

Meropenemの胆汁中移行および外科的感染症の臨床的検討

清水武昭・土屋嘉昭・佐藤 攻
信楽園病院外科*

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤meropenem(MEPM)を外科感染症に対し使用し、臨床的検討を行い、同時に胆汁中移行を胆汁中胆汁酸代謝と共に腎機能や肝機能と併せ検討し、胆道感染症治療における有効性について検討した。外科的感染症症例は、胆道感染症の中でも重症な胆管炎8例、胆嚢炎・胆嚢周囲膿瘍1例、横隔膜下膿瘍1例、腹腔内遺残膿瘍1例(慢性透析患者)、骨盤内膿瘍1例、手術創感染2例、乳癌の骨転移・肺転移に合併した肺炎1例、直腸癌術後の神経性膀胱に合併した尿路感染症1例の計16例であった。

胆汁中移行に関しては、総胆管結石症でTチューブ挿入中の患者3例と悪性閉塞性黄疸3例(肝門部胆管癌2例、膵癌1例)で術後胆管内挿入sprint tubeを通じて胆汁を採取し検討した。6例の患者に合計8回の検討を行った。MEPMを500mg、30分で点滴静注し、血中濃度、胆汁中濃度、および胆汁中胆汁酸を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

血中濃度のピーク値は点滴終了直後に観察され、平均 $20.0 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$ (最高 $30.3 \mu\text{g/ml}$ 、最低 $15.5 \mu\text{g/ml}$)であった。胆汁中濃度のピーク値は3時間後より5時間後までに観察され、平均 $4.0 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ (最高 $9.78 \mu\text{g/ml}$ 、最低 $0.14 \mu\text{g/ml}$)で、MEPMは胆道感染症の治療に十分な濃度で胆汁中に移行した。MEPMの胆汁中移行は胆汁中胆汁酸濃度との関連は認められず、腎機能の悪い、血清ビリルビン濃度の低い症例が、胆汁中移行良好例であった。

外科的感染症16例にMEPMを用い加療したが、いずれも著効で、副作用はなく、有用な抗生剤と考えられた。

慢性血液透析を受けている症例で8日間連続、500mg/day投与例の8日目に、血中濃度を測定した。その血中濃度は正常腎機能者よりも少々高値を示したが、副作用は全く認められなかった。

Key words : Meropenem, 外科感染症, 胆汁中移行

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤meropenem(MEPM)は、殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し^{1,2)}、胆道感染症や腹膜炎など重症外科感染症に対する治療薬としても期待されている。このMEPMを外科的感染症に対し使用し、その有用性および安全性について臨床的検討を行い、同時に胆汁中移行を胆汁中胆汁酸代謝と共に腎機能や肝機能と併せ検討し、胆道感染症治療における有効性について検討したので報告する。

I. 胆汁中移行に関する検討

1. 対象および方法

1990年1月より10月までに信楽園病院外科に入院、手術を施行した患者のうち、治験実施の同意の得られた膵癌1例、肝門部胆管癌2例、総胆管結石症3例を対

象とした。症例の性、年齢、体重、主要な肝、腎機能検査値等をまとめてTable 1に示した。術後安定期にMEPM 500mgを生理的食塩水液100mlに溶解し30分間かけて点滴静注し、Table 2に示した如き時間帯に採血、採胆汁検討した。症例3は肝門部胆管癌に対し拡大肝左葉切除を施行したが、右葉前区域、後上区域、後下区域と3本の胆汁ドレナージチューブを挿入したため、同一血中濃度で、3ヶ所の異なる部位の胆汁中移行が確かめられるのではと考え実施した。MEPMの血中濃度および胆汁中濃度はBioassay法(試験菌には*Escherichia coli* NIHJを用い、Disc methodにて測定)によった。従来我々は抗生剤の胆汁中移行に関して胆汁酸代謝との関連性を指摘してきたが(主にセフェム系抗生剤)³⁻⁶⁾、このMEPMに対しても検討するため、胆汁中移行検討日の胆汁中胆汁酸を高速液体クロマトグ

*〒950-21 新潟市西有明町1-27

ラフィーにて測定し併せ検討した。慢性透析患者の2例にMEPMを使用した。1例(Table 1, 症例4)は胆汁中移行を検討し、1例(Table 4, 症例11)は8日間連続、500mg/day投与の8日目に、血中濃度の推移を測定した。

2. 成績

MEPM投与後の血中濃度、胆汁中濃度の成績はTable 2に示した。胆汁中胆汁酸濃度およびMEPMの最高血中濃度、最高胆汁中濃度はTable 3に示した。血中濃度のピーク値は点滴終了直後に観察され、平均 $20.0 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$ (最高 $30.3 \mu\text{g/ml}$, 最低 $15.5 \mu\text{g/ml}$)であった。胆汁中濃度のピーク値は3時間後より5時間後までに観察され、平均 $4.0 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ (最高 $9.78 \mu\text{g/ml}$, 最低 $0.14 \mu\text{g/ml}$)で、MEPMは胆道感染症の治療に十分な濃度で胆汁中に移行した。MEPMの胆汁中最高濃度は胆汁中胆汁酸濃度との間には相関関係はなく($r=0.2789$), 血清ビリルビン濃度($r=-0.7542$, $p<0.05$), クレアチニンクリアランス($r=-0.9617$, $p<0.01$)との間に有意の負の相関関係があった。8日間連続500mg投与の8日目の慢性透析患者の血中濃度は、点滴直後32.9, 2時間後, 32.3, 4時間後, 23.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床成績

1. 対象

1990年1月より12月までの間、信楽園病院外科に入院加療した重症外科感染患者のうち、同意の得られた16例にMEPMを用い、臨床的有用性、副作用について検討した。いずれも本剤使用前に本人及び家族に同意を求め了解していただいた。年齢は34歳~77歳

Table 3. Peak levels of total bile acid and meropenem in bile and serum

Case No.	Meropenem ($\mu\text{g/ml}$)		Total bile acid ($\mu\text{M/L}$)
	Serum	Bile	
1	15.5	2.60	93914
2	30.3	1.68	14182
3 ①	19.3	1.86	9699
②		2.24	14488
③		0.20	4757
4	18.9	9.72	50980
5	15.8	3.94	1978
6		9.78	27525

Table 1. Background of patients studied

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Renal function Ccr (ml/min)	Total bilirubin (mg/dl)
1	63	M	52.0	Hilar bile duct cancer	73.5	0.7
2	68	M	46.0	Pancreas cancer	85.6	1.5
3	65	M	54.5	Hilar bile duct cancer	81.6	3.5
4	39	M	45.0	Choledocholithiasis	0	0.2
5	59	M	50.0	Choledocholithiasis	70.1	0.9
6	61	M	45.0	Choledocholithiasis	24.2	0.3

Table 2. Serum and biliary levels of meropenem (500 mg drip infusion/30 min)

Case No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						Biliary levels ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.5 h	1 h	1.5 h	3 h	4 h	5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h	14 h
1	15.5	9.73	5.37	2.62			0.46		2.60		0.78		0.58			
2	30.3	9.85	6.34	2.21			0		1.68		0.58		0			
3 ①	19.3	9.35	5.87	2.05			0		1.86		0.76		0			
②						0		1.82		2.24		0.16				
③						0		0.14		0.20		0				
4	18.9				14.4		1.48	7.48	7.18	9.72	8.68	6.46		5.18		4.38
5	15.8		10.0			1.17	2.54	3.94	3.70	1.48	0.78	0.54				0.26
6								9.78	4.80	4.70		2.14				1.22

で、男性13例、女性3例であった。

外科的感染症症例は、胆道感染症の中でも重症な胆管炎8例、胆嚢炎・胆嚢周囲膿瘍1例、横隔膜下膿瘍1例、腹腔内遺残膿瘍1例(慢性透析患者)、骨盤内膿瘍1例、手術創感染2例、乳癌の骨転移・肺転移に合併した肺炎1例、直腸癌術後の神経性膀胱に合併した尿路感染症1例であった。

2. 投与量

いずれの症例も1回投与量は500mgとし、生理的食塩水100mlを用い溶解し、30分にて点滴静注した。慢性透析患者には1日1回、その他の15例には1日2回投与した。投与期間は6～12日間であった。

3. 効果判定基準

原因菌の消長、臨床症状とCRP、白血球数など関連した検査所見の改善と共に、胆汁中白血球数の変動⁷⁾考慮にいれ、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)に判定した。

胆汁中白血球数の測定は、尿沈査の場合と同じく、胆汁採取後直ちに遠沈の後、沈澱物を尿沈査染色液で染色後鏡検し、半定量判定した¹⁾。

4. 副作用についての検索

発疹、発熱、投与時の悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの臨床的な副作用に留意するほか、投与前、投与中、投与後の各種検査値から本剤の腎、肝、骨髄への影響をみた。腎機能では血中尿素窒素(BUN)およびクレアチニン(Cr)、クレアチニンクリアランス(Ccr)、肝機能はアルカリフォスファターゼ(ALP)、トランスアミナーゼ(GOT, GPT)、ビリルビン、LDH、 γ -GTP、骨髄機能としては末梢血ヘマトクリット(Ht)、白血球数(WBC)、血小板数(Plat)、それに全身の過敏反応とも合わせて白血球分画の好酸球百分比(Eo)を指標とした。

5. 結果

1) 臨床効果

成績をTable 4に示した。MEPM投与開始後、全例がわずか1～3日で臨床症状および検査所見の急速な改善が認められた。臨床効果は16例全例が著効で、有効率100%であった。細菌学的効果では10例において起因菌が分離同定され、1例には胆汁沈渣でのみ細菌が胆汁中に多数認められた。8例において細菌は消失した。細菌の減少は2例に、不変は1例で、すべて細菌消失の困難な胆汁外瘻を有する胆管炎症例であったが、臨床症状、臨床検査成績、胆汁沈渣白血球数などすべて急速に正常化した。延べ18菌株の内、15菌株の消失が認められた。内訳はグラム陽性菌4株、陰性菌9株、嫌気性菌5株であった。12例において本剤

使用直前まで抗菌剤(症例10はimipenem/cilastatin: IPM/CS)が使用されていたが全て無効で、MEPMを使用することにより初めて臨床症状、検査成績が改善した。症例11は慢性透析患者で500mg/dayを8日間連続使用し、8日目に測定した血中濃度を投与直後32.9 μ g/ml、4時間後23.6 μ g/mlであった。患者は副作用もなく試験終了し、その臨床効果は著効であった。

2) 副作用

MEPMに起因すると考えられる臨床的な副作用および検査値の異常は全く認められなかった(Table 5)。

III. 考 按

胆道感染症治療の最近の進歩は目ざましいものがある。新しい抗菌剤の出現と胆汁ドレナージ法の進歩により、重症で多臓器不全(MOF)となった症例も数多く救命できるようになってきた。感染巣のドレナージが超音波診断装置の出現により、より一層容易となり^{8,9)}、抗菌剤の胆道感染症に果たす役割も次第に明確となってきた。閉塞性胆管炎では抗生剤のみでは治療に導くことが出来ず、抗生剤の胆汁中移行も認められず、ドレナージにより初めて抗生剤の胆汁中移行が確認され、胆管炎も治し得ることがわかってきた¹⁰⁾。胆道感染症では、抗生剤の感染菌に対する抗菌力と共に、胆汁中移行が大切である^{5,6)}。我々はこの胆汁中移行の問題が、胆汁酸代謝と密接な関係にあることを述べてきた³⁻⁶⁾。経皮経肝胆汁ドレナージ(PTCD)等で胆汁外瘻をつけ胆汁を飲用など腸管に戻す処置を併用しないと、数週で抗生剤の胆汁中移行は全く認められなくなる。胆汁外瘻のある胆管炎の患者に抗生剤を特に変更、増量などせず胆汁飲用を開始することで治癒せしめた症例もあった。今回新しい抗生剤MEPMに接し、胆道感染症に適するか否かを胆汁中移行の面から検討し併せて胆汁中胆汁酸も測定し、胆汁酸代謝との関わりも検討した。

胆汁中移行の検討に用いた症例は6症例8回で、症例3は肝門部胆管癌に対し拡大肝左葉切除を施行したが、右葉前区域、後上区域、後下区域と3本の胆汁ドレナージチューブを挿入したため、同一血中濃度で、3ヶ所の異なる部位の胆汁中移行が確かめられるのではと考え実施した。血中ピーク濃度は19.3 μ g/mlであり、胆汁中MEPMピーク濃度および胆汁中胆汁酸濃度はそれぞれ右葉前区域で1.86 μ g/ml、9699 μ M/L、後上区域2.24 μ g/ml、14488 μ M/L、後下区域0.20 μ g/ml、4757 μ M/Lと各区域で大きく異なった結果を得た。血中濃度が同一であっても胆汁中抗生剤移行は大きく異なることを実証した形となった。手術以前よりあった胆管炎によって生じた肝障害が各区域によって差があ

ったなどの理由が考えられたが、今後も検索を続ける必要があると考えられた。いずれにしても胆汁中胆汁酸濃度と胆汁中抗生剤濃度は、他のセフェム系抗生剤と同様、胆汁酸代謝と関連があるのではないかと思われたが、症例1や症例4は胆汁中胆汁酸濃度は高濃度であるにもかかわらず、MEPMの濃度はさほど高値ではなく、本剤の胆汁中移行は胆汁酸濃度に相関しなかった($r=0.2789$)。血清ビリルビン濃度($r=-0.7542$,

$p<0.05$)、クレアチニクリアランス($r=-0.9617$, $p<0.01$)との間に有意の負の相関関係があった。つまりMEPMの胆汁中移行は胆汁酸代謝との関連は認められず、腎機能の悪い、血清ビリルビン濃度の低い症例が、胆汁中移行良好例であった。セフェム系抗生剤では胆汁中抗生剤移行を良好とするため、胆汁外瘻患者では、胆汁飲用などの処置を必要としたが、このMEPMでは結論は出せなかったが、重症な外瘻患者を

Table 4. Clinical effect of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	Underlying disease	Diagnosis	Dosage of meropenem (mg × times × days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
1	63 M	Hilar bile duct cancer post op.	Acute cholangitis	500 × 2 × 8	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Excellent	—
2	76 F	Intrahepatic gallstone	Acute cholangitis	500 × 2 × 12		Unknown	Excellent	—
3	64 M	Pancreas cancer (post PD)	Acute cholangitis	500 × 2 × 10		Unknown	Excellent	—
4	57 M	Pancreas cancer	Acute cholangitis	500 × 2 × 8		Unknown	Excellent	—
5	65 M	Hilar bile duct cancer post op.	Acute cholangitis	500 × 2 × 12		Unknown	Excellent	—
6	67 M	Intrahepatic gall stone	Acute cholangitis	500 × 2 × 7	<i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	—
7	77 M	Gallbladder cancer Ileus	Acute cholangitis	500 × 2 × 12	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	Decreased	Excellent	—
8	65 F	Gallbladder cancer DM, Liver cirrhosis	Acute cholangitis	500 × 2 × 8	Bile sediment bacteria 3+	Eradicated	Excellent	—
9	56 M	Cholelithiasis DM, Liver cirrhosis	Acute cholecystitis Perigallbladder abscess	500 × 2 × 12	<i>K. pneumoniae</i>	Decreased	Excellent	—
10	68 M	Gastric cancer post op. Myeloma	Subphrenic abscess	500 × 2 × 12		Unknown	Excellent	—
11	34 M	Appendicitis perforation post op. Chronic renal failure (Hemodialysis patient)	Intraabdominal abscess Wound infection	500 × 1 × 8	<i>C. freundii</i> <i>Peptostreptococcus</i>	Eradicated	Excellent	—
12	73 M	Rectal cancer, Ascending colon cancer post op.	Pelvic cavity abscess	500 × 2 × 7	<i>E. faecium</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Excellent	—
13	74 M	Sigmoid colon cancer post op. Multiple metastatic liver cancer	Wound infection	500 × 2 × 6	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	—
14	45 M	Remnant appendicitis perforation, panperitonitis post op.	Wound infection	500 × 2 × 7	<i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. fragilis</i> , <i>B. ovatus</i>	Eradicated	Excellent	—
15	77 F	Rt. breast cancer, lung and bone metastasis	Pneumonia	500 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	—
16	56 M	Rectal cancer post op. Neurogenic bladder	Urinary tract infection	500 × 2 × 8	<i>C. freundii</i>	Eradicated	Excellent	—

PD: pancreatoduodenectomy

DM: diabetes mellitus

Table 5. Laboratory findings before and after meropenem treatment

No.	CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	γ-GTP (U/l)	LAP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	Na (mEq/ml)	K (mEq/ml)	Cl (mEq/ml)
1	B	2.45	10100	3	372	10.9	33.6	23	27	597	0.7	265	77		15	0.7	73.5	140	4.7	102
	A	0.16	5300	3	395	11.8	35.8	25	19	413	0.7	250	56		15	0.7	92.6	142	4.5	105
2	B	+6	14200	0	469	11.7	38.7	86	54	917	4.9	328	219		9	0.7		137	4.5	98
	A	—	5400	3	423	11.0	35.5	72	28	439	0.5	321	88		7	0.6		142	4.5	104
3	B	+6	19800	0	401	12.1	37.1	67	44	1942	7.1	446	267	224	40	1.8	32.6	135	4.2	100
	A	+	7600	3	385	11.5	36.0	25.3	35	2045	2.0	294	295	271	12	0.6	63.4	138	4.3	101
4	B	6.27	20100	4	341	10.6	32.1	36	52	1762	9.7	321	411		12	0.5	85.3	133	3.5	95
	A	2.82	5300	1	339	10.6	32.5	15.5	28	1022	6.4	336	243		15	0.4	118.0	131	3.8	101
5	B	+6	10600	1	374	11.2	36.1	56	111	597	8.7	380	60	48	18	0.6	72.7	140	3.1	103
	A	—	7200	2	339	10.0	32.0	25.9	24	19	493	2.2	286	42	17	0.7	81.6	143	4.2	103
6	B	+6	14200	1	424	9.4	31.6	52	74	324	0.5	339	29	51	19	0.8	56.5	140	5.3	102
	A	±	8700	2	445	10.2	34.1	37.0	18	28	287	0.4	309	29	52	16	0.7	90.0	141	5.2
7	B	5.23	5200	3	352	11.3	35.2	3.9	126	631	2.4	524	108		40	2.0		137	4.7	102
	A	0.6	6400	3	380	12.6	38.5	16.5	34	20	469	0.5	397	74	17	0.5		138	4.9	103
8	B	9.23	17600	3	377	11.7	37.5	14.4	78	56	284	2.6	531	50	14	0.8	56.5	139	4.0	103
	A	1.58	5700	3	388	12.0	38.0	15.4	36	21	271	1.0	373	26	9	0.5	83.0	140	4.4	106
9	B	+6	23600	0	396	11.9	35.8	6.5	44	30	866	0.5	324	49	33	1.5	33.4	131	5.0	96
	A	+	7900	0	354	10.4	32.6	27.5	26	11	335	0.8	307	35	10	0.7	63.1	139	4.0	104
10	B	+6	12600	0	415	11.7	36.2	35.4	15	10	356	0.7	340	74	48	0.6	101.9	139	5.0	100
	A	±	3900	2	398	10.9	35.0	24.5	25	27	171	0.5	231	24	42	15	0.6	114.2	145	4.4
11	B	+6	14700	0	395	9.7	31.8	17.8	22	13	182	0.2	338	43	63	49	12.4	147	3.6	108
	A	±	6400	1	403	9.7	32.9	52.1	26	17	201	0.3	251	34	57	29	7.1	142	3.5	106
12	B	8.39	10800	5	375	9.5	29.4	30.8	30	23	204	0.4	375	32	15	0.7	60.8	138	4.4	103
	A	0.66	7100	3	358	9.0	29.1	46.3	19	17	260	0.3	362	36	17	0.7	61.2	141	4.3	104
13	B	+4	15100	2	466	10.5	36.0	29.4	28	37	174	0.9	459	16	13	0.7	49.6	143	4.5	103
	A	—	4700	2	478	10.7	38.0	37.6	38	62	244	0.5	364	25	15	0.7	51.7	144	4.4	105
14	B	10.0	10300	1	382	12.3	37.3	52.5	60	57	440	0.4	480	151	14	0.9		137	4.5	101
	A	1.04	7200	6	386	12.0	37.7	51.4	33	49	361	0.5	334	103	13	0.8	56.7	143	4.6	105
15	B	+6	7500	0	300	9.9	29.9	18.7	28	17	161	0.4	414	15	21	0.8	46.3	142	2.8	111
	A	±	3400	2	268	9.8	27.3	23.2	24	16	202	0.4	493	25	13	0.7	43.7	142	3.5	107
16	B	7.89	9600	6	380	11.6	35.5	26.1	15	12	185	1.8	306	13	55	24	1.0	146	3.7	108
	A	0.08	4200	5	415	13.3	38.1	19.2	23	18	215	0.7	427	17	48	14	0.6	143	3.7	104

B: before A: after

含む胆管炎症例の治療に用いたところ、全て著効で、他の抗生剤に比し抗菌力以外に有利な点があるのではとも推測されたが、今後の検討を要すると考えられた。

外科的感染症16例にMEPMを用い加療したが、いずれも著効例で、副作用はなく、有用な抗生剤と考えられた。12例において本剤使用直前までIPM/CSを含む抗生剤が使用されていたが全て無効で、MEPMを使用することにより初めて臨床症状、検査成績が改善した。

慢性透析患者に500mgを1日1回8日間連続投与した例においても著明な血中への累積もなく、安全で有効な成績を示した。

以上の結果より、MEPMは外科的感染症に有用な薬剤であると考える。

文 献

- 1) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* anti-bacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 8: 908-916, 1989
- 2) Cullman W, Dick W: Heterogeneity of β -lactamase *Pseudomonas maltophilia*, a nosocomial pathogen. *Chemotherapy* 36: 117-126, 1990
- 3) 清水武昭, 菅野鑑一郎, 吉田奎介, 川口英弘: 抗生物質の胆汁中移行に関する研究-特に胆汁酸代謝と関連して-胆汁酸代謝研究の進歩: 325-331, 東洋書店, 東京, 1984
- 4) 清水武昭, 関根 理, 吉田奎介: Cefixime (CFIX)の胆汁中移行に関する検討及び胆道感染症の治療経験. *Chemotherapy* 33(S-6): 491-498, 1985
- 5) 清水武昭, 長谷川 滋, 内田克之, 土屋嘉昭, 塚田一博, 吉田奎介: 重症胆道疾患における感染症治療の要点. 腹部救急診療の進歩 10: 575-579, 1990
- 6) 清水武昭, 土屋嘉昭: 胆道系感染症に対する化学療法. *日本臨床* 48: 2247-2252, 1990
- 7) 清水武昭: 胆道感染症とその治療-胆道感染症の特殊性と化学療法の役割-新潟県医師会報 473: 1-8, 1989
- 8) 渡辺五朗, 鶴丸昌彦: 胆嚢炎・胆管炎の超音波診断. *胆と膵* 10: 341-347, 1989
- 9) 高田忠敬: 影像下直達法による経皮的胆管ドレナージの研究. *日本消化器外科学会雑誌* 9: 761-767, 1976
- 10) 石川羊男, 岸本孝博, 宮井満久, 宮村 忍, 嵯峨山 徹, 辰己 葵, 森垣 驍: 抗生物質胆汁中移行の経日的観察-とくにPTCDを用いた閉塞性黄疸解除時について-医学のあゆみ 102: 824-826, 1977

FACTORS INFLUENCING BILIARY EXCRETION AND CLINICAL EVALUATION OF A NEW ANTIBIOTIC, MEROPENEM

Takeaki Shimizu, Yoshiaki Tsuchiya and Osamu Sato

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata-shi 950-21, Japan

The purpose of the present study was to evaluate the influences on biliary excretion and provide a clinical evaluation of meropenem (MEPM), a new synthetic, parenteral carbapenem antibiotic. The 6 patients who were operated upon (3 with choledocholithiasis, 2 with hilar bile duct cancer and one with pancreas cancer) were tested for the biliary excretion of MEPM and bile acid in bile, and given clinical examinations. Every case was administered 500 mg MEPM in 100 ml saline by intravenous drip infusion during 30 minutes. The concentrations of MEPM in serum and bile were measured by bioassay and bile acid in bile was determined by HPLC method. These tests were accomplished in the stable state. The peaks of MEPM in serum ranged from 15.5 to 30.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean $20.0 \pm 5.4 \mu\text{g}/\text{ml}$) and in bile from 0.14 to 9.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean $4.0 + 3.7 \mu\text{g}/\text{ml}$). The levels of total bile acid in bile were $27190 + 31152 \mu\text{M}/\text{L}$. The MEPM levels in bile were very closely correlated with total bilirubin ($r = -0.7542$, $p < 0.05$) and creatinin clearance ($r = -0.9617$, $p < 0.01$), but these were not correlated with bile acid metabolism. The biliary excretion of MEPM indicated that there was enough drug to treat biliary infection.

The clinical efficacy of MEPM was evaluated in 16 patients: 9 with biliary tract infection, 3 with intraabdominal abscess, 2 with wound infection, 1 with pneumonia and 1 with urinary tract infection. The results were excellent in all 16 patients.

No side effects were observed.