

眼科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・田沢 博
宮尾益也・阿部達也
新潟大学医学部眼科*

大野重昭・秦野 寛
横浜市立大学医学部眼科

大桃明子
県立がんセンター新潟病院眼科

谷口定路
茅ヶ崎市立病院眼科

藤原隆明・石川和男・三木大二郎
杏林大学医学部眼科

原 二郎・小澤孝好
近畿中央病院眼科

林 洋一
公立阿佐留病院眼科

新しい注射用カルバペネム系抗生剤, meropenemの眼科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広く抗菌作用をあらわして, imipenem/cilastatinに類似の抗菌スペクトルを示した。臨床分離の*Staphylococcus aureus* 20株は0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山が見られた。*Pseudomonas aeruginosa*は0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布して, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。

白色成熟家兎に50mg/kg 1回静注して, 前房水内へは15分後にpeak値8.11 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度が見とめられ, 以後はすみやかに減少して6時間後は測定限界値以下であった。Peak時の房血比は12.5%であった。注射15分後の眼組織内濃度は, 外眼部領域で3.8~27.6 $\mu\text{g/g}$, 眼内部では0.83~4.7 $\mu\text{g/g}$ or mlであった。

ヒトに500mg 1回点滴静注して, 前房水内へは5分~35分後に0.17~0.93 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度が見とめられた。同様に500mgを注射してヒト涙液内へは, 1時間後1.25 $\mu\text{g/ml}$ のpeak値が移行してみられ, 6時間後0.09 $\mu\text{g/ml}$ が見とめられた。涙血比は1時間値で20.6%であった。

急性涙嚢炎(3), 角膜炎(1), 角膜潰瘍(13), 眼内炎(3)の計20症例に, 本剤を1回250mgないし500mg, 1日1ないし3回点滴静注して治療した。著効9, 有効9, 無効2の結果がえられて, 有効率は90.0%であった。分離菌種は, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative staphylococci, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas* sp., *Propionibacterium* sp. であった。

副作用は発疹が1例にみとめられて, 投与中止により消褪した。臨床検査値異常は2例で, GOTの軽度上昇, 白血球減少が見とめられた。

Key words : Meropenem, 抗菌力, 家兎眼組織移行, 人前房水移行, 人涙液移行, 眼科領域感染症

Meropenem(MEPM)は, 住友製薬株式会社により開発された新しい注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤である。既存のカルバペネム系-ラクタム剤と異なり,

DHP-I阻害剤, あるいは腎毒性低減剤を必要とせず, 単独で使用可能となっている¹⁾。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌

*〒951 新潟市旭町通一番町754

に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。とくに、緑膿菌などブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌を含むグラム陰性桿菌に対して、強い抗菌力を示す²⁾。

一般毒性試験などにより安全性が確認されている。

本剤の眼科領域感染症に対する臨床的評価のために、基礎的、臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力(MIC)を、日本化学療法学会標準法に準じて検査した。接種菌量はMuller-Hintonブイオンに一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus* 20株、および*Pseudomonas aeruginosa* 20株の感受性を、前記と同様にて検査した。

3. 眼内移行

1) 家兎における眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)を用いて本剤の眼内動態を検討した。MEPM50mg/kgを1回耳静脈にone shot注射して、経時的に前房水を採取して、前房水内へのMEPM移行濃度を測定した。前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して、各組織内濃度を測定した。

濃度測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするbioassay(ペーパーディスク法)により、房水の標準液は50mM Morpholinopropane sulfonate(MOPS)緩衝液(pH7.0)、血清のそれはウサギ保存血清を用いた。測定限界は、房水は0.07 μ g/ml、血清は0.06 μ g/mlであった。眼組織は生食で血液を洗い流して重量を測定し、

その4倍量のMOPS(5倍希釈)を混ぜて、氷冷下にホモジナイズして遠心分離の上清を試料とした。

2) ヒトにおける眼内移行

(1) 前房水内移行

実験の説明で同意のえられた9名の白内障手術予定の患者に、術前に本剤500mgを30分で点滴静注して、術中にえられた前房水および血清内への移行濃度を測定した。測定は前記同様で、標準液は房水、血清とも0.05M MOPS緩衝液を用いた。検出限界は0.06 μ g/mlであった。本試験は平成2年1月から4月に行った。

(2) 涙液の移行

実験の説明で同意のえられた9名の健康成人男子のボランティアに、本剤500mgを30分かけて点滴静注して、経時的に涙液および血液を採取して移行濃度を測定した。測定方法は前記同様である。本試験は平成3年4月に行った。

4. 臨床治験

症例は、急性涙囊炎3例、角膜潰瘍13例、角膜炎1例、眼内炎3例の計20例である。本剤を1回250mgまたは500mgを生食水100mlで溶解して、1日1ないし3回、約30分~60分間かけて点滴静注して、臨床効果と安全性につき検討した。本試験は平成1年11月から平成3年3月に、治験の説明で同意のえられた患者を対象に行った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1にMEPMのMICを示した。

Haemophilus aegyptius (4株) 0.39 μ g/ml, *Moraxella lacunata* (7株) <0.19 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8株) <0.19~3.13 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae*

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organisms	No. of strains	Meropenem	Imipenem	Cefmenoxime	Latamoxef
<i>H. aegyptius</i>	4	0.39	0.78~1.56	<0.19	12.5
<i>M. lacunata</i>	7	<0.19	<0.19	<0.19	0.39
<i>S. pneumoniae</i>	8	<0.19~3.13	<0.19~1.56	0.19~0.39	3.13~12.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	<0.19	<0.19	0.39	1.56
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	<0.19	<0.19	0.19
<i>S. hemolyticus</i>	2	<0.19	<0.19	<0.19	3.13, 12.5
<i>S. viridans</i>	2	0.39, 1.56	1.56	25, 100	12.5, 50
<i>S. aureus</i>	4	<0.19	<0.19	0.39~1.56	3.13~6.25
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.78, 1.56	0.78, 1.56	25, 100	25, 100
<i>S. aureus</i> 209p	1	<0.19	<0.19	1.56	6.25

(4株) $<0.19\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* (1株) $<0.19\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus haemolyticus* (2株) $<0.19\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2株) 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* (4株) $<0.19\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2株) 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209p (1株) $<0.19\mu\text{g/ml}$ であった。

すなわちMEPMはグラム陽性菌、陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示して、すぐれた抗菌力を有することが知られた。

これを先に私どもが検討したimipenem/cilastatin (IPM/CS)³⁾, cefmenoxime (CMX)⁴⁾およびlatamoxef (LMOX)⁵⁾の抗菌作用と比べると、抗菌スペクトルは類似しているが、グラム陽性菌でCMX, LMOXよりすぐれており、グラム陰性桿菌、とくに*P. aeruginosa*にはCMX, LMOXより強い抗菌力を示す傾向がみられた。

2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus*

MEPMの0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、0.1 $\mu\text{g/ml}$ に20株中12株、60%があって分布の山を示した。

同時に検査したIPMに比べて1, 2段階高いMIC値に分布していたが、CMX, LMOXより低いMIC側に分布して高感受性を示した(Table 2)。

2) *P. aeruginosa*

MEPMのMICは0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、20株中12株、60.0%が1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあって分布の山を示した。

併記したIPMよりややすぐれており、CMX, LMOXより数段階低い側に分布して、より強い抗菌力を示した(Table 3)。

3. 眼内移行

1) 家兎眼の成績

成績はすべて2ないし3眼の平均値で示した。

(1) 前房水内移行

Fig. 1に前房水内濃度と血清中濃度の推移を示した。静注して15分後に8.11 $\mu\text{g/ml}$ のpeak値がみとめられた。以後は30分7.14 $\mu\text{g/ml}$, 1時間2.23 $\mu\text{g/ml}$, 2時間0.69 $\mu\text{g/ml}$ とすみやかに減少して、4時間で0.16 $\mu\text{g/ml}$ となり6時間では測定限界値以下であった。

同時に測定した血清濃度は、15分後にpeak値64.9

Table 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains)

Drug	$\mu\text{g/ml}$												
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Meropenem		3 (15.0)	12 (60.0)				2 (10.0)	1 (5.0)		2 (10.0)			
Imipenem	13 (65.0)	1 (5.0)	4 (20.0)									2 (10.0)	
Cefmenoxime					3 (15.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	1 (5.0)				2 (10.0)
Latamoxef							6 (30.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	

Table 3. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains)

Drug	$\mu\text{g/ml}$									
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Meropenem		2 (10.0)	3 (15.0)	12 (60.0)	2 (10.0)	1 (5.0)				
Imipenem			3 (15.0)	11 (55.0)	4 (20.0)	2 (10.0)				
Cefmenoxime						4 (20.0)	11 (55.0)	5 (25.0)		
Latamoxef							2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	15 (75.0)

$\mu\text{g/ml}$ に達し、以後急速に減少して2時間値 $0.27\mu\text{g/ml}$ となり、4時間では測定限界値以下であった。

前房水内濃度と血清濃度との比、房血比は15分で12.5%であった。

(2) 眼組織内濃度

本剤を投与して15分後の眼組織内濃度をFig. 2に示した。

外眼部には球結膜に $27.6\mu\text{g/g}$ と最も高いMEPM濃度がみとめられた。以下、外眼筋 $14.9\mu\text{g/g}$ 、眼瞼 $13.9\mu\text{g/g}$ 、強膜 $12.6\mu\text{g/g}$ 、角膜 $3.80\mu\text{g/g}$ の移行濃度がみられた。眼球内部では視神経 $4.7\mu\text{g/g}$ 、網脈絡膜 $2.36\mu\text{g/g}$ 、前房水 $2.26\mu\text{g/ml}$ 、硝子体 $0.95\mu\text{g/ml}$ 、虹彩毛様体 $0.83\mu\text{g/g}$ 、水晶体は測定不能であった。血清濃度は $30.4\mu\text{g/ml}$ であった。

2) ヒト眼の成績

(1) 前房水移行

9例の白内障手術患者の前房水および血清中濃度を測定した成績をTable 4に示した。

点滴静注終了後、5分～35分間に採取した前房水へは、 $0.17\sim 0.93\mu\text{g/ml}$ のMEPM濃度が証明された。時間的推移をみるに、5分後は1例で $0.17\mu\text{g/ml}$ 、16分1例では $0.61\mu\text{g/ml}$ と増加して、17分の1例で $0.93\mu\text{g/ml}$ の最高濃度がみとめられた。以後19分～20分で $0.23\sim 0.82\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられ、35分の1例では $0.57\mu\text{g/ml}$ が証明された。

同時に測定した血清中濃度は $13.3\sim 23.6\mu\text{g/ml}$ の間であった。房血比は5分後では0.8%であったが、16分で3.3%、17分で4.0%と上昇し、28分で最高5.3%の房血比がえられた。

(2) 涙液への移行

本剤投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間の涙液および血清濃度をFig. 3に示した。

涙液中濃度のpeak値は投与後1時間にあり、 $0.35\sim 2.65\mu\text{g/ml}$ (平均 $1.25\mu\text{g/ml}$)のMEPMが証明された。この時の涙血比は20.6%であった。

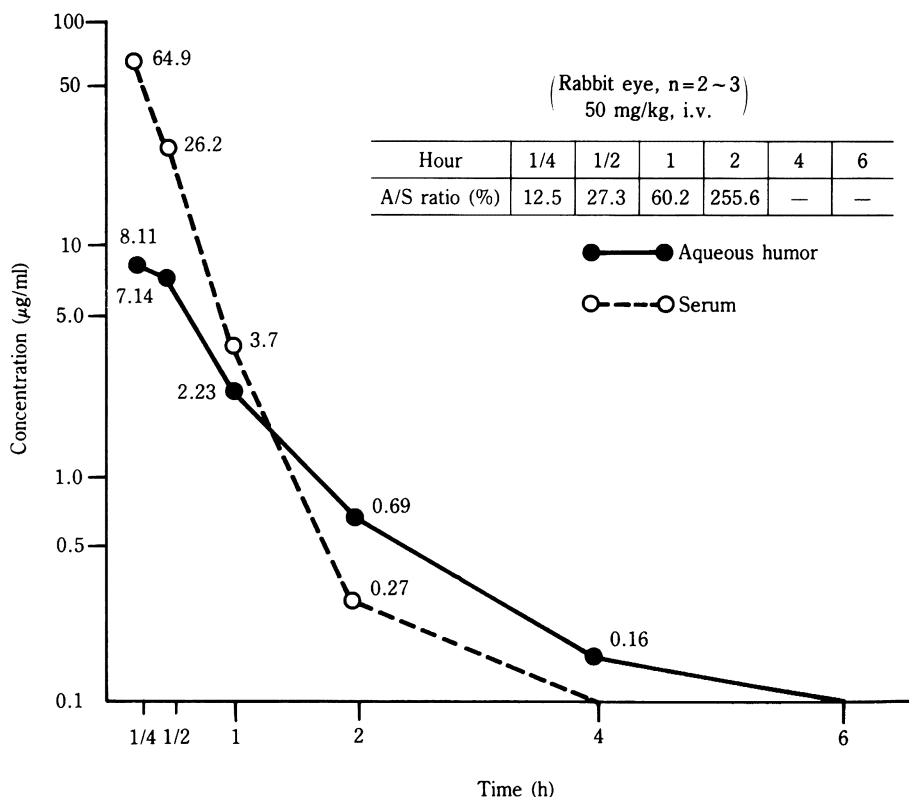


Fig. 1. Levels of meropenem in aqueous humor and serum.

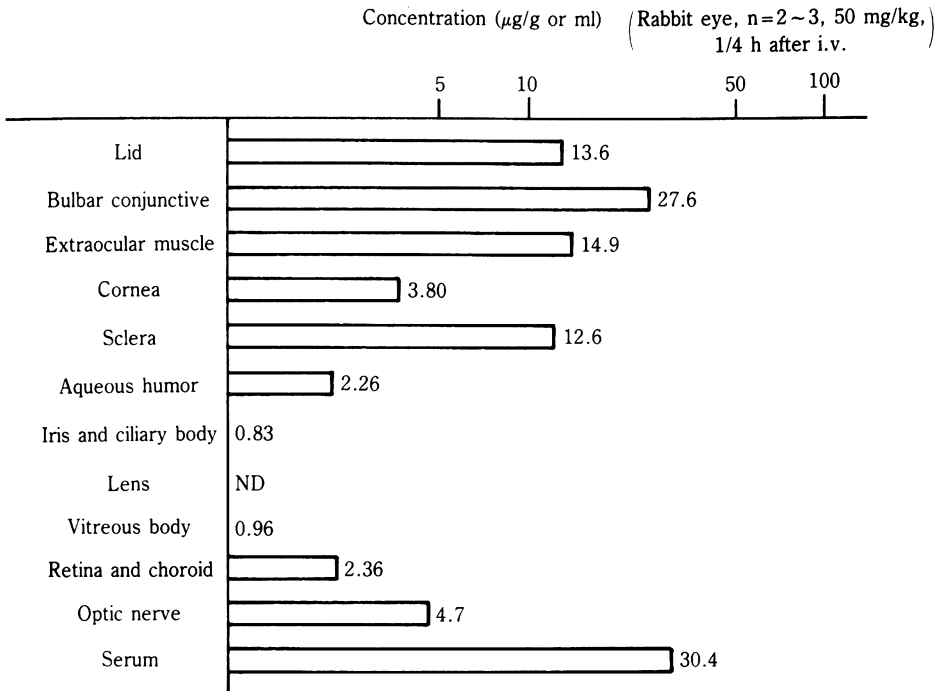


Fig. 2. Ocular tissue concentration of meropenem.

Table 4. Concentrations of meropenem in aqueous humor and serum in human

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		A/S ratio (%)	Time after d.i.v. (min)
				Serum	Aqueous humor		
1	79	F	50	13.8	0.27	2.0	23
2	71	F	51	16.0	0.57	3.6	35
3	75	F	45	19.5	0.82	4.2	20
4	78	M	60.5	20.2	0.17	0.8	5
5	64	F	53.5	23.6	0.33	1.4	20
6	78	M	58.5	13.3	0.71	5.3	28
7	73	F	38	18.6	0.61	3.3	16
8	65	F	58.5	19.0	0.23	1.2	19
9	77	M	44	23.3	0.93	4.0	17
Mean \pm SD			51 \pm 7.6	18.6 \pm 3.7	0.52 \pm 0.28	2.9 \pm 1.6	20 \pm 8

500 mg d.i.v. 30 min

4. 臨床成績

成績の一覧表をTable 5に示した。

急性涙嚢炎は3例である。涙嚢部皮膚の発赤、腫脹と激しい疼痛があり、流涙、眼脂分泌がみられた。うち2症例では涙嚢部より膿汁逆流がみとめられた。分泌物の菌培養で症例1より*P. aeruginosa*が証明された。この症例には本剤1回500mg 1日2回点滴静注して、3日目には自覚症状はほとんど消褪して、著効を示した。菌の検査では、治療2日目には*P. aeruginosa*を証明したが、9日間投与して涙嚢分泌物の消失のため菌検査が不能で、菌消失と判定した。

他の2例は治療開始時の菌は陰性で、本剤1日500mg×1投与を8日、ないし500mg×2を3日投与により臨床所見の改善がみられて著効を示した。

角膜潰瘍は13例で、うち5例が角膜外傷により発症したものであった。眼痛、充血を伴って、角膜に潰瘍をみとめ、前房蓄膿をみとめた症例もあった。

潰瘍部または結膜嚢内分泌物の菌培養で、*S.*

epidermidis (2例), *X. maltophilia*, *Pseudomonas* sp. (1例)が検出されたが、10例から菌は検出されなかった。

1% atropineを点眼して、本剤を3症例には1回250mg, 他の10症例には1回500mgを1日2ないし3回点滴静注した。投与3~12日間で、自覚所見、とくに前房蓄膿の消失がみられて、著効4, 有効8, 無効1の結果がえられた。

角膜炎の1例は、3年前に白内障手術が施行された左眼に発症したものである。左眼の異物感がつよく、充血、眼脂分泌もみられた。本剤1日250mg×2投与を3日間行い、2日目自覚症状は全く消失して著効を示した。

眼内炎の症例は3例である。2例は眼内手術(白内障、緑内障)後の眼に発症、のこり1例は眼内異物飛入後の感染であった。眼痛、流涙、充血の刺激症状がつよく、前房溜沈、前房蓄膿を伴って化膿性虹彩毛様体炎の症状を示した。

菌培養で、CNS, *S. epidermidis*, *Propionibacterium*が

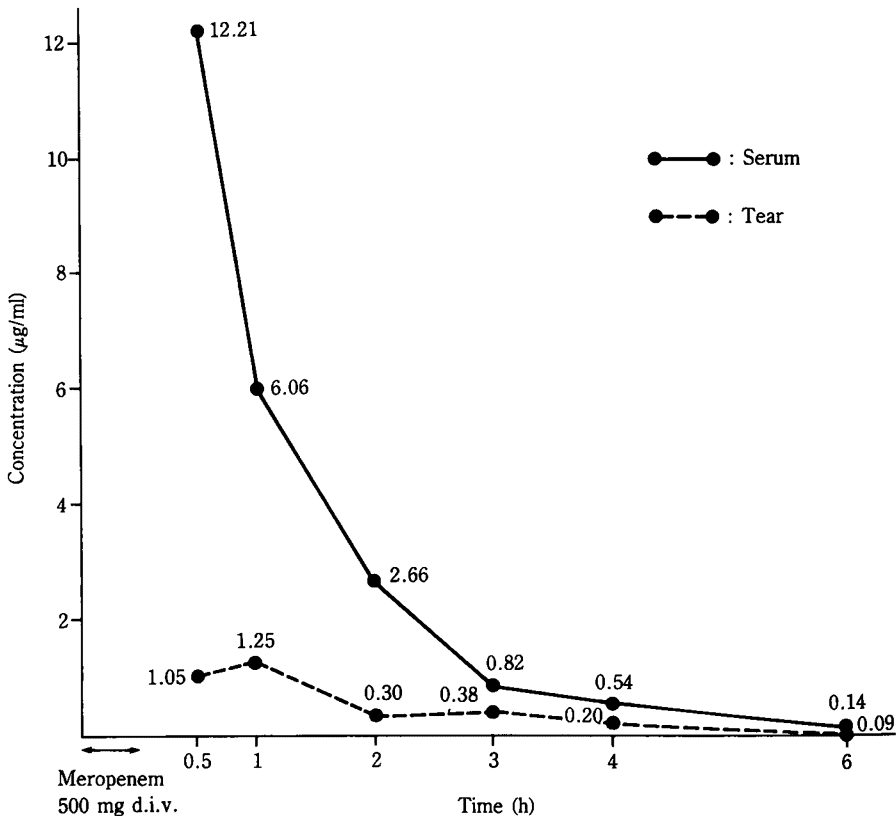


Fig. 3. Tear and serum level of meropenem in human.

Table 5. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	Eye	Diagnosis (Underlying disease or condition)	Severity	Organism	Administration (mg) × (time) × (days)	WBC (/mm ³)	CPR	ESR (mm/h)	Evaluation		Side-effects
										Bacteriological	Clinical	
1	67 F	L	Acute dacryocystitis	Moderate	<i>P. aeruginosa</i> ↓ ND	500 × 2 × 9	7900 ↓ 4300	1.8 ↓ 1.0		Eradicated	Excellent	—
2	59 F	R	Acute dacryocystitis	Severe	ND	500 × 1 × 8	5700 ↓ 5700	1.1 ↓ 0.7	51 ↓ 35	Unknown	Excellent	—
3	58 F	R	Acute dacryocystitis	Severe	ND	500 × 2 × 3				Unknown	Excellent	—
4	61 F	R	Corneal ulcer	Severe	ND	500 × 2 × 12	3800			Unknown	Good	—
5	73 F	R	Corneal ulcer	Severe	ND	500 × 2 × 6	6500 ↓ 4300			Unknown	Good	—
6	81 F	L	Corneal ulcer	Moderate	<i>S. epidermidis</i> ↓ ND	500 × 2 × 8	4800 ↓ 4300	<0.23	21 ↓ 13	Eradicated	Good	GOT ↑
7	75 F	R	Corneal ulcer (Glaucoma)	Severe	ND	500 × 3 × 7	3900 ↓ 2900		12	Unknown	Good	WBC ↓ GOT ↑
8	79 F	L	Corneal ulcer	Severe	ND	500 × 2 × 5	5600 ↓ 2600	0.1 ↓ 0.1	29 ↓ 20	Unknown	Poor	—
9	59 F	R	Corneal ulcer	Moderate	<i>S. epidermidis</i> ↓ ND	500 × 2 × 5	6300 ↓ 6300	1.6 ↓ 0.3	50 ↓ 31	Eradicated	Good	—
10	62 M	L	Corneal ulcer	Moderate	ND	500 × 2 × 8	9700 ↓ 7800	0.6 ↓ 0		Unknown	Good	—
11	76 F	L	Corneal ulcer (Diabetes mellitus)	Moderate	ND	500 × 2 × 7	8300 ↓ 6100	0.1 ↓ 0.2		Unknown	Good	—
12	69 F	L	Corneal ulcer (Diabetes mellitus)	Moderate	<i>X. maltophilia</i> <i>Pseudomonas</i> sp. ↓ ND	500 × 2 × 8	9100 ↓ 8100	0.4 ↓ 0.7	17	Eradicated	Excellent	—
13	75 M	L	Corneal ulcer	Severe	ND	500 × 2 × 3	5100 ↓ 5000	0.2 ↓ 0.2		Unknown	Excellent	—
14	41 M	L	Corneal ulcer	Severe	ND	250 × 2 × 3	6900	0		Unknown	Excellent	—
15	78 M	L	Corneal ulcer	Moderate	ND	250 × 2 × 3		0.3 ↓ 0.2		Unknown	Excellent	—
16	43 M	R	Corneal ulcer	Moderate	ND	250 × 2 × 4		0 ↓ 0.1		Unknown	Good	—
17	66 M	L	Keratitis	Moderate	ND	250 × 2 × 3				Unknown	Excellent	—
18	66 M	L	Endophthalmitis (Glaucoma)	Moderate	CNS ↓ ND	500 × 2 × 5	3200 ↓ 3200	<0.25		Eradicated	Excellent	—
19	31 F	R	Endophthalmitis (Artificial aphakia Cataract)	Moderate	<i>Propionibacterium</i> ↓ ND	500 × 2 × 3	6400 ↓ 5200	<0.28		Unknown	Poor	Drug eruption
20	65 M	R	Endophthalmitis	Moderate	<i>S. epidermidis</i> ↓ ND	500 × 2 × 8	6500 ↓ 4900	0.1		Eradicated	Good	—

ND: not detected CNS: coagulase-negative staphylococci

それぞれ検出された。

1% atropineを点眼して、本剤を1回500mg, 1日2回投与して、1例は5日間投与で自他覚所見の著しい改善が見られて著効, 1例は、8日間の投与で有効に作用した。残り1例は、注射3日目に顔面に軽度の紅潮を伴い、顎部に小皮疹が発現した。臨床所見には全く改善がみられず無効と判定された。皮疹は注射中止により消失した。

全症例の臨床効果をまとめてTable 6に示した。

急性涙囊炎3例はすべて著効, 有効率100%, 角膜潰瘍13例は著効4, 有効8, 無効1例で、92.3%の有効率, 角膜炎1例には著効, 眼内炎3例は著効1, 有効1, 無効1例で有効率66.7%であった。

全体として、著効9, 有効9, 無効2で有効率90.0%の成績がえられた。

副作用としては、1例に薬疹がみられた。本剤投与して2日目に顔面に軽度の紅潮と顎部に小皮疹が発症し、本剤投与を中止して2日目には対症療法なしに自然消褪した。

臨床検査は18例に施行され、うち2例の異常をみとめた。内訳はS-GOTの上昇(19→40→25), (21→28)と白血球減少(3900→2900)であった(Table 7)。

考 按

今回MEPMについて検討してえられた成績を、同じカルバペネム系抗生剤であるIPMおよびその他のセフェム系注射剤と比較検討してみたい。

本剤の抗菌スペクトルは、IPM, CMX, LMOXに類似してグラム陽性菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌におよぶ広い抗菌スペクトルを示し、抗菌力はIPMに類似していた。これは新薬シンポジウムにおける抗菌作用⁶⁾に一致するものであった。

臨床分離の*S. aureus*は0.05~12.5 μ g/mlに感受性分布を示した。これは、IPMよりやや低感受性で、CMX, LMOXより高感受性に分布するものであった。新薬シンポジウム⁶⁾によれば*S. aureus* 457株は \leq 0.025~100 μ g/mlに感受性分布を示し、0.1 μ g/mlに167株、

36.5%があって分布の山をなした。IPMに比べて2段階高いMIC域に分布し、flomoxef(FMOX)より2段階低いMIC域にあって、IPMとFMOXの中間に位置する感受性を示した。私どもの成績もこれに類するものであった。

*P. aeruginosa*は0.39~6.25 μ g/mlに分布して、IPMよりすぐれた感受性を示した。新薬シンポジウム⁶⁾による431株では \leq 0.025~100 μ g/mlの感受性分布で、分布の山は0.78 μ g/mlにあり、105株、24.4%がこれを占めていた。そしてIPMより一段階すぐれた感受性を示した。私どもの成績もこれに類似していた。

本剤の眼内移行の成績はまだない。私どもが白色成熟家兎眼について検討したところでは、50mg/kg one shot静注して前房水内には15分後に8.11 μ g/mlのpeak値がえられた。そのときの房血比は12.5%であった。以後はすみやかに減少して、6時間後は測定限界値であった。IPM³⁾について同様に50mg/kg投与時では、前房水内へは15分後に3.4 μ g/mlのpeak値濃度が移行してみとめられ、房血比は3.7%であった。以後はすみやかに減少して6時間後は測定不能であった。従って、MEPMの前房水内への移行動態は、peak時はIPMと同じ15分後であるが、移行濃度はIPMの約2.4倍高く、房血比もより高い値を示した。すなわち眼内移行がより良好のことが知られた。

眼組織内濃度は注射後15分値で、外眼部組織に3.8~27.6 μ g/g, 眼球内部に0.83~4.7 μ g/g or mlの移行がみとめられた。各組織への移行の順位は、従来のセフェム剤に類似していた。

ヒトにおける眼内移行の検討は、前房水内と涙液について行われた。

前房水内へは500mg 1回点滴静注して、注射終了後5~35分間の移行濃度が測定され、0.17~0.93 μ g/ml MEPMの濃度がみとめられた。この房血比は0.8~5.3%であった。この移行濃度値は、*S. aureus*, *P. aeruginosa*の感受性分布の山(0.1 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 新薬シンポジウム⁶⁾)を上回るものであり、十分な有

Table 6. Clinical summary of meropenem treatment

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute dacryocystitis	3	3				3/3 (100)
Corneal ulcer	13	4	8		1	12/13 (92.3)
Keratitis	1	1				1/1 (100)
Endophthalmitis	3	1	1		1	2/3 (66.7)
Total	20	9	9		2	18/20 (90)

効濃度の眼内移行がみとめられた。

ヒト涙液内濃度は500mg点滴静注後0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間で測定し, peak値は投与後1時間であり, 0.35~2.65 μ g/mlのMEPM濃度がみとめられた。この移行濃度値は, 前述の通り, *S. aureus*, *P. aeruginosa*の感受性を上回っており, 十分な涙液移行がみとめられたと考える。

以上の基礎的検討より, MEPMは広域性抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し, 眼内移行においても良好な結果が示されたものであった。

臨床的には本剤を1回250mgまたは500mgを1日1ないし3回点滴静注して, *S. epidermidis*, CNS, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *Pseudomonas* sp., *Propionibacterium*などが原因菌として検出された急性涙囊炎,

Table 7. Laboratory findings before and after meropenem treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	T. bil. (mg/dl)	LDH (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	410	12.5	36.2	7900	0	20.6	25	22	7.9*	1.38	283	16.9	0.81	140	4.2	105
	A	397	12.1	34.5	4300	4		24	20	6.7	0.58	260	19.3	0.73	142	4.3	106
2	B	387	12.3	35.6	5700	0	34.3	19	20	143	0.6		14.5	0.9	142	4.7	102
	A	389	12.1	35.9	5700	0	28.3	33	26	153	0.7		17.5	0.8	141	4.9	103
4	B																
	A	406	11.6	35.0	3800		22.1	22	12		0.3	347	9.0	0.5	144	4.0	107
5	B	335	11.3	33.1	6500		26.5	12	4	182	0.4	335	20	0.5	146	3.7	107
	A	345	11.7	34.2	4300		27.5	15	6	186	0.5	316	14	0.6	145	4.6	108
6	B	436	13.4	40.0	4800		24.9	19	10	152	0.5	513	14	0.7	146	4.3	105
	A	430	13.1	40.1	4300		26.9	40	22		0.6	778	13	0.7	142	4.5	102
7	B	407	13.3	40.2	3900		26.7	21	26	171	0.9	435	16		143	4.2	105
	A	409	13.4	40.7	2900		26.8	28	27			412	11	0.6	146	4.3	109
8	B	339	11.0	32.8	5600	0	21.7	21	9	147	0.8	382	15.4	0.9	143	3.9	103
	A	323	10.5	31.0	5200	0	23.6										
9	B																
	A	400	13.6	39.7	6300	1.0	27.5	18	11	109	0.8		13.5	1.0	138	4.6	101
10	B	501	15.8	47.1	9700	0	20.4	20	17		0.8		14	1.1	140	4.4	100
	A	521	16.2	48.5	7800	0	27.1	17	23			276	13	0.9	141	4.2	100
11	B	409	12.8	39.2	8300		31.9	17	7	172	0.7	307	13	0.6	141	4.1	103
	A	390	12.7	36.8	6100	5.6	25.0	16	12	159	1.0	294	15	0.6	141	4.8	99
12	B	500	16.0	45.7	9100	2	22.0	13	9	9.0*	1.1	310	20.2	1.1	141	5.0	103
	A	479	15.2	42.9	8100	3	22.5	19	12	5.8	0.7	330	14.2	1.0	145	4.6	104
13	B	415	14.3	42.8	5100			27	21	257	0.8	392	19	0.8	144	4.0	104
	A	407	13.7	42.1	5000			26	22	251	0.6	370	23	0.8	144	3.8	104
14	B																
	A	475	16.4	47.6	6900	6	22.6	21	26	148	0.5	339	17	0.8	141	4.6	107
15	B							25	30	108	0.6	377	20	1.1	139	5.0	102
	A							24	26	103	0.7	388	23	1.0	139	4.7	103
16	B							23	17	121	0.5	369	10	0.7	142	4.7	101
	A							26	26	105	0.5	292	13	0.7	142	4.7	102
18	B	438	13.6	40.9	3200		25.3	19	14	116	0.4	315	13	0.6	144	4.2	106
	A	412	12.7	38.8	3200		20.2	22	14		0.6	255	14	0.6	144	4.6	105
19	B	425	13.0	39.0	6400		25.2	16	14	106	0.6	342	12	0.6	142	4.0	107
	A	437	13.3	40.0	5200		25.2	13	5	88	0.5	271	8	0.6			
20	B	471	16.5	47.1	6500		20.1	19	12	209	0.6	358	20	0.8	142	4.2	107
	A	416	14.2	41.2	4900		19.3	23	25		0.5	314	15	0.7	142	3.5	110

B: before A: after * KA

角膜炎, 角膜潰瘍, 眼内炎の計20症例を治療した。その結果, 9例(45.0%)に著効, 9例に有効, 2例に無効の成績がえられ, 有効率90.0%であった。*P. aeruginosa*の急性涙嚢炎の症例で, 1回500mg 1回2回点滴静注して3日目に自覚症状は消褪して著効を示したことは, 本剤の抗菌作用の特長を反映するものであった。

副作用は1例に薬疹がみとめられた。

新薬シンポジウム⁶⁾では1543例で28例(1.8%)の副作用発現率で, 発疹などアレルギー症状が半数以上を占めていた。私どもの症例は, 以前抗菌剤(薬品名不明)を内服した際にも同様の薬疹がみられたとの既往があったものである。

臨床検査値異常は, 18例中2例に白血球減少, S-GOTの上昇がみとめられた。

新薬シンポジウム⁶⁾では1531例中230例(15.0%)に臨床検査値異常がみとめられた。その項目は好酸球増多, GOT, GPT, γ -GPT上昇などが主なものであった。

以上の臨床治験の成績より, MEPMはグラム陽性菌, 陰性菌による眼感染症に対して, 有用性の高い注射用抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *J Antibiot* 43: 519-1532, 1990
- 2) 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
- 3) 大石正夫, 水流恵子, 坂上富士男, 大桃明子, 永井重夫: 眼科領域におけるImipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 1122-1128, 1985
- 4) 大石正夫, 永井重夫, 西塚憲次: 眼感染症に対するCefmenoxime (SCE-1365)の臨床応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 992-997, 1981
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫: 6059-Sの眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 972-976, 1980
- 6) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN OPHTHALMOLOGY

Masao Ooishi, Fujio Sakaue, Hiroshi Tazawa, Masuya Miyao and Tatsuya Abe
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University
757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Akiko Oomomo
Department of Ophthalmology, Niigata Cancer Center Hospital

Takaaki Fujiwara, Kazuo Ishikawa and Daijiro Miki
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

Yoichi Hayashi
Department of Ophthalmology, Public Akiru Hospital, Akikawa

Shigeaki Oono and Hiroshi Hatano
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yokohama City University

Sadamichi Taniguchi
Department of Ophthalmology, Chigasaki Municipal Hospital

Jiro Hara and Takayoshi Ozawa
Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

We performed basic and clinical studies of meropenem (MEPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, in ophthalmology.

MEPM showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and -negative bacteria, resembling that of imipenem. The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ranged from 0.05 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ with peak at 0.1 $\mu\text{g/ml}$. The susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 0.39 ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ with peak at 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

Penetration of MEPM into aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of 8.11 $\mu\text{g/ml}$ at 15 min after intravenous administration of 50 mg/kg to mature white rabbits, and thereafter the level decreased quickly to beneath the detection limit at 6 h after administration. The rate of aqueous humor to blood concentration was 12.5%. Ocular tissue concentrations at 15 min after administration were 3.8 ~27.6 $\mu\text{g/g}$ in extraocular tissue and 0.83~4.7 $\mu\text{g/ml}$ or g in intraocular tissues.

Penetration of MEPM into human aqueous humor of the anterior chamber reached 0.17~0.93 $\mu\text{g/ml}$ after 5~35 min of MEPM (500 mg) drip infusion for 30 min to human volunteers (n=9). The penetration into human tear reached a peak of 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 1h after administration of 500 mg MEPM. The rate of tear to blood concentration was 20.6% at 1h after the administration.

We treated 20 patients (acute dacryocystitis 3, keratitis 1, corneal ulcer 13 and endophthalmitis 3) with MEPM drip infusion at a dose of 250 or 500 mg one to three times a day. Clinical responses were excellent in 9, good in 9 and poor in 2, the efficacy rate being 90.0%. The following organisms were

isolated from clinical specimens: *Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative staphylococci, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas* sp. and *Propionibacterium* sp..

As to side effects, rash was observed in one case, but it disappeared after the discontinuation of therapy. A slight increase in GOT and decrease in WBC were observed in laboratory data.