

## 耳鼻咽喉科領域感染症におけるMeropenemの組織内濃度と臨床効果

原田康夫・夜陣紘治\*・田頭宣治

鈴木 衛・平川勝洋

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

#現 厚生連広島総合病院耳鼻咽喉科

竹林脩文

県立広島病院耳鼻咽喉科

野田益弘

広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科

黒川道徳\*\*

厚生連広島総合病院耳鼻咽喉科

##現 開業

世良公志\*\*

双三中央病院耳鼻咽喉科

##現 開業

新しいカルバペネム系抗生物質meropenemに関して耳鼻咽喉科領域感染症23例の臨床効果の検討を行うとともに組織内濃度を検討し、以下の結果を得た。

1) 本剤0.5g 30分間点滴静注投与17例についてbioassay法で血漿中濃度を測定した結果、投与終了30分後は24.6 $\mu$ g/mlを示し、以後漸減し185分後には1.39 $\mu$ g/mlであった。扁桃、中耳粘膜、上顎洞粘膜、顎下腺の組織内濃度は0.35~3.8 $\mu$ g/gであった。なお、120分後の耳漏濃度は0.15 $\mu$ g/gであった。

2) 臨床例に対する検討では、中耳炎4例、扁桃炎18例、急性外耳道炎1例の計23例に本剤を投与した結果、臨床効果判定可能な症例は22例であり、その内訳は著効17例、有効2例、やや有効1例、無効2例で、有効率は、86.4%であった。細菌学的効果は15株中、消失14株、不変1株であった。自・他覚的な副作用は認められず、また本剤投与と関連あると思われる臨床検査値異常は4例に認めたが、いずれも軽度なものであった。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

**Key words** : Meropenem, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内濃度, 臨床成績

Meropenem(MEPM)は住友製薬(株)研究所で研究開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、カルバペネム骨格の1 $\beta$ 位側鎖にmethyl基を、2位側鎖にS-dimethylcarbamoyl-pyrrolidine基を導入されている。そこで、本剤は従来のカルバペネム系抗生物質と比し緑膿菌を含むグラム陰性菌に優れた抗菌活性を示し、グラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌ス

ペクトルを有するとともに<sup>1)</sup>、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに対する安定性を向上させたと云われている<sup>2)</sup>。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域の感染症における本剤の組織内濃度と臨床治療効果の検討を行ったので報告する。

## I. 組織内および血漿濃度

## 1. 対象と方法

広島大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設において平成2年5月から2年11月の間に手術をうけ、本剤投与の同意の得られた成人17名に対し、本剤0.5gを30分間点滴静注し、投与後30～185分の耳漏、扁桃、上顎洞粘膜および洞内貯留液、顎下腺の各組織を採取した。耳漏は直径6mmのペーパーディスクに直接しみ込ませた。また同時に末梢静脈血を採取した。採取した検体は直ちにディーブフリーザにて $-80^{\circ}\text{C}$ または液体窒素に凍結した後、ドライアイス凍結下三菱油化ビーシーエルに送付した。組織は4倍量の50mM 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS)緩衝液(pH 7.0)中にて氷冷下ホモジナイズし冷却遠心分離後その上澄液を以下のbioassayに供した。Bioassayは*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするペーパーディスク法で実施し、培地はNutrient agar (Difco社)を用いた。なお本剤は $-80^{\circ}\text{C}$ に凍結保存において2ヶ月安定であることが判明している<sup>3)</sup>。

## 2. 結果

MEPM 0.5g点滴静注後の各組織内濃度、血漿中濃度をTable 1に示した。本剤0.5g投与後45分の扁桃組織内濃度は $0.6\mu\text{g/g}$ で血漿内濃度は $12.0\mu\text{g/ml}$ であった。投与後90分の組織内濃度は検出限界以下であった。上顎洞粘膜内濃度は30～120分で $0.35\sim 1.75\mu\text{g/}$

$\text{g}$ (血漿中濃度は $1.71\sim 7.8\mu\text{g/ml}$ )、上顎洞内貯留液濃度は90分で $2.7\mu\text{g/ml}$ (血漿中濃度は $13.6\mu\text{g/ml}$ )であり、顎下腺組織内濃度は30分～140分で $0.55\sim 3.8\mu\text{g/g}$ (血漿中濃度は $2.47\sim 24.6\mu\text{g/ml}$ )であった。耳漏内濃度は $0.15\mu\text{g/g}$ (血漿中濃度は $13.6\mu\text{g/ml}$ )であった。

## II. 臨床検討

### 1. 対象と方法

広島大学医学部耳鼻咽喉科および関連施設に平成2年4月から2年11月の間に受診し、本治験参加の同意の得られた扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)18例、慢性中耳炎4例、外耳道炎1例の計23例にMEPMを投与し、その臨床効果の検討を行った(Table 2-1, 2)。なお、症例No.12については、適応外疾患(伝染性単核球症)のため効果判定不能であった。

効果判定可能症例における投与対象は16～58歳までの男性16例、女性6例であり、投与量および投与方法は0.5g 1日2回静脈内点滴投与であった。投与期間は2～11日間であり、総投与量は2～10.5gであった。臨床効果は臨床症状、検査所見の推移などを総合的に勘案して主治医の判断により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価した。

細菌学的検討は従来著者らが行っている方法により投与開始前および終了後に患部よりシードスワブ2号

Table 1. 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	30, M	71	45	12.0	0.60 (tonsil)	5.0
2	22, F	69	90	4.0	<0.30 (tonsil)	
3	27, M	70	115	5.61	<0.30 (tonsil)	
4	24, M	82	128	2.87	<0.30 (tonsil)	
5	21, F	61.5	145	1.87	<0.30 (tonsil)	
6	20, F	56	150	3.08	<0.30 (tonsil)	
7	52, M	60	90	13.6	2.70 (maxillary sinus retention fluid)	
					0.15 (otorrhea)	
8	54, M	60	120	1.71	0.55 (maxillary sinus mucosa)	32.2
9	44, M	69	185	1.39	<0.30 (maxillary sinus retention fluid)	
					<0.30 (maxillary sinus mucosa)	22.4
10	45, M	75	30	7.80	1.75 (maxillary sinus mucosa)	
11	45, M	75	90		0.45 (maxillary sinus mucosa)	
12	18, F	54	90	4.85	0.35 (maxillary sinus mucosa)	7.2
13	23, M	56	90	6.25	<4.08 (auris media mucosa)	
14	49, F	49	120	5.15	<4.18 (auris media mucosa)	15.4
15	51, F	53	150	2.96	<0.30 (auris media mucosa)	
16	21, F	42	30	24.6	3.80 (glandula submandibularis)	
17	21, M	55.5	140	2.47	0.55 (glandula submandibularis)	22.2

Table 2-1. 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
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	35 F	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	$\leq 0.025$	500 × 2	3	3.0	Eradicated	Excellent	(-)	
2	44 M	Tonsillitis Peritonsillar abscess	<i>Capnocytophaga</i> sp. ↓ (-)	$\leq 0.025$	500 × 2	3	3.0	Eradicated	Excellent	(-)	
3	34 M	Tonsillitis Peritonsillar abscess	<i>K. oxytoca</i> ↓ (-)	0.05	500 × 2	3	3.0	Eradicated	Excellent	(-)	
4	26 M	Tonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	3	3.0	Unknown	Excellent	(-)	
5	24 M	Left peritonsillitis	<i>S. salivarius</i> ↓ (-)	$\leq 0.025$	500 × 2	6	6.0	Eradicated	Excellent	(-)	
6	16 F	Acute tonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	6	6.0	Unknown	Excellent	(-)	
7	32 M	Acute tonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	6	5.5	Unknown	Excellent	(-)	
8	20 M	Right peritonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	7	6.5	Unknown	Excellent	(-)	
9	44 M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	$\leq 0.025$	500 × 2	5	4.5	Eradicated	Excellent	(-)	Eosino. 2→6→2
10	32 F	Tonsillitis	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> ↓ (-)	0.39	500 × 2	6	6.0	Unknown	Fair	(-)	CAZ treatment (day 3)
11	39 M	Tonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	4	4.0	Unknown	Excellent	(-)	S-GOT 24→22→50 S-GPT 23→22→59
12	24 M	Infectious mononucleosis (tonsillitis)	<i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i> ↓ (-)	0.10	500 × 2	2	2.0	Unknown	Unknown	(-)	
13	36 M	Peritonsillar abscess	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.10	500 × 2	5	5.0	Eradicated	Excellent	(-)	

CAZ: ceftazidime NF: normal flora

Table 2-2. 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
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				
14	29 F	Tonsillitis	NF ↓ not tested		500 × 2	2	2.0	Unknown	Poor	(-)	
15	35 F	Peritonsillar abscess	<i>E. cloacae</i> ↓ (-)	0.05	500 × 2	5	4.5	Eradicated	Excellent	(-)	
16	35 M	Acute tonsillitis	NF ↓ (-)		500 × 2	4	3.5	Unknown	Excellent	(-)	
17	32 M	Acute tonsillitis	<i>S. milleri</i> ↓ <i>S. milleri</i>	$\leq 0.025$  $\leq 0.025$	500 × 2	3	3.0	Persisted	Poor	(-)	S-GOT 45→73
18	37 M	Acute tonsillitis	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> ↓ (-)	0.20	500 × 2	3	3.0	Eradicated	Excellent	(-)	
19	36 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.10	500 × 2	11	10.5	Eradicated	Excellent	(-)	S-GPT 21→64
20	58 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>Candida</i> sp. ↓ (-)		500 × 2	8	8.0	Unknown	Good	(-)	
21	34 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>A. xylosoxidans</i> ↓ (-)	Not tested	500 × 2	9	9.0	Eradicated	Good	(-)	
22	51 M	Chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	Not tested	500 × 2	5	5.0	Eradicated	Excellent	(-)	
23	16 M	Otitis externa	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.20 0.20	500 × 2	7	6.5	Eradicated	Excellent	(-)	

NF: normal flora

または穿刺により検体を採取し、ただちに輸送用培地(シードスワブ2号, TSSポーター)にて、三菱油化ピーシーエルに送付し、細菌の分離同定ならびにMIC測定を一括して行った。各施設においても細菌の分離同定を行うこととした。自覚症状・他覚所見の消失したのものについては細菌検査は行わないこととした。

細菌学的効果の判定は、本治療のために組織した判定委員会において、消失、一部消失、菌交代、不変、

不明の5段階で判定した。

## 2. 成績

効果判定可能であった22例の内訳は、扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む)17例, 慢性中耳炎4例, 外耳道炎1例で、その臨床効果は著効17例, 有効2例, やや有効1例, 無効2例であり、有効率は86.4%(19/22)であった。また、細菌学的効果は、効果判定可能症例13例において、*Pseudomonas aeruginosa* 3株,

*Streptococcus pyogenes* 2株, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus salivarius*,  $\gamma$ -*Streptococcus*, *Capnocytophaga* sp., *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Alcaligenes xylosoxydans*各1株が分離され, *Staphylococcus milleri* 1株をのぞき全て消失し, その消失率は93.3%(14/15)であった。

自・他覚的副作用は全例に認められなかった。一方, 本剤投与に起因すると思われる検査値異常は好酸球上昇, S-GOT・S-GPT上昇, S-GOT上昇, S-GPT上昇各1例が認められたがいずれも軽度なものであった。

### Ⅲ. 考 按

MEPMは, グラム陽性菌からグラム陰性菌までの幅広い抗菌スペクトルを有し, 特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌活性を有する点が特徴である。さらに従来のカルバペネム系抗生物質が不安定であった腎デヒドロペプチダーゼ-Iに対して安定な注射用カルバペネム系抗生物質である。本研究に先だって行われた第I相臨床試験において, 単剤投与による安全性およびimipenem/cilastatinと同様の血中濃度推移が報告されている<sup>4)</sup>。

今回, 我々は本剤の組織移行の検討と耳鼻咽喉科領域の感染症に対する臨床検討を行うことができた。組織移行については, 扁桃組織移行は投与後45分で0.6  $\mu\text{g/g}$ であったが, 90分以降は認められなかった。上顎洞粘膜内濃度は30~120分で0.35~1.75  $\mu\text{g/g}$ , 顎下腺組織内濃度は30~140分で0.55~3.8  $\mu\text{g/g}$ であった。また, 耳漏内濃度は90分で0.15  $\mu\text{g/g}$ であった。これらの移行濃度は他のカルバペネム系抗生物質とほぼ同程度と考えられた<sup>5)</sup>。

これらの成績と本剤の広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を考えると, 本剤は耳鼻咽喉科領域において優

れた治療成績が期待できるものと考えられた。今回, 我々の臨床総合成績をみると, 22例中, 著効17例, 有効以上19例と有効率は86.4%であり, 期待通りの成績が得られた。また, 細菌学的効果も分離された15株中14株が消失し, 本剤の広い抗菌スペクトルを反映する結果となった。

安全性においては, 全例に副作用を認めず, 好酸球上昇, S-GOT・S-GPT上昇, S-GOT上昇, S-GPT上昇各1例を認めたが, いずれも軽度なものであった。

以上, 報告したように, 本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症において, 高い有効性, 安全性を示し, 有用性の高い薬剤と考えられた。

### 文 献

- 1) 深澤万左友, 住田能弘, 多田央子, 奥田隆夫 : Meropenemの細菌学的評価。Chemotherapy 40 (S-1): 74~89, 1992
- 2) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友 : Meropenemの各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 40 (S-1): 123~131, 1992
- 3) 富尾貞治, 納田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友 : Meropenemのヒト体液および組織内濃度測定法。Chemotherapy 40 (S-1): 114~122, 1992
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 上野一恵 : Meropenemの第I相臨床試験。Chemotherapy 40 (S-1): 258~275, 1992
- 5) 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

CONCENTRATION OF MEROPENEM IN TISSUES AND CLINICAL  
EFFICACY IN OTORHINOLARYNGOLOGY

Yasuo Harada, Kouji Yajin, Nobuharu Tagashira, Mamoru Suzuki  
and Katsuhiko Hirakawa

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine  
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Shubun Takebayashi

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Prefectural Hospital

Masuhiko Noda

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross Hospital  
& Atomic Bomb Survivors Hospital

Michinori Kurokawa

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Kouji Sera

Department of Otorhinolaryngology, Futami Central Hospital

Meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, was investigated in otorhinolaryngological infections.

Concentrations in tonsil, retention fluid and the mucosa of the maxillary sinus, middle ear epithelia and submandibular gland were determined by bioassay method after intravenous administration of MEPM 0.5 g.

Tonsil and plasma concentrations were 0.6  $\mu\text{g/g}$  and 12.0  $\mu\text{g/ml}$  at 45 min, respectively after administration. Concentrations in each tissue ranged from 0.15~3.8  $\mu\text{g/ml}$  at 30~140 min.

MEPM was administered to 23 patients with otorhinolaryngological infections. The drug was efficacious in 19 of 22 evaluable cases. No side effects were observed. Abnormal laboratory findings were observed in four cases but none of the abnormal fluctuations was serious or presented any particular clinical problems.