abscess	0.5 × 2	6	6	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Puncture
8	28 M	Periproctal abscess	0.5 × 2	8	8	(-)	Unknown	Good	Puncture
9	16 M	Abscess (left lower leg)	0.5 × 2	7	7	<i>S. aureus</i> (MSSA)	Eradicated	Good	Incision
10	56 M	Wound infection (right leg)	0.5 × 2	13	13	<i>S. aureus</i> (MRSA)	Eradicated	Fair	Diabetes
11	37 F	Right suppurative mastitis	0.5 × 2	6	6	NT	Unknown	Good	
12	23 M	Abscess (right lower leg)	0.5 × 2	4	4	<i>S. aureus</i> (MSSA)	Eradicated	Excellent	
13	25 M	Gluteal abscess	0.5 × 2	13	13	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> (MRSA)	Replaced	Poor	Abscess resection
14	54 M	Infection after burn (right leg)	0.5 × 2	13	13	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Good	Diabetes
15	77 M	Cellulitis (left leg)	0.5 × 2	7	7	NT	Unknown	Good	Diabetes

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* NT: not tested

術後および腹腔内ドレナージ術後に本剤を投与した。投与開始2日後にドレインより排膿が停止し、6日目に炎症の諸症状が消失したため有効と判定した。投与前の腹腔内滲出液より*E. coli*が検出され、細菌学的効果は消失と判定した。

症例4は胃潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎でグラハム式穿孔部閉鎖術および腹腔内ドレナージ術後に本剤を投与した。投与翌日よりドレインよりの排膿が停止し5日目に炎症の諸症状が改善されたため有効と判定した。投与前の腹腔内滲出液より α -*Streptococcus*および*Candida* spp.が検出され、細菌学的効果は消失と判定した。症例5, 6は胆嚢炎で本剤投与6日後炎症の諸症状に改善がみられ有効と判定した。細菌学的効果は検体採取不能のため判定不能とした。

症例7, 8は肛門周囲膿瘍で膿瘍穿刺後本剤を投与した。ともに本剤投与6日後、炎症の諸症状の改善がみられ有効と判定した。細菌学的効果は症例7については投与前の膿より*E. coli*が検出され消失、症例8については投与前の膿より菌が検出されなかったため判定不能とした。

症例9は左下腿膿瘍で、切開排膿後本剤を投与した。投与4日後炎症の諸症状の改善がみられ有効と判定した。投与前の膿より*Staphylococcus aureus* (MSSA)が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例10は刺創後の右膝関節部創化膿で抗菌剤の投与を受けていたが無効であった。本剤投与により排膿が停止し、炎症の諸症状の改善が見られたのは11日後であったためやや有効とした。投与前および投与9日後の膿より*S. aureus* (MRSA)が検出されたが、投与後消失した。

症例11は右化膿性乳腺炎で、本剤投与翌日に解熱、4日後に炎症の諸症状の改善がみられ有効と判定した。

細菌学的検討は実施し得ず判定不能とした。

症例12は右下肢膿瘍で、本剤投与3日後に炎症の諸症状が改善され著効とした。投与前の膿より*S. aureus* (MSSA)が検出されたが、投与後消失した。

症例13は、臀部膿瘍で他医で切開されcefoxitinの投与を受けていたが無効であった。当院で膿瘍切除術実施後本剤の投与を開始したが、排膿および炎症の諸症状が改善せず無効であった。細菌学的効果は、投与前の膿より*Enterococcus faecalis*が検出され、9日後、13日後に*S. aureus* (MRSA)が検出され菌交代と判定した。

症例14は、右足背部火傷後化膿で、本剤投与7日後白血球数の正常化および排膿が停止したので有効と判定した。投与前の膿より*S. aureus*が検出されたが投与後消失した。

症例15は、左足背部蜂巣炎で他医で抗菌剤の投与を受けていたが無効であった。本剤投与7日後、炎症の諸症状が改善したため有効とした。細菌学的効果は排膿を認めず判定不能であった。

以上15例に本剤を投与し、その臨床効果は著効1例、有効12例、やや有効1例、無効1例で有効率は86.7%であった。

起炎菌の検索は11例で実施され、計14株が同定された。その内訳は、*S. aureus* 4株(MSSA 2株, MRSA 2株)、 α -*Streptococcus* 1株、*E. faecalis* 1株、*E. coli* 4株、*B. fragilis* 2株、*Candida* spp. 1株であった。本剤投与により*E. faecalis*が*S. aureus*に菌交代したのを除きすべて消失であり、消失率は92.9%であった(Table 2)。

Ⅲ. 副 作 用

血中濃度推移、腹腔内滲出液移行を検討した1例、臨床効果を検討した15例に対して、投与前に皮内反応試験による本剤に対するアレルギー反応の有無を検

Table 2. Isolated organisms and biological effect of meropenem

Isolated organisms	Biological effect				Eradication rate (%)
	Eradicated	Decrease	Persistent	Newly appeared	
<i>S. aureus</i>	4			1	80.0
α - <i>Streptococcus</i>	1				100
<i>E. faecalis</i>	1				100
<i>E. coli</i>	4				100
<i>B. fragilis</i>	2				100
<i>Candida</i> spp.	1				100
Total	13			1	92.9

討したが、いずれも陰性であった。本剤投与前後に実施した末梢血、血清GOT、GPT、ALP、BUN、血清クレアチニン、尿検査等で本剤投与による考えられる異常値は尿ウロビリノーゲンの一過性の軽度上昇が1

例に認められたのみであった。また、本剤投与に関連すると思われる自覚的副作用症状も認められなかった(Fig. 3~5)。

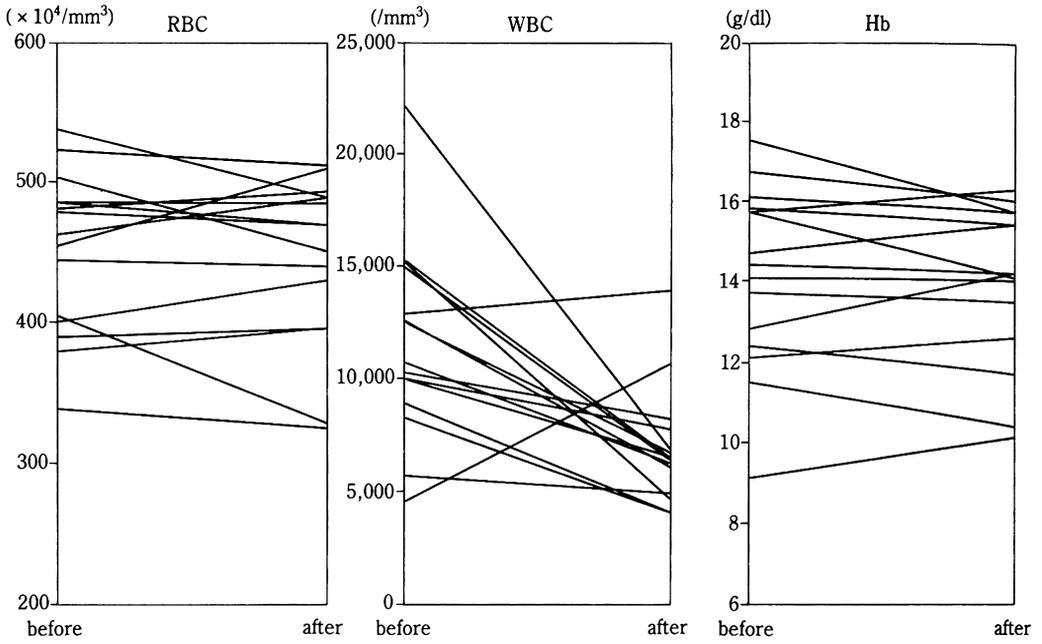


Fig. 3. Hematological change before and after meropenem administration.

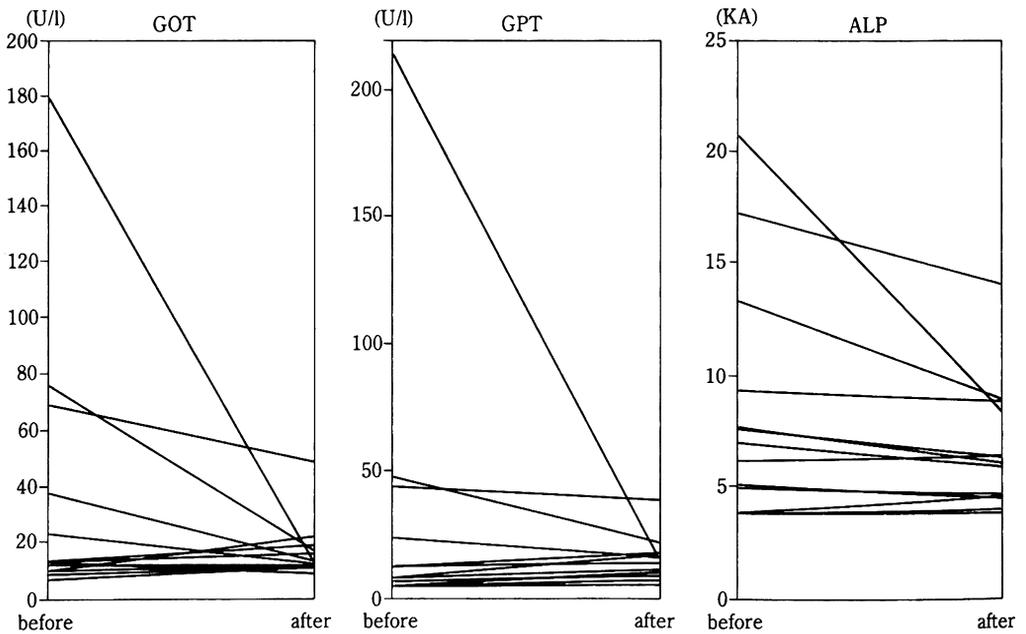


Fig. 4. Biochemical changes (liver function) before and after meropenem administration.

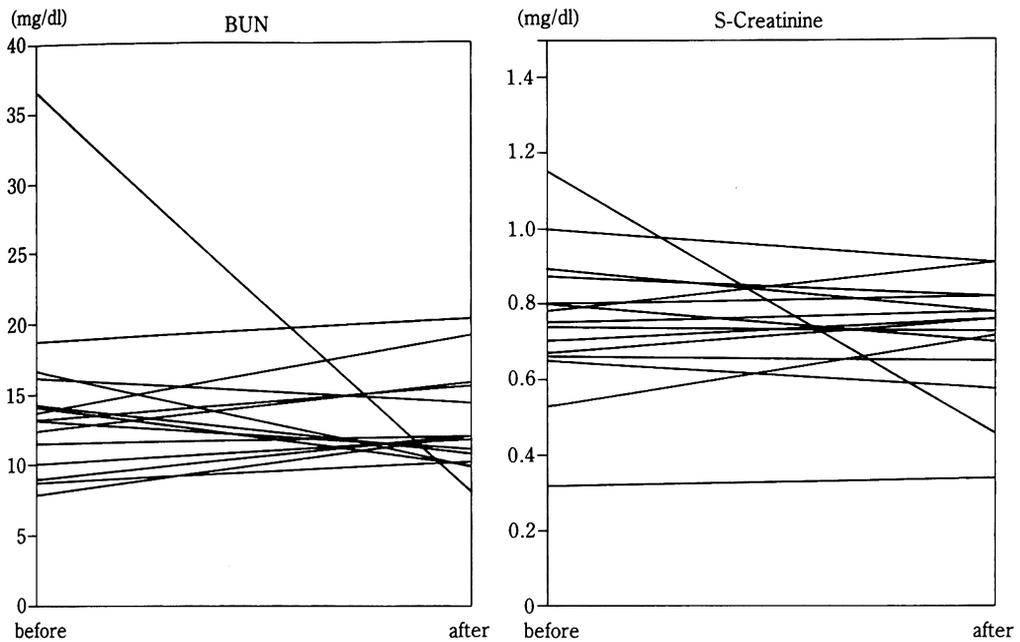


Fig. 5. Biochemical changes (renal function) before and after meropenem administration.

Ⅳ. 考 察

MEPMは、1位にメチル基を有する新しい注射用カルバペネム系抗生物質で、グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し強い抗菌力を示す²⁻⁴⁾。特に*P. aeruginosa*に対してはIPMの2倍の抗菌力を示している³⁾。また、ヒト腎DHP-Iに対して安定であるため酵素活性阻害剤を配合することなく単剤で使用可能となっている⁵⁾。

今回我々は、術後の腹腔内滲出液移行の検討を行ったが、0.5g点滴静注後のpeak値は投与1時間後に5.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。検討症例が1例のみであるため、今回は移行の傾向を知るにとどまったが、今回の臨床検討の結果より殆どの菌のMICを越える十分な腹腔への移行があると考えられ、今後の検討に期待したい。また、今回の検討で*S. aureus*, α -*Streptococcus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *B. fragilis*が除菌され、本剤の特徴である幅広い抗菌スペクトラムが裏付けられた。本剤は腎毒性が少ない抗生物質とされているが、今回の検討でも腎に対する臨床検査値異常および副作用は認められず、MEPMは安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

1) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukazawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic,

SM-7338 structure-activity relationship. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990

- 2) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987
- 3) Sumita Y, Inoue T, 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
- 4) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 5) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kouzuki T, Kato M, Fukazawa 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN THE SURGICAL FIELD

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka, Yoshifumi Takenaka and Shigetsugu Kato
Department of Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo
6-7-1 Sugano, Ichikawa, Chiba, 272, Japan

Meropenem (MEPM), a new carbapenem, was investigated in terms of its serum level, abdominal exudate distribution and clinical effect. The exudate was obtained from the abdominal cavity after surgery. The results obtained were as follows.

The serum half-life of MEPM (0.5 g) was about 1 hour. The serial changes in its distribution to abdominal exudate resembled those in serum. The peak level in the abdominal exudate (5.1 $\mu\text{g/ml}$) occurred at 1 hour after administration.

MEPM was administered to 15 patients with surgical infection. Clinical response was excellent in one case, good in 12, fair in one and poor in one. The efficacy rate was 86.7%. No side effects were noted, although a slight transient elevation in urobilinogen was observed in one case.