

外科領域感染症に対するMeropenemの臨床使用経験

森本 健・木下博明・酒井克治^{*1}

中谷守一

大阪市立大学医学部第2外科*

(*¹現 田辺中央病院)

上田隆美

服部中央病院外科

藤本幹夫・大野耕一

市立藤井寺市民病院外科

久保正二^{*2}・太田泰淳

芦原病院外科

(*²現 大阪市立大学医学部第2外科)

山崎 修

市立桃山市民病院外科

山田 正

石切生喜病院外科

平田早苗・村松秀樹

大阪市立城北市民病院外科

大森国雄

東住吉森本病院外科

外科的感染症42例にmeropenem(MEPM)を使用するとともにpercutaneous trans-hepatic cholangiodrainage (PTCD)中の2例とT-tube drainage中の3例とretrograde trans-hepatic bile drainage (RTBD)中の1例について本剤の胆汁移行を検索し、以下の結果を得た。1) MEPM 0.5gを投与時のMEPMの血漿中濃度は点滴終了時10.5~36.0 μ g/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、点滴開始後6時間では0.20~1.50 μ g/mlとなった。胆汁移行は点滴開始後、1~3時間で2.20~12.0 μ g/mlのピークレベルに達し、以後漸減し、5~6時間では0.11~1.62 μ g/mlとなった。2)臨床効果判定の行われた42例では著効20例、有効17例、やや有効4例、無効1例、有効率88%であった。3)各症例ごと25例で判定しえた細菌学的効果は消失19例、減少3例、菌交代1例、不変2例、消失率76%、分離菌ごとに判定の行われた47株で消失40株、減少2株、不変5株、消失率85%であった。4)MICは44株について検討され、3.13 μ g/ml以上の有効性の期待できない株は6株であった。5)副作用としては本剤によると確定できる例はなかったが、投与後7例にtransaminaseの上昇、BUNある

*〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

いはcreatinine値の上昇, 赤血球数の減少, ヘモグロビン, ヘマトクリットの低下, alkaline phosphataseなどの検査値の異常を認めた。

Key words : Meropenem, carbapenems, 外科領域感染症, 胆汁移行

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社で開発されたカルバペネム系注射用抗生物質である。Imipenem (IPM) 同様 β -lactamaseに安定で*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*をはじめとするグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*を含む嫌気性菌に強力な抗菌活性を示す。しかも, 基礎実験において腎障害を認めないことより, 単剤で使用が可能である。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得, その成績を報告するとともに動物実験では十分に検索がなされていなかったヒトの胆汁移行について検討し, 各種外科的感染症に対し, 有用性が期待される結果を得たのでその成績について報告する。

I. 胆汁移行にする検討

1. 対象と方法

1989年10月から1990年3月までに大阪市立大学医学部附属病院第2外科あるいはその関連病院に入院する percutaneous trans-hepatic cholangiodrainage (PTCD) 中の2例とT-tube drainage中の3例とretrograde trans-hepatic bile drainage (RTBD) 中の1例について本剤の胆汁移行を検索した。投与方法はMEPM 0.5gを100mlの生理食塩水に溶解し, 30分で点滴した。胆汁移行検索例では点滴開始後, 30分, 1, 2, 4, 6時間に採血し, その血漿をさらに1時間毎に6時間まで胆汁を全量回収, 計量の後, 0.2Mの3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) buffer pH 7.0を加え2倍に希釈し, それぞれ液体窒素中で短時間のうちに凍結, 測定まで -80°C で保存した。検体中のMEPMの濃度測定は*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌としたbioassay法を用い, Difco社製Nutrient agar培地

上でペーパーディスク法にて行った。

なお, 本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ, 口頭ないし, 書面による承諾を得て遂行された。

2. 結果

今回胆汁移行の検討対象となった6例についてその背景因子をTable 1に示した。検討対象のうち2例はいずれも閉塞性黄疸に対してPTCDによる減黄中で, 他の3例もtransaminaseあるいはalkaline phosphataseの上昇など, 軽度ないし中等度の肝機能障害を呈していた。また, 4例は70歳以上の高齢者であった。

胆汁・血漿中濃度測定結果についてはTable 2に示した。MEPMの血漿中濃度は点滴終了時 $10.5\sim 36.0\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり以後漸減し, 点滴開始後6時間では $0.20\sim 1.5\mu\text{g/ml}$ となった。胆汁移行は点滴開始後, $1\sim 3$ 時間で $2.20\sim 12.0\mu\text{g/ml}$ のピークレベルに達し, 以後漸減し, 6時間後では $0.11\sim 1.62\mu\text{g/ml}$ となった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1989年6月から1991年3月までに大阪市立大学医学部第2外科およびその関連施設に入院中あるいは通院中の外科的感染症例を対象として, 原則としてMEPM, 0.5gを100mlの生理的食塩水に溶解し, 30分で点滴する方法で1日1回から2回, 3日間以上投与し, 臨床的效果, 細菌学的効果, および安全性を検討した。臨床効果の判定は大阪市立大学第2外科の静注用抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち, 著効: 投与開始5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合, 有効: 7日以内に2/3以上の炎症症状が消失した

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case no.	Sex	Age	BW (kg)	Route of bile drainage	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)
1	F	85	63	T-tube	57	92	
2	F	76	39	T-tube	37	44	3.4
3	F	77	52	PTCD	35	58	42.9
4	F	71	41	PTCD	63	119	18.8
5	M	43		T-tube	45	133	31.5
6	M	53	54	RTBD	121	423	18.4

PTCD: percutaneous trans-hepatic cholangiodrainage

RTBD: retrograde trans-hepatic bile drainage

場合、やや有効：10日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした(Table 3)。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とし、投与終了時、治療開始時とは異なる菌株と一部残存する菌株を認めても治療開始時の菌株の大半が消失していた場合には減少と判定した。

また、分離菌の本剤に対するMICは日本化学療法学会標準法¹⁾により測定した。

臨床検査値は投与前後3日以内で検討することとしたが、投与中であっても5日以上投与後の検査値であれば投与後に準じて評価の対象とした。

2種類の属性による階級によってできた分割表については、 $n \times n$ 分割表としてのみならず、着目すべき度数について排反事象を設定できるときは、それらについての 2×2 分割表として χ^2 検定を行った。また、後者については各度数のうち1つでも9以下の度数があれば、Fisherの直接確率計算法を用いた。

なお、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、口頭ないし、書面による承諾を得て遂行された。

2. 結果

41例42感染症に本剤を投与し、治療した。1例のみ2回のエピソードを認めたが、以下、1感染症1症例として扱った。入院中あるいは通院中の外科的感染症42症例を対象として、対象42例(男性26例、女性16例)の年齢は16~79歳、平均55.1歳、男性平均49.4歳、女性平均64.3歳であった。臨床効果の判定は42例で評価され、全例で臨床効果、臨床検査値の変動を含む安全性を検討し、24例で細菌学的効果の評価した。投与期間は4~19日、平均9.4日であった。本剤の総投与量は2.5~26gで平均9.3gであった。

1) 臨床効果

各症例ごとの要約をTable 4-1~-3に、疾患別の臨床効果をTable 5に示した。臨床効果判定の行われた42例では著効20例(48%)、有効17例(40%)、やや有効4例、無効1例、有効率88%であった。腹膜炎9例(胃潰瘍穿孔1例、虫垂炎穿孔3例、胃癌の穿孔1例、

Table 2. Levels ($\mu\text{g/ml}$) of meropenem in plasma and bile after venous drip infusion of 0.5 g meropenem for 30 min

Case no.	Plasma Bile	0.5 h	1 h 0~1 h	2 h 1~2 h	3 h 2~3 h	4 h 3~4 h	5 h 4~5 h	6 h 5~6 h
1	Plasma	19.3	17.2	8.60		3.20		1.50
	Bile		<0.06	2.58	4.17	2.48	1.96	0.97
2	Plasma	10.5	6.40	2.70		0.80		0.20
	Bile		<0.1	1.17	2.46	1.34	0.37	0.11
3	Bile		3.12	8.32	2.67	1.22	0.51	0.22
4	Plasma	36.0	20.4	10.7		3.00		0.90
	Bile		1.66	12.0	6.56	4.90	2.52	0.88
5	Plasma	31.0	8.60	3.00		0.80		0.30
	Bile		2.06	5.04	4.84	3.36	0.42	1.62
6	Plasma	16.4	8.20	2.87		0.72		0.29
	Bile		2.10	2.20	1.70	0.54	0.20	0.20
Mean $\pm$ SD	Plasma	22.6 $\pm$ 10.6	12.1 $\pm$ 6.23	5.57 $\pm$ 3.80		1.70 $\pm$ 1.28		0.64 $\pm$ 0.56
	Bile		2.24 $\pm$ 0.62	5.22 $\pm$ 4.20	3.73 $\pm$ 1.81	2.31 $\pm$ 1.62	1.00 $\pm$ 0.98	0.67 $\pm$ 0.60

Table 3. Grading of response to therapy for surgical infection

Excellent:	Two-thirds or more of the signs or symptoms disappeared within 5 days after the start of treatment
Good:	Two-thirds or more of the signs or symptoms disappeared within 7 days after the start of treatment
Fair:	Any one sign or symptom disappeared within 10 days after the start of treatment
Poor:	None of the signs or symptoms disappeared or else they worsened, by 10 days after the start of treatment

Table 4-1. Summary of response to therapy of different infections

Case no.	Age (y)	Sex	Disease Site of infection Underlying disease	Bacterium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side-effects
1	40	M	Diffuse peritonitis with perforating gastric ulcer	CNS ↓ (-)	0.39	0.5×2	11	11	Eradicated	Excellent	(-)
2	54	M	Diffuse peritonitis with perforating appendicitis Diabetes	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>P. anaerobius</i> <i>B. distasonis</i> <i>B. intermedium</i> ↓ (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025 0.20 0.20 ≤ 0.025	0.5×2	13	13	Eradicated	Excellent	(-)
3	25	M	Diffuse peritonitis with perforating appendicitis	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>B. intermedium</i> ↓ (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025 ≤ 0.025	0.25×2	6	2.5	Eradicated	Excellent	(-)
4	44	M	Diffuse peritonitis with perforating gastric cancer	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)		0.5×2	5	5	Eradicated	Excellent	(-)
5	21	M	Diffuse peritonitis with perforating duodenal ulcer	<i>S. aureus</i> α - <i>Streptococcus</i> ↓ (-)		0.5×2	14	14	Eradicated	Excellent	(-)
6	63	M	Diffuse peritonitis with perforating duodenal ulcer	No growth		0.5×2	8	8	Unknown	Good	BUN ↑ Creat. ↑
7	16	M	Diffuse peritonitis with perforating appendicitis	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. lentum</i> ↓ (-)	≤ 0.025 0.39 0.39	0.5×2	8	8	Eradicated	Excellent	(-)
8	42	M	Diffuse peritonitis with perforating duodenal ulcer	No growth		0.5×2	11	11	Unknown	Excellent	(-)
9	16	M	Diffuse peritonitis with perforating duodenal ulcer	No growth		0.5×2	8	8	Unknown	Excellent	(-)
10	53	M	Po. intraabdominal infection Duodenal cancer	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	1.56 3.13	0.5×2	8	7.5	Eradicated	Good	(-)
11	70	M	Po. intraabdominal infection Gastric cancer	No growth		1.0×2	11	22	Unknown	Fair	(-)
12	48	M	Po. intraabdominal infection Sigmoid colon cancer	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>F. varium</i> <i>V. parvula</i> ↓ (-)	6.25 50 0.20 0.05	0.5×2	14	14	Eradicated	Good	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci Po: postoperative

Table 4-2. Summary of response to therapy of different infections

Case no.	Age (y)	Sex	Disease Site of infection Underlying disease	Bacterium	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side-effects
13	51	M	Po. intraabdominal infection Sigmoid colon cancer	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.05 0.78 25	0.5 × 2	15	15	Decreased	Poor	(—)
14	63	F	Po. intraabdominal abscess Gastric cancer	<i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	100 3.13 100 3.13 50	0.25 × 2	11	5.5	Persisted	Fair	(—)
15	54	F	Subphrenic abscess Gastric cancer	No growth		0.5 × 2	15	14.5	Unknown	Excellent	(—)
16	36	M	Po. intraabdominal infection Bile leak	No growth		0.5 × 2	8	8	Unknown	Good	(—)
17	60	F	Wound infection	Not tested		0.5 × 1	5	2.5	Unknown	Good	(—)
18	42	F	Po. wound infection Breast cancer	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.20 0.20	0.25 × 1	11	2.75	Decreased	Good	(—)
19	78	F	Po. wound infection Pancreas head cancer	<i>S. aureus</i> <i>Bacillus</i> sp. <i>B. fragilis</i> ↓ (—)	50 0.78 0.39	0.5 × 2	10	10	Eradicated	Good	(—)
20	57	F	Po. wound infection Breast cancer	<i>A. xylosoxydans</i> ↓ (—)	0.10	0.5 × 2	10	9.5	Eradicated	Excellent	(—)
21	62	F	Po. wound infection Rectal cancer	No growth		0.5 × 2	4	3.5	Unknown	Excellent	(—)
22	78	F	Po. wound infection	No growth		0.5 × 2	7	6.5	Unknown	Good	(—)
23	75	M	Po. wound infection Gastric cancer	<i>E. cloacae</i> ↓ (—)	0.10	0.5 × 2	5	5	Eradicated	Good	(—)
24	62	F	Po. wound infection Rectal cancer	<i>E. faecalis</i> ↓ (—)	3.13	0.5 × 2	13	13	Eradicated	Good	(—)
25	76	M	Po. wound infection Rectal cancer	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (—)	0.78	0.5 × 2	10	10	Eradicated	Excellent	(—)
26	56	F	Po. wound infection Cholelithiasis	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (—)	≤ 0.025 0.78	0.5 × 2	7	7	Eradicated	Excellent	(—)
27	79	M	Po. wound infection Cholangioma	<i>M. morganii</i> <i>E. coli</i> ↓ <i>M. morganii</i> <i>S. aureus</i>	0.10 ≤ 0.025 0.05 100	0.5 × 2	7	7	Replaced	Fair	(—)

Po: postoperative

Table 4-3. Summary of response to therapy of different infections

Case no.	Age (y)	Sex	Disease Site of infection Underlying disease	Bacterium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duation (days)	Total dosage (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side-effects
28	68	F	Cholangitis Cholangioma	No growth		0.25×2	8	3.75	Unknown	Good	(-)
29	67	F	Cholangitis Cholangioma	<i>S. epidermidis</i> ↓ not tested		0.5×2	13	13	Unknown	Good	(-)
30	78	M	Cholangitis Cholangioma	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i>	≤ 0.025 ≤ 0.025	0.5×2	7	7	Decreased	Excellent	(-)
31	71	F	Cholangitis Cholangioma	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	3.13	0.5×2	7	7	Eradicated	Excellent	(-)
32	74	F	Cholangitis Choledocholithiasis	<i>E. avium</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	25 1.56	0.5×2	7	6.5	Eradicated	Excellent	(-)
33	71	F	Cholangitis Gallbladder cancer	No growth		0.5×2	19	19	Unknown	Good	(-)
34	43	M	Cholecystitis Cholecystolithiasis	Not tested		0.5×2	6	5	Unknown	Excellent	(-)
35	78	M	Cholecystitis Cholecystolithiasis	Not tested		0.5×2	8	8	Unknown	Good	(-)
36	77	F	Liver abscess Cholangioma	No growth		0.5×2	11	11	Unknown	Excellent	(-)
37	60	F	Liver abscess Rectal cancer	No growth		0.5×2	10	10	Unknown	Good	(-)
38	59	M	Periproctal abscess	<i>F. varium</i> ↓ (-)	0.20	0.5×2	7	7	Eradicated	Excellent	(-)
39	31	M	Periproctal abscess	<i>K. oxytoca</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ (-)	≤ 0.025 0.10	0.5×2	7	7	Eradicated	Good	(-)
40	27	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	≤ 0.025 0.20	1.0×2 0.5×2	2 5	9	Eradicated	Good	(-)
41	55	M	Infectious gangrene Arteriosclerosis obliterans	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i> <i>C. albicans</i>	50 25 >100	0.5×2 1.0×2	2 12	26	Persisted	Fair	(-)
42	54	M	Po. sepsis	No growth		0.5×2	9	9	Unknown	Excellent	(-)

Po: postoperative

十二指腸潰瘍の穿孔4例)では著効8例、有効1例で著効率は今回取扱った疾患の中で有意に高かった($p=0.0066$)。腹腔内感染7例では著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例、創感染11例(1例は外傷後、10例は術後)では著効4例、有効6例、やや有効1例、有効率91%、胆管炎6例では著効3例、有効3例、胆嚢炎2例では著効1例、有効1例、肝膿瘍2例では著効1例、有効1例、肛門周囲膿瘍3例では著効1例、有効2例、感染性脱疽1例はやや有効、敗血症1例は著効であった。

2) 分離菌別の臨床効果

感染宿主毎に見た分離菌別の臨床効果をTable 6に示した。単数菌感染12例では著効7例、有効4例、やや有効1例、有効率92%の結果であった。*S. aureus* 2例では有効1例、やや有効1例、*Staphylococcus epidermidis* 1例は有効、coagulase-negative staphylococci (CNS) 1例は著効、*Enterococcus faecalis* 3例では著効2例、有効1例、*E. coli* 1例は著効、*Enterobacter cloacae* 1例は有効、*P. aeruginosa* 1例は著効、*Achromobacter xylosoxydans* 1例は著効、*Fusobacterium varium* 1例は著効であった。複数菌感染14例では、著効6例、有効5例、やや有効2例、無効1例の結果であった。*S. aureus* と α -*Streptococcus* の2株分離1例、*Enterococcus avium* と *E. faecalis* の2株分離1例、*Citrobacter freundii* と *P. aeruginosa* の2株分離1例、*E. coli* と *Klebsiella oxytoca* と *Bacteroides intermedius* の3株分離1例、*E. coli* と *B. fragilis* と *Eubacterium lentum* の3株分離1例、および *Klebsiella pneumoniae* と *E. coli* と *Bacteroides distasonis* と *B. intermedius* と *Peptostreptococcus anaerobius* の

5株分離1例では著効であり、*S. epidermidis* と *E. faecalis* の2株分離1例、*K. oxytoca* と *Bacteroides sp.* の2株分離1例、*E. coli* と *B. fragilis* の2株分離1例、*S. aureus* と *B. fragilis* と *Bacillus sp.* の3株分離1例、*E. faecalis* と *S. epidermidis* と *F. varium* と *Veillonella parvula* の4株分離1例では有効であり、*E. coli* と *Morganella morganii* の2株分離1例、*Xanthomonas maltophilia* と *E. faecalis* の2株分離1例ではやや有効であり、*E. coli* と *P.aeruginosa* の2株分離1例では無効であった。

3) 細菌学的効果

感染宿主毎に見た分離菌別の細菌学的効果はTable 7に示した。各症例ごと25例で判定した細菌学的効果は消失19例、減少3例、菌交代1例、不変2例、消失率76%であった。単数菌感染11例は消失8例、減少2例、不変1例であった。*S. aureus* 2例では減少1例、不変1例、CNS1例は消失、*E. faecalis* 3例では消失3例、*E. coli* 1例は減少、*E. cloacae* 1例は消失、*P. aeruginosa* 1例は消失、*A. xylosoxydans* 1例は消失、*F. varium* 1例は消失の結果であった。複数菌感染14例では、消失11例、減少1例、菌交代1例、不変1例であった。*S. aureus* と α -*Streptococcus* の2株分離例1例、*S. epidermidis* と *E. faecalis* の2株分離例1例、*E. avium* と *E. faecalis* の2株分離例1例、*K. oxytoca* と *Bacteroides sp.* の2株分離例1例、*E. coli* と *B. fragilis* の2株分離例1例、*C. freundii* と *P. aeruginosa* の2株分離例1例、*E. coli* と *K. oxytoca* と *B. intermedius* の3株分離例1例、*E. coli* と *B. fragilis* と *E. lentum* の3株分離例1例、*S. aureus* と *B. fragilis* と *Bacillus sp.* の3株分離例1例、*E. faecalis* と *S. epidermidis* と *F. varium* と *V. parvula* の4株分離例1例、および *K. pneumo-*

Table 5. Clinical efficacy in different infections

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Peritonitis	8	1			9	
Intraabdominal infection	1	3	2	1	7	
Wound infection	4	6	1		11	
Cholangitis	3	3			6	
Cholecystitis	1	1			2	
Liver abscess	1	1			2	
Periproctal abscess	1	2			3	
Infectious gangrene			1		1	
Po. sepsis	1				1	
Total	20	17	4	1	42	(88)

Po: postoperative

Table 6. Clinical efficacy in different organisms for each patient

Bacterium	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Monomicrobial infection						
<i>S. aureus</i>		1	1		2	
<i>S. epidermidis</i>		1			1	
CNS	1				1	
<i>E. faecalis</i>	2	1			3	
<i>E. coli</i>	1				1	
<i>E. cloacae</i>		1			1	
<i>P. aeruginosa</i>	1				1	
<i>A. xylosoxydans</i>	1				1	
<i>F. varium</i>	1				1	
Sub-total	7	4	1		12	(92)
Polymicrobial infection						
<i>S. aureus</i>	1				1	
α -Streptococcus						
<i>S. epidermidis</i>		1			1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. coli</i>			1		1	
<i>M. morgani</i>						
<i>E. coli</i>				1	1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>X. maltophilia</i>			1		1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. avium</i>	1				1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>K. oxytoca</i>		1			1	
<i>Bacteroides</i> sp.						
<i>E. coli</i>		1			1	
<i>B. fragilis</i>						
<i>C. freundii</i>	1				1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>E. coli</i>	1				1	
<i>K. oxytoca</i>						
<i>B. intermedius</i>						
<i>E. coli</i>	1				1	
<i>B. fragilis</i>						
<i>E. lentum</i>						
<i>S. aureus</i>		1			1	
<i>Bacillus</i> sp.						
<i>B. fragilis</i>						
<i>E. faecalis</i>		1			1	
<i>S. epidermidis</i>						
<i>F. varium</i>						
<i>V. parvula</i>						
<i>K. pneumoniae</i>	1				1	
<i>E. coli</i>						
<i>P. anaerobius</i>						
<i>B. distasonis</i>						
<i>B. intermedius</i>						
Sub-total	6	5	2	1	14	(79)
Total	13	9	3	1	26	(85)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 7. Bacteriological response by organisms in each patient

Bacterium	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Total	Eradication rate (%)
Monomicrobial infection						
<i>S. aureus</i>		1	1		2	
CNS	1				1	
<i>E. faecalis</i>	3				3	
<i>E. coli</i>		1			1	
<i>E. cloacae</i>	1				1	
<i>P. aeruginosa</i>	1				1	
<i>A. xylosoxydans</i>	1				1	
<i>F. varium</i>	1				1	
Sub-total	8	2	1	0	11	(73)
Polymicrobial infection						
<i>S. aureus</i>	1				1	
α - <i>Streptococcus</i>						
<i>S. epidermidis</i>	1				1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. coli</i>				1	1	
<i>M. morgani</i>						
<i>E. coli</i>		1			1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>X. maltophilia</i>			1		1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. avium</i>	1				1	
<i>E. faecalis</i>						
<i>K. oxytoca</i>	1				1	
<i>Bacteroides</i> sp.						
<i>E. coli</i>	1				1	
<i>B. fragilis</i>						
<i>C. freundii</i>	1				1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>E. coli</i>						
<i>K. oxytoca</i>	1				1	
<i>B. intermedius</i>						
<i>E. coli</i>						
<i>B. fragilis</i>	1				1	
<i>E. lentum</i>						
<i>S. aureus</i>						
<i>Bacillus</i> sp.	1				1	
<i>B. fragilis</i>						
<i>E. faecalis</i>						
<i>S. epidermidis</i>	1				1	
<i>F. varium</i>						
<i>V. parvula</i>						
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>E. coli</i>	1				1	
<i>P. anaerobius</i>						
<i>B. distasonis</i>						
<i>B. intermedius</i>						
Sub-total	11	1	1	1	14	(79)
Total	19	3	2	1	25	(76)

CNS: coagulase-negative staphylococci

niaeと*E. coli*と*B. distasonis*と*B. intermedius*と*P. anaerobius*の5株分離例1例では消失, *E. coli*と*P. aeruginosa*の2株分離例1例では減少, *E. coli*と*M. morganii*の2株分離例1例では菌交代であり, *X. maltophilia*と*E. faecalis*の2株分離例1例では不変であった。

分離菌毎の細菌学的効果はTable 8に示した。細菌学的効果判定の行われた47株では消失40株, 減少2株, 不変5株, 消失率85%の結果であった。*S. aureus* 4株では消失2株, 減少1株, 不変1株, *S. epidermidis* 2株では消失2株, α -*Streptococcus* 1株では消失, CNS 1株では消失, *E. faecalis* 7株では消失6株, 不変1株, *E. avium* 1株では消失, *Bacillus* sp. 1株では消失, *E. coli* 7株では消失6株, 減少1株, *C. freundii* 1株では消失, *K. pneumoniae* 1株では消失, *K. oxytoca* 2株では消失2株, *E. cloacae* 1株では消失, *M. morganii* 1株では不変, *P. aeruginosa* 3株では消失2株, 不変1株, *X. maltophilia* 1株では不変, *A. xylosoxydans* 1株では消失, *P. anaerobius* 1株では消失, *B. fragilis* 3株では消失3株, *B. distasonis* 1株では消失, *B. intermedius* 2株では消失2株, *Bacteroides* sp. 1株では消失, *E. lentum* 1株で

は消失, *F. varium* 2株では消失2株, *V. parvula* 1株では消失の結果であった。

4) 分離菌別のMIC

本剤治療開始時の分離菌のMIC($\mu\text{g/ml}$)についてTable 9に示した。MICの測定された44株では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 12株, $0.05 \mu\text{g/ml}$ 2株, $0.1 \mu\text{g/ml}$ 4株, $0.2 \mu\text{g/ml}$ 6株, $0.39 \mu\text{g/ml}$ 4株, $0.78 \mu\text{g/ml}$ 4株, $1.56 \mu\text{g/ml}$ 2株, $3.13 \mu\text{g/ml}$ 4株, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 1株, $25 \mu\text{g/ml}$ 1株, $50 \mu\text{g/ml}$ 3株, $100 \mu\text{g/ml}$ 1株の結果であった。*S. aureus* 3株では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 1株, $50 \mu\text{g/ml}$ 2株, *S. epidermidis* 2株では $1.56 \mu\text{g/ml}$ 1株, $50 \mu\text{g/ml}$ 1株, CNS 1株では $0.39 \mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 6株では $1.56 \mu\text{g/ml}$ 1株, $3.13 \mu\text{g/ml}$ 4株, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 1株, *E. avium* 1株では $25 \mu\text{g/ml}$, *Bacillus* sp. 1株では $0.78 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* 7株では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 6株, $0.05 \mu\text{g/ml}$ 1株, *C. freundii* 1株では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 1株では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *K. oxytoca* 2株では $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 2株, *E. cloacae* 1株では $0.1 \mu\text{g/ml}$, *M. morganii* 1株では $0.1 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 3株では $0.78 \mu\text{g/ml}$ 3株, *X. maltophilia* 1株では $100 \mu\text{g/ml}$, *A. xylosoxydans* 1株で

Table 8. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium	Eradicated	Decreased	Persisted	Total	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	1	1	4	
<i>S. epidermidis</i>	2			2	
CNS	1			1	
α - <i>Streptococcus</i>	1			1	
<i>E. faecalis</i>	6		1	7	
<i>E. avium</i>	1			1	
<i>Bacillus</i> sp.	1			1	
<i>E. coli</i>	6	1		7	
<i>C. freundii</i>	1			1	
<i>K. pneumoniae</i>	1			1	
<i>K. oxytoca</i>	2			2	
<i>E. cloacae</i>	1			1	
<i>M. morganii</i>			1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	3	
<i>X. maltophilia</i>			1	1	
<i>A. xylosoxydans</i>	1			1	
<i>P. anaerobius</i>	1			1	
<i>B. fragilis</i>	3			3	
<i>B. distasonis</i>	1			1	
<i>B. intermedius</i>	2			2	
<i>Bacteroides</i> sp.	1			1	
<i>E. lentum</i>	1			1	
<i>F. varium</i>	2			2	
<i>V. parvula</i>	1			1	
Total	40	2	5	47	(85)

CNS: coagulase-negative staphylococci

は0.1μg/ml, *P. anaerobius* 1株では0.2μg/ml, *B. fragilis* 3株では0.2μg/ml 1株, 0.39μg/ml 2株, *B. distasonis* 1株では0.2μg/ml, *B. intermedius* 2株では≤0.025μg/ml 2株, *Bacteroides* sp. 1株では0.1μg/ml, *E. lentum* 1株では0.39μg/ml, *F. varium* 2株では0.2μg/ml 2株, *V. parvula* 1株では0.05μg/mlの結果であった。

起炎菌の除去でできなかった7株でのMICは*S. aureus* 0.2μg/ml 1株で減少, 50μg/ml 1株で不変, *E. faecalis* 1株では3.13μg/mlで不変, *E. coli* 1株では≤0.025μg/ml で減少, *M. morgani* 1株では0.1μg/mlで不変, *P. aeruginosa* 1株では0.78μg/mlで不変, *X. maltophilia* 1株では100μg/mlで不変の結果であった。

5) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤による自他覚的副作用は特に認められなかった。本臨床治験に際して42例に臨床検査試験が実施された(Table 10)。ただし, 症例3では投与前検査は白血球数のみであり症例17, 症例34では投与前の肝機能・腎機能のデータが欠損した。本剤投与後に異常値がみとめられたのは7例であった。症例5と34のtransaminaseの上昇あるいは高値, 症例6のBUN, creatinine値の上昇, 症例10と32の赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下あるいは低値, 症例4のalkaline

phosphataseの上昇, 症例30におけるtransaminaseの上昇に伴ったalkaline phosphataseの上昇である。なお, 本剤との関係を確認できない要素として症例34では投与前値が欠損, 症例32では投与前より低値, 症例6では投与前より高値, 症例4では胃癌の肝転移が疑われていたことがあった。

Ⅲ. 考 察

Imipenem(IPM)は単剤では腎毒性をもつが, これは腎のデヒドロペプチダーゼ-Ⅰ(DHP-Ⅰ)による分解の影響によるものと考えられ, その阻害剤としてcilastatin(CS)を配合することで腎障害を克服し, 臨床応用が実現した²⁾。Sunagawaら³⁾はMEPMでは1位(C-1)へのmethyl基の導入により, 抗菌力もDHP-Ⅰに対する安定性も改善されると報告している。また, Tophamら¹⁾はMEPMの腎障害について検討し, ラットでは1000mg/kg/dayを14日間使用したところ腎毒性を認めず, ウサギに対してはIPM150mg/kg/day 4日間投与した場合腎尿細管壊死を来すのに対して, MEPMでは400mg/kg/dayでも軽度にとどまり, サルではIPM 180mg/kg/day投与で7日間投与した場合腎尿細管に壊死を来すのに対して, MEPMでは400mg/kg/dayでも軽度にとどまったことなど単剤で臨床使

Table 9. Minimum inhibitory concentration (μg/ml) of meropenem for each organism

Bacterium	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	Total
<i>S. aureus</i>				1								2		3
<i>S. epidermidis</i>							1					1		2
CNS					1									1
<i>E. faecalis</i>							1	4	1					6
<i>E. avium</i>											1			1
<i>Bacillus</i> sp.						1								1
<i>E. coli</i>	6	1												7
<i>C. freundii</i>	1													1
<i>K. pneumoniae</i>	1													1
<i>K. oxytoca</i>	2													2
<i>E. cloacae</i>			1											1
<i>M. morgani</i>			1											1
<i>P. aeruginosa</i>						3								3
<i>X. maltophilia</i>													1	1
<i>A. xylosoxydans</i>			1											1
<i>P. anaerobius</i>				1										1
<i>B. fragilis</i>				1	2									3
<i>B. distasonis</i>				1										1
<i>B. intrmedius</i>	2													2
<i>Bacteroides</i> sp.			1											1
<i>E. lentum</i>					1									1
<i>F. varium</i>				2										2
<i>V. parvula</i>		1												1
Total	12	2	4	6	4	4	2	4	1	0	1	3	1	44

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 10-1. Laboratory data before and after treatment

Case no.		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (× 10 ² /mm ³)	Eosino. (%)	TC (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT [AST] (IU)	GPT [ALT] (IU)	ALP (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	291	7.7	25	146	0	74.0	11	9	163*	4	0.6
	A	442	12	38	153	0	53	35	71	298*	13	1.0
2	B	519	14.8	45	126			10	28	382*	17	0.5
	A	442	12.5	39	69	3		32	42	205*	8	0.3
3	B				129							
	A	423	13.3	41.5	60	7	33.7	21	14	3.6	12.9	0.9
4	B	559	16.6	48.8	96	0	35.1	25	17	9.8	15	1.0
	A	415	11.9	36.4	99	3	70.9	41	68	29.3	25.3	0.82
5	B	438	14.2	40.5	206		42.4	75	96	9.5	16.6	0.9
	A	385	12.2	35.8	71		57.8	172	306	8.9	8.6	0.6
6	B	380	12.0	34.5	109	0.5	27.2	12	5	48*	31.5	1.7
	A	320	9.9	27.6	120	0.2	5.7	21	14	28*	85.7	7.5
7	B	469	13.5	39.2	105	1.5	16.4	11	7	49*	16.9	1.1
	A	419	12.0	35.1	71.0	5.0	56.8	34	64	67*		
8	B	442	14.4	41.2	256	0.6	27	20	12	47*	11.3	1.0
	A	391	12.7	36.6	83.5	2.8	51	14	27	39*	10.1	0.8
9	B	453	14.4	41.5	97	0	16.0	38	62	11.9	14	0.9
	A	461	14.0	40.2	41	2	21.6	45	63	10.3	8	0.8
10	B	421	12.6	37.1	148	3	24.9	29	54	28.5	17	0.8
	A	219	6.6	19.1	103	2	63.2	54	48	37.6	12	0.7
11	B	246	6.6	21.5	196	2	51.2	74	33	15.2	20.3	1.09
	A	391	10.7	33.6	121	0	86.5	79	31	19.7	29.4	1.19
12	B	428	11.1	35.8	68	5.0	40.1	28	21	9.5	7.8	0.4
	A	444	11.6	37.0	57.4	6.5	32.8	31	25	8.9	11.9	0.5
13	B	359	11.4	33.3	37.1	7.4	16.5	21	12	12.8	9.2	0.37
	A	402	12.7	37.6	58.3	6.6	17.1	24	18	13.5	8.7	0.37
14	B	348	11.5	33.8	96	2	38.7	78	62	7.1	15.2	0.5
	A	315	10.5	29.7	81	5.3	32.6	29	32	6.5	15.3	0.5
15	B	282	8.5	25.5	138	0.6	36.2	22	35	10.8	13.7	0.5
	A	329	10.0	29.7	55	4.3	28.4	26	31	8.3	11.4	0.5
16	B	481	15.4	42.3	109	1.9	31.1	20	11	57*	12.4	0.9
	A	460	14.6	39.8	56.8	5.6		60	100	180*	12.7	0.9
17	B	424	14.2	40.5	66	2	19.8					
18	B	386	10.6	32.2	72	1	46.7	47	53	8.5	6	0.7
	A	399	10.8	33.0	66	3	32.8	33	41	6.3	8	0.6
19	B	328	10.8	31.2	233	0	40.7	26	9	15.9	18	1.3
	A	368	12.1	35.9	163	2	19.3	31	10	13.6	13	1.2
20	B	381	11.6	34.6	34	2	39.5	32	26	7.1	11	0.8
	A	433	12.8	39.1	54	0	40.9	26	26	8.5	7	0.7
21	B	391	11.8	34.4	129	1	34.1	24	49	372*	14.3	0.8
	A	418	12.5	36.7	71	1	43.0	13	31	228*	11.9	0.9

B: before A: after *IU: normal, 40 ~ 250

Table 10-2. Laboratory data before and after treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eosino. (%)	TC ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT [AST] (IU)	GPT [ALT] (IU)	ALP (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
22	B	339	11.4	32.9	87	0	24.6	16	11	132*	28.7	1.7
	A	359	11.9	34.8	73	3	23.5	27	23	143*	35	1.3
23	B	451	12.9	40.0	53	4	27.9	29	51	474*	23.1	1.4
	A	447	12.6	40.1	53	8	28.3	47	88	311*	26.8	1.2
24	B	366	11.1	34.0	82	8	26.2	24	45	309*	12.3	0.9
	A	348	10.6	32.8	57	4	34.0	10	10	166*	9.4	0.9
25	B	384	11.8	36.2	77	10	21.4	19	13	5.1	22.4	1.2
	A	398	12.6	36.8	83	0	25.8	15	3	4.4	38.9	1.7
26	B	476	12.7	42.7	135	0	33.3	25	59	14.2	13	0.8
	A	415	11.9	36.4	62	3	24.7	35	43	10.9	9	0.8
27	B	338	10.2	30.9	102		27.3	22	25	11	22	0.7
	A	317	9.0	29.1	102	1	32.3	19	15	9.2	12	0.6
28	B	340	11.6	32.9	134	6	67.3	61	39	468*	7.9	0.4
	A	346	12.0	34.0	85	12	58.8	78	46	452*	9.5	0.4
29	B	304	9.8	30.1	95.5	4.9	30.9	87	47	43.7	12.3	0.4
	A	388	13.5	39.2	134	4.7	30.2	63	34	21.7	32.8	0.6
30	B	284	10.4	27.7	206	0	19.0	32	45	327*	29.7	1.3
	A	337	12.0	32.7	109	3	17.3	57	79	533*	25.1	1.0
31	B	377	12.2	37.6	183	0	23.2	18	28	6.9	12.2	1.2
	A	375	12.2	36.2	61	3	36.6	66	94	13.2	12.2	0.9
32	B	287	8.4	27.0	158	0	33.2	77	46	14.1	13	1.1
	A	280	8.2	26.1	52	3	49.9	21	16	11.4	12	0.9
33	B	324	10.7	32.5	95	4	9.9	45	23	11.0	15	0.9
	A	315	10.9	31.0	70	5	11.3	59	28	10.9	15	0.8
34	B	467	15.3	44.7	160							
	A	452	13.8	43.6	44	7	18.0	202	398	30.4	17.1	1.0
35	B	520	15.7	47.2	200	0	20.9	44	11	5.7	22.5	1.2
	A	454	13.2	40.8	82	1	31.3	14	8	5.2	17.3	1.0
36	B	341	10.5	30.6	100	3	40.8	38	19	23.3	4	0.5
	A	345	10.3	33.1	43	6	41.5	45	16	18.7	9	0.4
37	B	383	11.0	33.2	80	0	34.9	266	498	35.6	8	0.6
	A	427	12.0	36.3	75	5	59.7	28	89	29.7	18	0.7
38	B	433	14.0	42.7	56	7	20.5	14	20	5.0	15.9	1.1
	A	418	13.4	40.8	50	5	19.9	27	26	4.9	12.8	
39	B	498	17.0	48.1	135	0	18.7	18	7	4.9	15.8	1.3
	A	472	15.5	45.4	131	1	30.3	10	17	4.9	10.5	1.3
40	B	497	15.8	45.1	151	2	29.1	15	12	5.8	16.3	1.1
	A	510	15.7	45.9	69	2	36.1	22	10	5.2	17.8	0.7
41	B	365	11.2	33.8	185	0	34.1	44	66	12.7	6	0.7
	A	315	9.8	29.1	125	0	24.0	34	32	8.3	6	0.7
42	B	447	13.6	42.2	137	1	43.5	48	74	10.6	12	1.0
	A	457	13.7	43.5	63	6	53.2	28	55	9.6	9	0.9

B: before A: after *IU: normal, 40~250

用が安全に行えることを示している。杉村⁹⁾はカルバベネム化合物においても5員環アミノ基を有するものが優れた抗菌力を示し、さらにベネムの場合と異なりそのアミンをアミジン化してもあまり抗菌力は低下させない一方、DHP-Iに対する安定性や尿中回収率はアミジン化により改善されることより、その毒性を抑止できるものと考え、panipenem(PAPM)を開発したが、ウサギにおける腎障害が発現したことより、有機イオン輸送抑制剤であるbetamipron(BP)を併用するに至っている。このことからわかるようにカルバベネムの安全性は未変化体にも依存し、DHP-Iに安定なだけでは不十分である。Tanioら⁹⁾はMEPMにCSを併用することで動物の種差にもよるが、その血中半減期を延長することができることを示した。また、Gotoら⁷⁾はマウスに対するMEPMとCSの併用で血中半減期を延長し、その全身感染症に対する治療効果も大幅に増大させることを示した。このようにCSはIPMの腎毒性を抑制し、尿中回収率を改善したが、カルバベネムにとって未知の作用機序を介する治療効果の改善能力が潜んでいるとも受け取れる。今後の研究による解明が期待される。

本剤の胆汁移行はかならずしも良好ではないが、現在市販されているカルバベネム imipenem/cilastatin (IPM/CS)で報告されている胆汁移行がピークレベルで3.1~12.3 µg/ml以下という報告^{8,9)}と比べるとわれわれのMEPMについての成績は2.20~12.0 µg/mlでほぼ同等であった。今回、経験された胆管炎は6例、胆嚢炎は2例でいずれも有効以上の成績を認め、それぞれ50%以上が著効と判定されたことは本剤の胆道感染に対する有効性を証明する。

MEPM新薬シンポジウム¹⁰⁾において報告された外科系553例では有効率は87.3%、PAPM/BP 709症例では86.2%¹¹⁾、IPM/CSにおけるそれは360例では78%¹²⁾で内容の比較は困難ではあるものの十分期待してよい成績であった。われわれも42例の感染症をMEPMで治療し、88%の有効率を認め、本剤の外科領域感染症における有用性を確信することができた。それとともに本剤を消化管穿孔性の腹膜炎について使用した場合、他の外科感染症に比べて有意に高い著効率を認め、特に腹膜炎に対しては本剤を優先して使用して良い。

外科領域では特有の敗血症が治療の対象となるが、今回われわれは虫垂炎術後に生じた敗血症に対して本剤を使用し、救命しえた。Valle JDら¹³⁾もIPM/CSで58例の敗血症について治療を行って評価可能な41例中39例に速やかな効果を認めたと報告している。

カルバベネム系抗生剤は抗菌域は広いが、臨床使用においては元来抗菌作用を示さない菌種や耐性化傾向を示す菌種について熟知されていなければならない。出口ら¹⁴⁾は1985年株では認められなかったIPM耐性の緑膿菌が1988年には出現していたと報告している。猪狩ら^{15,16)}は1988年9月から12月の間に全国45都道府県459医療施設臨床検査部で各種検査材料から分離された各種病原菌の抗菌薬感受性をIPMを中心に検討し、*S. aureus*では70~82%、*P. aeruginosa*では90~95%の感受性を認めたと報告している。Jonesら¹⁷⁾は約1000株の臨床分離菌株に対する抗菌力の差をMEPMとIPMとの間で比較検討し、グラム陰性菌についてはMEPMはIPMの2~4倍強力であったが、ブドウ球菌属、連鎖球菌属や腸球菌属に対しては劣っており、また、両者の間には交差耐性を認めたと報告した。しかし、われわれの扱った感染症で起炎菌の除去できなかったのは7株で、MICの測定からみた場合、かなり低いレベルの菌が認められる。これは菌検体の採取時期上の問題以外に本剤の安定性と体内動態に由来するためと考えられる。感染部位への薬剤の到達状況にも配慮しなければならないが、感染宿主の危険な状態を解除することに主眼をおいた場合、MICを参考にした治療を行って良い。常に問題となる菌は*S. aureus*である。今回、*S. aureus* 4株中2株が除菌されず、0.20と50 µg/mlのMICを示していた。*P. aeruginosa*はMICからは十分除菌されてよかったが、3株中1株は存続した。単に抗菌力について論じるのみでなく、外科感染症に固有な処置が施行されることが重要である。本剤の臨床的有用性はIPM/CSよりやや良好な印象を与えるものの、カルバベネム系抗生剤に対する耐性菌増加の中で本剤を如何に使うていくかはなお今後の課題であると考える。

カルバベネム系抗生剤の開発には安全性の確保に主眼がおかれた。IPM/CSの開発当初、1385例についての副作用を検討されている²⁾が、当時開発されていたβ-ラクタムに比してその副作用発現率は4.8%で極めて高い方に属するといわれたが、痙攣や明らかな腎障害はみとめられなかった。これに対し、MEPM新薬シンポジウム¹⁰⁾時に集積された解析対象1543例では1.8%の副作用出現率にとどまった。痙攣は認められないものの、臨床検査値の異常は230例15.0%に認められ、腎障害の指標となるBUN上昇7例0.5%、血清クレアチニン上昇8例0.5%、NAG上昇8例、β₂-ミクログロブリン上昇5例であった。同様に開発の先行しているPAPM/BPでは新薬シンポジウム¹¹⁾時に集積された1440例で、うち自他覚的副作用を発現したのは

48例3.3%で痙攣は認められず、臨床検査値でも腎障害の指標となるBUN上昇7例で0.6%、血清クレアチニン上昇2例0.2%、NAG上昇5例、 β_2 -ミクログロブリン上昇1例であるなど軽微でIPM/CS以上に安全性が証明されたといえる。

腎毒性は本剤開発当初においても新薬シンポジウム¹⁰⁾の成績からも全く問題ないようではあるが、本研究における症例6では投与前から認められていた腎障害が増悪し、短期間ではあるが、透析療法を要した。しかし、これは他の成績からいってやや特殊であり、本剤の使用は慎重であるべきだが、感染症によって受ける多大な損失を考慮して適応されてよいであろう。

以上、新規全合成カルバペネム系抗生剤、MEPMの臨床使用成績と体内動態について述べるとともに文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79, 1981
- 2) 原 耕平：新薬シンポジウム(MK-0787/MK-0791)7, 副作用。Chemotherapy 33(9)：819, 1985
- 3) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, and Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM- 7338 structure- activity relationships. J Antibiot 43: 519～532, 1990
- 4) Topham JC, Murgatroud LB, Jones DV, Goonetilleke UR and Wright J: Safety evaluation of meropenem in animals: studies on the kidney. J Antimicrob Chemother 24 Suppl. A: 287～306, 1989
- 5) 杉村征夫, 平岡哲夫：新 β -ラクタム抗生物質ベネムおよびカルバペネムに関する研究。薬学雑誌107(6)：175～191, 1987
- 6) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M and Kamidono S: SM- 7338, a new carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase- I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 7) Goto S, Miyazaki S, Kaneko Y: The *in vitro* activity of SM-7338 and assessment of its clinical usefulness. 29th ICAAC, Houston. Abstract no.227, 1989
- 8) 由良二郎他(7施設)：外科領域におけるImipenem/ Cilastatin sodium (MK- 0787/ MK-0791)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4)：969～981, 1985
- 9) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節, 市川 徹, 檜山英三, 山田 洋：外科領域におけるImipenem/ Cilastatin sodium (MK- 0787/ MK-0791)の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4)：1021～1028, 1985
- 10) 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
- 11) 上野一恵, 島田 肇：第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。CS-976, 岐阜, 1990
- 12) 由良二郎：新薬シンポジウム(MK-0787/ MK-0791) 6. 外科系。Chemotherapy 33(9)：818～819, 1985
- 13) Valle JD, Noriega AR, Sanz F, Revilla AP, and Otero JR.: Efficacy and safety of imipenem/ cilastatin in the empirical treatment of septicemia. Scand j Infect Dis 52(Suppl): 20～25, 1987
- 14) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子：臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討Ⅳ。グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38(10): 1033～1037, 1990
- 15) 猪狩 淳：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性 Imipenemを中心に(第1報)その1. 1濃度ディスク法/3濃度ディスク法による場合。Jap J Antibiotics 43(11): 1723～1782, 1990
- 16) 猪狩 淳：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性 Imipenemを中心に(第1報)その2. NCCLSディスク法(KB法)による場合。Jap J Antibiotics 43(11): 1956～2002, 1990
- 17) Jones RN, Barry AL and Thornsberrry C: *In vitro* studies of meropenem. J Antimicrob Chemother 24 Suppl. A: 9～29, 1989

MEROPENEM IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Katsuji Sakai^{#1} and Shuich Nakatani

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School,

1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

^{#1} Present affiliation, Tanabe Central Hospital

Takami Ueda

Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto and Koh-ichi Ohno

Department of Surgery, Fujiidera Municipal Hospital

Shoji Kubo^{#2} and Yasuatsu Ohta

Department of Surgery, Ashiwar Hospital

^{#2} Present affiliation, Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Tadashi Yamada

Department of Surgery, Ishikiriseiki Hospital

Osamu Yamazaki

Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Sanae Hirata and Hideki Muramatsu

Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Kunio Ohmori

Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

We gave meropenem to six patients undergoing biliary drainage and studied its pharmacokinetics. We also treated 42 surgical infections in 41 patients with this drug and evaluated its clinical efficacy. In the pharmacokinetic study, 0.5 g was infused intravenously. The peak levels in plasma, 10.5 to 36.0 $\mu\text{g/ml}$, were at 0.5 hour. The peak levels in bile, 2.20 to 12.0 $\mu\text{g/ml}$, were at 1 to 3 hours, and the level decreased from 0.1 to 1.6 $\mu\text{g/ml}$ at 5 to 6 hours. In the 42 surgical infections, the clinical efficacy of the drug was excellent in 20, good in 17, fair in four, and poor in one, with an efficacy rate of 88%. The bacteriological response could be evaluated in 25 of the 42 infections. The bacteria were eradicated in 19 infections, they decreased in three infections, they were replaced in one infection, and they persisted in two infections, an eradication rate of 76%. The bacteriological responses of 47 strains of organism isolated were evaluated. Forty strains were eradicated, two strains decreased, and five strains persisted, an eradication rate of 85%. The MIC levels were measured for 44 of the isolated bacterial strains. For six strains, MIC was 3.13 or more, so they probably could not be eradicated with this drug. Laboratory test results after administration of the drug were abnormal in seven patients. Changes were decreased hemoglobin and elevated transaminase, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, and creatinine.