

Meropenemの耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討

宮本直哉・山本真一郎・小林武弘・馬場駿吉
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

伊藤晴夫・伊佐治弘子

愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院耳鼻咽喉科

加藤眞二

愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院耳鼻咽喉科

1. 新しい注射用カルバペネム系 β -lactam剤meropenemの耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。
2. 臨床分離株の*Staphylococcus aureus* 15株, *Proteus mirabilis* 12株, *Pseudomonas aeruginosa* 15株に対する抗菌力は対照薬剤のceftazidimeより優れたものであった。
3. 組織移行性は高く, 口蓋扁桃が平均で $1.03\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜が $1.61\mu\text{g/g}$, 篩骨洞粘膜が $2.12\mu\text{g/g}$, 中耳粘膜が $7.83\mu\text{g/g}$ であり, 本剤の抗菌力からするとこの移行量は十分なものと考えられた。
4. 本剤を耳鼻咽喉科感染症患者33例に投与したところ, 全体で93.3%の有効率が得られ, また臨床検査値異常, 自他覚的副作用は1例もなかった。

Key words : Meropenem, 耳鼻咽喉科領域感染症, 抗菌力, 組織内移行

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 -lactam剤であり, 1位にmethyl基が導入された新しい骨格を有し, 2位はdimethylcarbamoyl pyrrolidinで修飾されている。本剤は既存のカルバペネム系 β -lactam剤とは異なり, dehydropeptidase-I阻害剤あるいは, 腎毒性低減剤を必要とせず, 単剤にて使用可能となっている。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を示しその作用は殺菌的である。特に緑膿菌などブドウ糖非発酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。また, 各種病原菌による実験的感染治療試験においても, 優れた効果が認められている¹⁾。

今回我々はMEPMを耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し, その有効性, 安全性ならびに有用性について検討したので報告する。さらに, 基礎的検討も行ったので併せて報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

当教室保存の標準菌株12株と耳鼻咽喉科感染症由来の臨床分離株*Staphylococcus aureus* 15株, *Proteus*

mirabilis 12株, *Pseudomonas aeruginosa* 15株に対するMICを日本化学療法学会標準法に基づき平板寒天希釈法で測定した。なお菌の接種量は 10^8 CFU/mlとした。また対照薬はceftazidime(CAZ)とした。

2. 組織内移行

1990年2月から1990年10月までに当科および関連施設にて治験参加の同意が得られた手術患者を対象にMEPMの各組織への移行性を検討した。本剤MEPM 500mgを約30分かけて点滴静注後の口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 篩骨洞粘膜, 中耳粘膜および血漿中のMEPM濃度を*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするbioassay法(Disk法)にて測定した。なお, 検体は摘出後測定まで -80°C で保存した。

3. 臨床成績

1990年2月から1991年3月までに当科および関連施設にて治験参加の同意が得られた耳鼻咽喉科領域感染症患者33例に対し本剤1回500mgを1日2回約30分かけて点滴静注し, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性について検討した。患者の年齢は15歳から79歳で, 投与日数は2日から11日, 総投与量は2gから11gであった。症例の内訳は急性中耳炎1例, 慢性中耳炎急性増

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

悪症11例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症2例, 急性扁桃炎11例, 扁桃周囲膿瘍3例, 咽頭炎2例, 外耳炎1例, 化膿性唾液腺炎1例, 頬部蜂窩織炎1例であった。

II. 結 果

1. 抗菌力

標準菌株に対するMEPMのMICをTable 1に示す。対照薬のCAZと比較すると類似した抗菌スペクトルを示すが, *S. aureus* (Terajima株)に対してはCAZの12.5 $\mu\text{g/ml}$ に対し本剤は0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, *P. aeruginosa* (10490株)に対してもCAZの0.39 $\mu\text{g/ml}$ に対し0.05 $\mu\text{g/ml}$ と優れたものであった。

当教室保存の臨床分離株に対するMICをTable 2に示す。*S. aureus* 15株に対して本剤は0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもちMIC₈₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZより約5管優れた抗菌力であった。*P. mirabilis* 12株に対しては本剤は0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもちMIC₈₀は0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZより約5管優れていた。*P. aeruginosa* 15株に対しては本剤のMIC₈₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり対照薬のCAZより1管から2管優れたものであった。

2. 組織内移行

本剤の500mg点滴静注後の各組織および血漿中濃度

をTable 3に示した。点滴静注開始後30分から90分後の10例の口蓋扁桃組織内濃度は0.35~1.70 $\mu\text{g/g}$ (平均1.03 $\mu\text{g/g}$)であり, 対血漿比は平均7.14%であった。45分から130分後の12例の上顎洞粘膜内濃度は0.45~3.60 $\mu\text{g/g}$ (平均1.61 $\mu\text{g/g}$)であり, 対血漿比は平均13.3%であった。投与開始後30分から98分後の7例の篩骨洞粘膜内濃度は0.40~6.50 $\mu\text{g/g}$ (平均2.12 $\mu\text{g/g}$)であり, 対血漿比は平均7.97%であった。また中耳粘膜内濃度は1例においてのみ測定したが組織内濃度は7.83 $\mu\text{g/g}$ であり, 対血漿比は43.3%であった。

3. 臨床成績

症例一覧表をTable 4に示す。疾患別臨床効果はTable 5に示した如くであり, 中耳炎についてみると急性は1例で著効, 慢性の急性増悪症では9例中著効6例, 有効1例, やや有効1例, 無効1例で7/9(77.8%)の有効率であった。急性扁桃炎は11例中著効10例, 有効1例で100%の有効率であった。扁桃周囲膿瘍は3例中著効1例, 有効2例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症2例, 化膿性唾液腺炎1例, 急性咽頭炎2例はいずれも有効, 頬部蜂窩織炎1例は著効であり, 全体では30例中, 著効19例, 有効9例, やや有効1例, 無効1例で93.3%の

Table 1. MIC of meropenem and ceftazidime against standard strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Meropenem	Ceftazidime
	Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml	
<i>S. aureus</i> Terajima	0.20	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> 3849	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.05	≤0.0125
<i>P. rotschii</i> ATCC 9250	0.05	≤0.0125
<i>M. morgani</i> 3848	0.05	0.05
<i>P. aeruginosa</i> 10490	0.05	0.39
<i>B. catarrhalis</i> ATCC 25238	≤0.0125	≤0.0125
<i>B. catarrhalis</i> ATCC 8176	≤0.0125	≤0.0125
<i>M. luteus</i> 9341	0.10	6.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	1.56

Table 2. MICs of meropenem and ceftazidime against clinical isolates

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (15 strains)	Meropenem				3	11	1									
	Ceftazidime									1	12	2				
<i>P. mirabilis</i> (12 strains)	Meropenem		1	2	9											
	Ceftazidime				1			1	10							
<i>P. aeruginosa</i> (15 strains)	Meropenem					2	3	8	1		1					
	Ceftazidime						1	7	3	1	3					

有効率であった。

起炎菌別臨床効果をTable 6に示す。グラム陽性菌単独菌感染症では、*S. aureus* 6例、*Staphylococcus epidermidis* 3例、coagulase-negative staphylococci (CNS) 2例、*Streptococcus pyogenes* 2例、その他*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus intermedius*, Group D-*Streptococcus*がそれぞれ1例ずつであった。このうちやや有効以下は*S. aureus*感染症1例(やや有効), *S. epidermidis*感染症1例(無効)の合計2例のみであり有効率は88.2%(15/17)であった。グラム陰性菌単独菌感染症は*Klebsiella pneumoniae* 1例は著効, *Alcaligenes xylosoxydans* 1例は有効であった。なお複数菌感染症が9例あり, 全例が有効以上であった。

細菌学的効果をTable 7に示す。グラム陽性菌で主なものは*S. aureus* 6株, *S. epidermidis* 4株, CNS, *S. pneumoniae*, *S. intermedius* 2株, *S. pyogenes* 3株であ

り, その他のものを合わせると26株であったが, このうち除菌されなかったのは*S. epidermidis* 1株のみであり96.2%(25/26)の除菌率であった。グラム陰性菌では*H. influenzae*が3株ともっとも多く, 他に*K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* sp., *Haemophilus parahaemolyticus*, *A. xylosoxydans*, *Bacteroides intermedius*が1株ずつでありこれらはすべて除菌され除菌率は100%であった。またグラム陽性菌, 陰性菌全て合わせると97.1%(34/35)の除菌率であった。

Ⅲ. 考 察

標準菌株に対する抗菌力は, 代表的なセフェム系抗生物質であるCAZと比較すると同等またはそれ以上であった。特に耳鼻咽喉科領域感染症でしばしば問題とされる*S. aureus* (Terajima株)ではCAZが $12.5 \mu\text{g/ml}$ に対しMEPMが $0.20 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (10490株)ではCAZが $0.39 \mu\text{g/ml}$ に対しMEPMが $0.05 \mu\text{g/ml}$ と非常

Table 3. Concentrations of meropenem in plasma and tissue

No.	Age(y), Sex	BW (kg)	Sampling time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissue/Plasma (%)
				Plasma	Tissue	
1	21, M	—	30	26.2	1.30 (tonsil)	5.0
2	21, F	—	32	29.0	1.05 (tonsil)	3.6
3	22, F	45	50	19.0	1.35 (tonsil)	7.1
4	22, F	45	60	15.4	1.15 (tonsil)	7.5
5	19, F	52	60	15.3	1.25 (tonsil)	8.2
6	27, F	56	60	13.5	1.70 (tonsil)	12.6
7	30, F	46	60	11.8	0.79 (tonsil)	6.7
8	30, M	52	70	11.9	0.70 (tonsil)	5.9
9	25, F	67	80	6.7	0.70 (tonsil)	10.4
10	30, F	46	90	7.9	0.35 (tonsil)	4.4
11	23, M	60	45	20.8	2.00 (maxillary sinus)	9.6
12	48, M	42	48	17.3	3.60 (maxillary sinus)	20.8
13	65, M	55	60	17.1	1.80 (maxillary sinus)	10.5
14	55, M	53	60	14.4	1.75 (maxillary sinus)	12.2
15	38, M	58	60	10.1	1.25 (maxillary sinus)	12.4
16	38, M	58	60	8.6	1.30 (maxillary sinus)	15.1
17	63, M	75	60	15.3	2.45 (maxillary sinus)	16.0
18	63, M	75	60	12.3	1.70 (maxillary sinus)	13.8
19	55, M	53	110	10.1	1.05 (maxillary sinus)	10.4
20	62, M	52	112	7.6	1.25 (maxillary sinus)	16.4
21	19, M	65	120	6.8	0.70 (maxillary sinus)	10.3
22	18, M	64	130	3.9	0.45 (maxillary sinus)	11.5
23	41, F	41	30	31.7	0.60 (ethmoid)	1.9
24	59, M	52	30	26.4	2.25 (ethmoid)	8.5
25	16, F	49	35	44.8	6.50 (ethmoid)	14.5
26	69, F	43	50	28.4	3.45 (ethmoid)	12.1
27	30, M	70	62	8.0	0.60 (ethmoid)	7.5
28	53, M	70.5	72	12.5	0.40 (ethmoid)	3.2
29	78, F	50	98	12.9	1.05 (ethmoid)	8.1
30	22, M	55	58	18.1	7.83 (middle ear)	43.3

Table 4-1. Clinical summary

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage			Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks X-ray findings
					Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
1	56 M	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)		500 mg × 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
2	66 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>A. xylosoxydans</i> ↓ (-)	1.56	500 mg × 2	3	3	Eradicated	Good	(-)	
3	61 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	CNS ↓ (-)	0.20	500 mg × 2	2	2	Eradicated	Excellent	(-)	
4	56 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	Fungi		500 mg × 2	3	2.5	Unknown	Unknown	(-)	
5	70 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.10	500 mg × 2	7	6.5	Eradicated	Excellent	(-)	
6	57 M	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>Candida</i> sp.		500 mg × 2	7	7	Unknown	Unknown	(-)	
7	78 M	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	≤ 0.025	500 mg × 2	5	5	Eradicated	Excellent	(-)	
8	62 M	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.10	500 mg × 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
9	36 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ not tested	0.10	500 mg × 2	8	8	Unknown	Fair	(-)	
10	67 F	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	1.56	500 mg × 2	7	7	Unchanged	Poor	(-)	
11	69 M	Chronic purulent otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.10	500 mg × 2	8	8	Eradicated	Excellent	(-)	
12	30 F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ (-)		500 mg × 2	3	2.5	Eradicated	Excellent	(-)	
13	58 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. bovis</i> ↓ (-)	≤ 0.025	500 mg × 2	3	3	Eradicated	Good	(-)	
14	23 M	Acute tonsillitis	(-)		500 mg × 2	3	3	Unknown	Excellent	(-)	

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 4-2. Clinical summary

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC (μ g/ml)	Dosage			Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks X-ray findings
					Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
15	35 M	Acute tonsillitis	<i>H. paraheamolyticus</i> <i>S. mitis</i> ↓ (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
16	38 M	Acute tonsillitis	CNS ↓ (-)	0.39	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
17	30 F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.20	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
18	29 F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacter</i> sp. ↓ (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025	500 mg x 2	3	3	Eradicated	Excellent	(-)	
19	33 F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	≤ 0.025	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
20	25 F	Acute tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.05	500 mg x 2	3	3	Eradicated	Excellent	(-)	
21	47 M	Acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i> <i>E. cloacae</i> ↓ (-)	0.78 0.05	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
22	37 F	Acute tonsillitis	Group G- <i>Streptococcus</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	≤ 0.025 0.10	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
23	33 F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	≤ 0.025	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Excellent	(-)	
24	53 M	Peritonsillar abscess	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.10	500 mg x 2	4	4	Eradicated	Good	(-)	
25	37 M	Peritonsillar abscess	Group D- <i>Streptococcus</i> ↓ (-)	0.20	500 mg x 2	7	7	Eradicated	Excellent	(-)	
26	46 M	Peritonsillar abscess	<i>P. micros</i> <i>S. intermedius</i> ↓ (-)	≤ 0.025 0.10	500 mg x 2	7	7	Eradicated	Good	(-)	
27	26 F	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i> ↓ (-)	0.10 0.10	500 mg x 2	5	5	Eradicated	Good	(-)	M: 0→0 E: 2→1

Remarks (M: maxillary sinus, E: ethmoidal sinus)

Table 4-3. Clinical summary

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC (μ g/ml)	Dosage			Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks X-ray findings
					Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
28	61 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	1.56 0.78	500 mg × 2	7	7	Eradicated	Good	(-)	M: 0→0 E: 1→0
29	79 M	Acute pharyngitis	Not tested		500 mg × 2	6	6	Unknown	Good	(-)	
30	23 M	Acute pharyngitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ (-)	\leq 0.025 0.10	500 mg × 2	11	11	Eradicated	Good	(-)	
31	69 M	Chronic sialitis (Acute exacerbation)	<i>S. milleri</i> <i>B. intermedius</i> ↓ (-)	0.10 0.20	500 mg × 2	7	7	Eradicated	Good	(-)	
32	25 F	Acute purulent otitis externa	<i>Candida</i> sp. ↓ Not tested		500 mg × 2	6	5.5	Unknown	Unknown	(-)	
33	15 M	Phlegmon	<i>S. epidermidis</i> ↓ Not tested	0.20	500 mg × 2	7	7	Unknown	Excellent	(-)	

Remarks (M: maxillary sinus, E: ethmoidal sinus)

Table 5. Clinical response to meropenem treatment

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	1	1				1/1
	Exacerbation of chronic	9	6	1	1	1	7/9 (77.8)
Tonsillitis		11	10	1			11/11 (100.0)
Peritonsillar abscess		3	1	2			3/3
Paranasal sinusitis (Exacerbation of chronic)		2		2			2/2
Sialitis (submandibular gland)		1		1			1/1
Pharyngitis		2		2			2/2
Phlegmon		1	1				1/1
Total		30	19	9	1	1	28/30 (93.3)

に優れた抗菌力を示し、臨床における高い有用性が示唆された。また小児の気道感染症でしばしば検出され最近注目されている *Branhamella catarrhalis* (ATCC 25238株, ATCC8176株)ではCAZ同様0.0125 μ g/ml以下とこれもまた強い抗菌力を示した。

次に耳鼻咽喉科領域における感染症で高頻度に観察される当教室保存の臨床分離株に対する抗菌力について検討したが、*S. aureus* 15株に対しては全株が0.39 μ g/ml以下の本剤で発育が阻止され、対照薬剤のCAZよりかなり優れたMICを示した。今回は methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)のみの検討であるが、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)においても同様の違いがあると思われる。また、*P. mirabilis* 12株においても本剤は0.1 μ g/ml以下で全ての株の発育を阻止した。難治性の慢性化膿性中耳炎や慢性副鼻腔炎よりしばしば検出される *P. aeruginosa* 15株に対するMICについてみると、本剤ではMIC₈₀が0.78 μ g/mlであり、一般的に抗緑膿菌作用が強いと言われるCAZよりも優れたものであった。この結果と、本剤の耳鼻咽喉科領域感染部位への組織移行性から耳鼻咽喉科領域緑膿菌感染症に対しても効果の期待できる抗菌薬である。

組織内移行は前述の如く平均で口蓋扁桃が1.03 μ g/g、上顎洞粘膜が1.61 μ g/g、篩骨洞粘膜が2.12 μ g/gであり、中耳粘膜は1例のみの結果ではあるが7.83 μ g/g

であった。このデータを当教室で行った imipenem/cilastatin (IPM/CS) (以下抗菌活性をもつIPMのみの組織内濃度のデータを使用)、CAZのデータ²⁻⁶⁾と比較検討してみる。IPMは口蓋扁桃が平均で3.83 μ g/g、上顎洞粘膜が10.65 μ g/g、篩骨洞粘膜が6.22 μ g/g、中耳粘膜(乳突洞粘膜)が6.15 μ g/gであった。またCAZでは口蓋扁桃が平均で17.3 μ g/g、上顎洞粘膜が28.8 μ g/g、中耳粘膜が20.2 μ g/gであり、中耳粘膜を除くとMEPMよりもIPMやCAZのほうが高い組織移行性を示したが、対象患者の体重、投与後時間の違いもあり一概に断言はできない。また中耳粘膜については症例数が少なく今後検討を要する。何れにせよ、本剤の各部位への組織内濃度は耳鼻咽喉科領域感染症起炎菌のMICを上回るものであり、臨床に十分な有効性が期待できるものであると言える。

臨床成績は前述したとおり全体で93.3%の有効率であった。他の注射用抗生物質の当教室でのデータ²⁻⁵⁾と比較すると、IPM/CSが全体で87.0%の有効率、系統は違うが cefmenoxime が91.0%、cefepime が82.9%、CAZが83.9%で本剤はこれらに比べ同等またはそれ以上であった。

細菌学的効果については、グラム陽性菌の中で *S. aureus* 6株検出されたが本剤のMICはすべて0.2 μ g/g以下であり全て除菌された。*S. epidermidis* 4株のうち1株だけがMIC 1.56 μ g/gであり、この株は除菌されな

Table 6. Clinical efficacy classified by type of organism

Organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	6	5		1		5/6
	<i>S. epidermidis</i>	3	2			1	2/3
	CNS	2	2				2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1
	<i>S. bovis</i>	1		1			1/1
	<i>S. pyogenes</i>	2	2				2/2
	<i>S. intermedius</i>	1		1			1/1
	Group D- <i>Streptococcus</i>	1	1				1/1
Sub-total		17	13	2	1	1	15/17 (88.2)
G (-)	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
	<i>A. xylosoxidans</i>	1		1			1/1
	Sub-total	2	1	1			2/2
G (+) + G (+)		3	1	2			3/3
G (+) + G (-)		5	2	3			5/5
G (-) + G (-)		1	1				1/1
Total		28	18	8	1	1	26/28 (92.9)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 7. Bacteriological response to meropenem

Organism		No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	6	6		6/6
	<i>S. epidermidis</i>	4	3	1	3/4
	CNS	2	2		2/2
	<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2		2/2
	<i>S. bovis</i>	1	1		1/1
	<i>S. mitis</i>	1	1		1/1
	<i>S. pyogenes</i>	3	3		3/3
	<i>S. intermedius</i>	2	2		2/2
	<i>S. milleri</i>	1	1		1/1
	Group D- <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	Group G- <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	<i>P. micros</i>	1	1		1/1
Sub-total		26	25	1	25/26 (96.2)
G (-)	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>E. cloacae</i>	1	1		1/1
	<i>Enterobacter</i> sp	1	1		1/1
	<i>H. influenzae</i>	3	3		3/3
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1		1/1
	<i>B. intermedius</i>	1	1		1/1
Sub-total		9	9	0	9/9
Total		35	34	1	34/35 (97.1)

CNS: coagulase-negative staphylococci

かった。この*S. epidermidis* 1株を除き他のグラム陽性菌は全て除菌された。グラム陰性菌は前述の如く全て除菌されたが、今回の治験においては、本剤の有用性が期待される*P. aeruginosa*が1例も検出されなかった。今後症例を増やして、我々が難治症例でよく遭遇するこの*P. aeruginosa*感染症について検討を重ねたいところである。

安全性について検討した結果、自覚的副作用は本剤を投与した33例中1例もみられなかった。また臨床検査値異常も検査した限りにおいては1例もなく、腎毒性低減剤を配合していない本剤であるが特に問題となる腎障害もなかった。

以上MEPMの耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討を行ったが、本剤は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、当領域感染症に対し高い有効性と、安全性が期待されるカルバペネム系注射用抗菌剤であるといえる。

文 献

1) 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

2) 馬場駿吉他(21施設): 化膿性中耳炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35: 563~579, 1989

3) 馬場駿吉他(19施設): 副鼻腔炎に対する Cef-tazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35: 580~596, 1989

4) 馬場駿吉他(21施設): 扁桃炎に対する Ceftazi-dime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 34: 1520~1534, 1988

5) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 木下治二, 森 慶人, 島田純一郎, 丸尾 猛, 伊藤晴夫: 耳鼻咽喉科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 1109~1117, 1985

6) 伊藤晴夫, 馬場駿吉, 小林武弘, 加藤眞二, 笠島哲也: Imipenem の耳鼻咽喉科領域組織移行について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 8: 117~120, 1990

7) 宮本直哉他(5施設): 耳鼻咽喉科における Cefepime の臨床的検討。Chemotherapy 39(S-

2) : 523~527, 1991

BACTERIOLOGICAL, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

Naoya Miyamoto, Shinichiro Yamamoto, Takehiro Kobayashi and Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Haruo Ito and Hiroko Isaji

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

Shinji Kato

Department of Otorhinolaryngology, Bisai Hospital

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies were carried out with meropenem in otorhinolaryngological infection. The results were as follows.

The antibacterial activities against *Staphylococcus aureus* (15 strains), *Proteus mirabilis* (12 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (15 strains) were superior to ceftazidime.

The mean concentration in tonsil was 1.03 $\mu\text{g/g}$, in mucous membrane of maxillary sinus 1.61 $\mu\text{g/g}$, in mucous membrane of ethmoidal sinus 2.12 $\mu\text{g/g}$ and in mucous membrane of auris media 7.83 $\mu\text{g/g}$.

The drug was administered to 33 patients. Overall clinical efficacy was very high, 93.3%. There were no abnormal laboratory findings or side effects.