

口腔外科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

佐々木次郎・植松正孝

東海大学医学部口腔外科学教室*

椎木一雄

いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

坂本春生・金子明寛

足利赤十字病院歯科口腔外科

下里常弘・野村雅久

広島大学歯学部口腔外科学第2講座

山城正宏・砂川 元・新崎 章

琉球大学医学部歯科口腔外科学教室

新規のカルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)について口腔外科領域への適応を基礎的・臨床的に検討した。

1) MEPM 20mg/kgをNZW家兎に点滴静注し、血清中および口腔組織中の濃度を測定した。歯肉、舌への移行は血清とほぼ同等、顎下腺、耳下腺は血清の約50%、下顎骨は約40%の移行であったが、頸部リンパ節は検出限界(0.1 μ g/g)以下であった。

2) 口腔外科手術症例でMEPM 500mgを点滴静注し、ヒトの口腔組織内への移行を検討した結果、各組織の対血清比は、口腔粘膜4.03~9.45%(50~60分)、皮下組織8.68~24.3%(60~90分)、歯肉16.1~25.8%(26~60分)であった。

3) 下顎骨嚢胞手術および頸部郭清手術後の創内滲出液中への移行を経時的に測定した。滲出液中のピーク濃度は、約12 μ g/mlおよび約9 μ g/ml(血清中約29 μ g/ml)であった。

4) 口腔外科領域感染症患者48例について、MEPMを投与し、Ⅲ群：顎炎では、著効4例、有効21例と有効率100%、Ⅳ群：顎骨周辺の蜂巣炎では、著効2例、有効12例、無効8例と有効率63.6%、その他の疾患として、頸部リンパ節炎1例は有効であった。48例全体では、著効6例、有効34例、無効8例と有効率83.3%であった。細菌学的検討では、48症例から41菌株が分離同定され、39株についてMICを測定できた。Oral Streptococci 19株に対するMEPMのMIC rangeは \leq 0.025~0.2 μ g/ml、MIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₈₀およびMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、全臨床分離株39株に対するMEPMのMIC rangeは \leq 0.025~1.56 μ g/ml、MIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₈₀およびMIC₉₀は0.2 μ g/mlであった。副作用は認められず、臨床検査値異常として、GOTおよびGPTの上昇3例、GPTの上昇1例、血小板数の増多1例が見られたが、いずれも軽度の変動であった。

Key words : Meropenem, 口腔外科領域感染症, 術後創内滲出液移行, 口腔組織移行

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社において開発され、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性

を持つ新規の注射用カルバペネム系抗生物質である¹⁾。今回MEPMの口腔外科領域感染症に対する適応を試み、基礎的・臨床的検討を行った。

*〒259-11 伊勢原市望星台

I. 対象と方法

1) 家兎の口腔組織移行

体重2.5～2.8kgのNZW家兎の耳静脈より、MEPM 20mg/kgをinfusion pumpを用いて30分間かけて点滴静注した。反対側耳静脈より採血し、屠殺後、歯肉、舌、顎下腺、耳下腺、下顎骨および頸部リンパ節を採取した。採取した検体は、3-(N-morpholino) propane sulfonic acid (MOPS)緩衝液(0.05M, pH7.0)を用いてhomogenizeした後、bioassayにて濃度を測定した。検定菌は*Escherichia coli* NIHJ, 検定培地はNutrient Agar (Difco)を用いた²⁾。

検量線は直行多項回帰分析によりコンピュータ処理して求め、得られた実測値は、血清はtwo compartment model, 口腔組織は、three compartment modelによる薬動学的解析を加え、simulation curveを描いた³⁾。

2) ヒトの口腔組織移行

口腔外科手術例で本剤の投与に同意の得られた14例について、術前にMEPM 500mgを30分間かけて点滴静注し、手術時摘出組織への移行性を検討した。血清中および口腔組織中の濃度測定には、前述のbioassayを用いて測定した。

3) 術後創内滲出液移行

口腔内手術である下顎骨嚢胞手術および口腔外手術である頸部郭清手術で本剤の投与に同意の得られたそれぞれ2症例について、術前にMEPM 500mgを30分間かけて点滴静注し、手術時の創内滲出液への移行を経時的に測定した。創内滲出液および血清中の薬物濃度は、前述のbioassayを用いて測定した。得られた測定値は、血清がtwo compartment model, 創内滲出液は、three compartment modelによる薬動学的解析を加え、simulation curveを描いた。

4) 臨床的検討

① 投与対象

平成2年5月～平成3年3月までに東海大学医学部口腔外科、いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科、足利赤十字病院歯科口腔外科、広島大学歯学部口腔外科、琉球大学医学部歯科口腔外科を受診し、本剤の投与に同意の得られた菌性感染症患者48例に投与した。年齢は17歳～78歳、男性31例、女性17例であった(Table 1)。症例の内訳は、Ⅲ群：顎炎25例、Ⅳ群：顎骨周辺の蜂巣炎22例、その他の感染症として頸部リンパ炎1例であった。

②投与方法

投与方法は、本剤500～1000mgを1日2～3回、30～60分間かけて点滴静注した。投与期間は3～16日間、

総投与量は2.5～20gであり、1回500mg、1日2回投与が最も多かった。

③ 臨床効果判定法

臨床効果の判定は菌科・口腔外科領域における抗生物質効果判定基準⁴⁾に従い、投与3日後の合計点数を投与開始日の合計点数で除して得られた評点比から著効(≤ 0.3)、有効(0.3～0.7)、無効(0.7 \leq)の3段階で判定した(点数判定)。また、主治医の判断により臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した(主治医判定)。

④ 細菌学的検討

投与前に閉塞膿瘍から検体を採取し、直ちに変法嫌気ポーター(三菱油化ビーシーエル社製)に注入後、三菱油化ビーシーエルに送付し、同所において細菌の分離・同定および日本化学療法学会標準法⁵⁾にてMICの測定を行った。細菌学的効果の判定は、投与前に閉塞膿瘍から菌の検出された症例につき、投与期間中に閉塞膿瘍の再形成の有無と再形成した場合の閉塞膿瘍からの菌検査の結果、投与3日後および投与終了時の排膿の有無から判断して、菌消失、菌不変、菌交代、菌不明、判定不能の5段階で判定した。

⑤ 副作用および臨床検査

治験期間中は副作用の発現の有無について慎重に観察し、本剤の投与前と投与後に可能なかぎり末梢血液検査、肝機能検査、腎機能検査等を行った。

II. 成績

1) 家兎の口腔組織移行

口腔組織(舌、歯肉、耳下腺、顎下腺、下顎骨)および血清中のthree compartment modelおよびtwo compartment modelによる薬動学的解析によるsimulation curveをFig. 1に示す。歯肉および舌への移行は、血清とほぼ同等であり、耳下腺および顎下腺は血清の約50%、下顎骨は血清の約40%と良好な移行を示したが、頸部リンパ節には検出限界(0.1 μ g/g)以下であった。

Table 1. Age distribution and sex of patients

Age (y)	Male	Female	Total (%)
～19	4	1	5 (10.4)
20～29	5	2	7 (14.6)
30～39	4	3	7 (14.6)
40～49	8	5	13 (27.1)
50～59	7	4	11 (22.9)
60～69	1	2	3 (6.2)
70～79	2	0	2 (4.2)
Total (%)	31 (64.6)	17 (35.4)	48 (100)

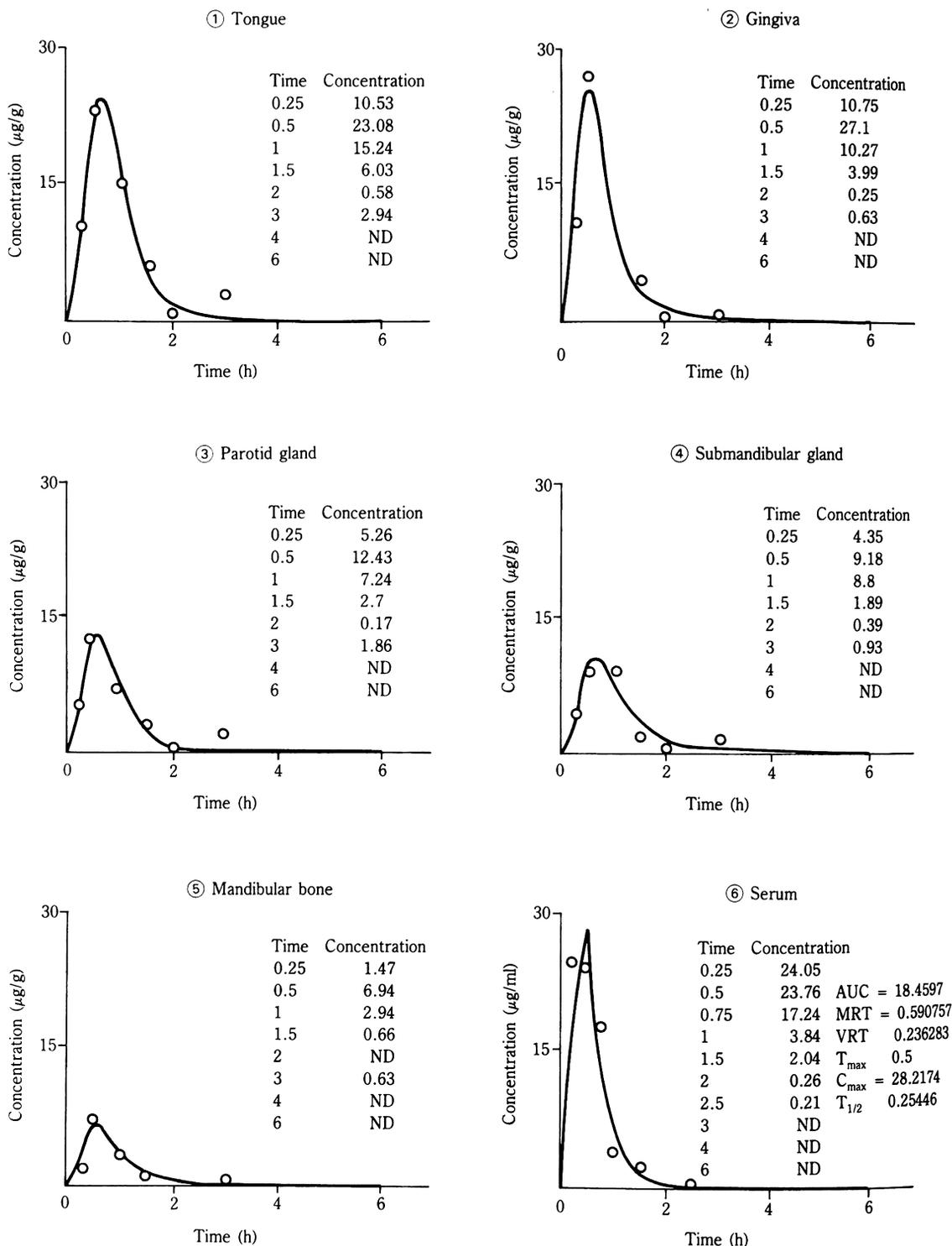


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of meropenem after administration to NZW rabbits.

2) ヒトの口腔組織移行

口腔領域疾患手術時に得られた口腔組織および血清中への移行をTable 2に示す。口腔粘膜、皮下組織、歯肉、舌、唾液、嚢胞壁について検討したが、症例数が少ないため薬動学的解析をするには至らなかった。各組織の対血清比は、口腔粘膜4.03~9.45%(50~60分)、皮下組織8.68~24.3%(60~90分)、歯肉16.1~25.8%(26~60分)であった。

3) 術後創内滲出液移行

下顎骨嚢胞手術および頸部郭清手術後の創内滲出液中への移行を経時的に測定し、血清はtwo compartment model, 術後創内滲出液は、three compartment modelによる解析を行い、得られたsimulation curveをFig. 2に示す。滲出液中のピーク濃度は、下顎骨嚢胞手術創内で約12 μ g/mlおよび頸部郭清手術創内で約9 μ g/ml(血清中約29 μ g/ml)であり、最高濃度では血清中の濃度の41%および31%の移行が見られた。

4) 臨床成績

各症例の臨床成績をTable 3~6に示した。臨床効果の判定が可能であった48例について、疾患別の臨床効果(点数判定)は、Table 7に示すようにⅢ群:頸炎では、著効4例、有効21例と有効率100%、Ⅳ群:顎骨周辺の蜂巣炎では、著効2例、有効12例、無効8例と有効率63.6%、その他の疾患として、頸部リンパ節炎1例は有効であった。48例全体では、著効6例、有効34例、無効8例と有効率83.3%であった。

細菌学的効果の判定は、閉塞膿瘍から菌が検出され

た26症例中25例について行った。除外した1例(症例33)は、投与日数が2.5日で判定日には他の抗生物質が投与されていたため除外とした。なお、本症例は本剤で無効であったため他の抗生物質に変更したものであり、臨床効果は除外とせず採用し、2日後の評点を3日後の評点として評点比を計算した。25例の内訳は、単独菌感染14例、複数菌感染11例(2菌種8例、3菌種1例、4菌種2例)の合計41菌株であり、菌消失12例、菌交代1例で、投与3日後も非膿が継続した菌不明12例で、菌の消失率は、48.0%であった。投与終了時で判定した場合、菌消失17例、菌交代1例で、菌の消失率は、68.0%であった。なお、投与3日後に判定した後、患者の希望または投与の簡便をはかるため経口投与の抗生物質に変更した症例が5例あり、投与終了時の成績は、投与3日後の成績と同じである(Table 8)。

25症例から分離同定された41菌株中39株についてMICの測定を行った。Oral Streptococci 19株に対するMEPMのMIC rangeは $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu$ g/ml, MIC₅₀は0.1 μ g/ml, MIC₈₀およびMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、全臨床分離株39株に対するMEPMのMIC rangeは $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu$ g/ml, MIC₅₀は0.1 μ g/ml, MIC₈₀およびMIC₉₀は0.2 μ g/mlであった(Table 9およびTable 10)。

副作用は認められず、臨床検査値異常として、GOTおよびGPTの上昇3例、GPTの上昇1例、血小板数の増多1例が見られたが、いずれも軽度の変動であった。臨床検査値異常の発現率は、臨床検査を実施できなかった4症例を除き44例中5例に見られており、

Table 2. Concentration of meropenem in serum and oral tissues

(500 mg i.v. 30 min.)

Tissue	Time (minute)*	Serum (μ g/ml)	Tissue (μ g/g)	Tissue/serum (%)	Hospital code	
Oral mucosa	50	27.5	2.60	9.45	⑤	
	60	26.3	2.15	8.17	⑤	
	60	14.9	0.60	4.03	⑤	
Subcutaneous tissue	Cervix	60	14.8	3.60	24.3	⑤
		60	11.5	2.20	19.1	⑤
	90	17.5	2.30	13.1	⑤	
	Upper lip	60	13.1	1.35	10.3	⑤
		Submandibular	60	16.7	1.45	8.68
Gingiva	26	17.4	2.80	16.1	②	
	30	14.9	2.70	18.1	②	
	60	24.4	6.30	25.8	⑤	
Saliva	30	14.6	0.72	4.93	③	
Cyst-wall	30	28.2	0.34	1.21	③	
Tongue	180	4.81	1.10	22.9	③	

* Time: since the beginning of administration

Hospital code

② Iwaki Kyoritsu General Hospital

③ Ashikaga Red Cross Hospital

⑤ University of the Ryukyus

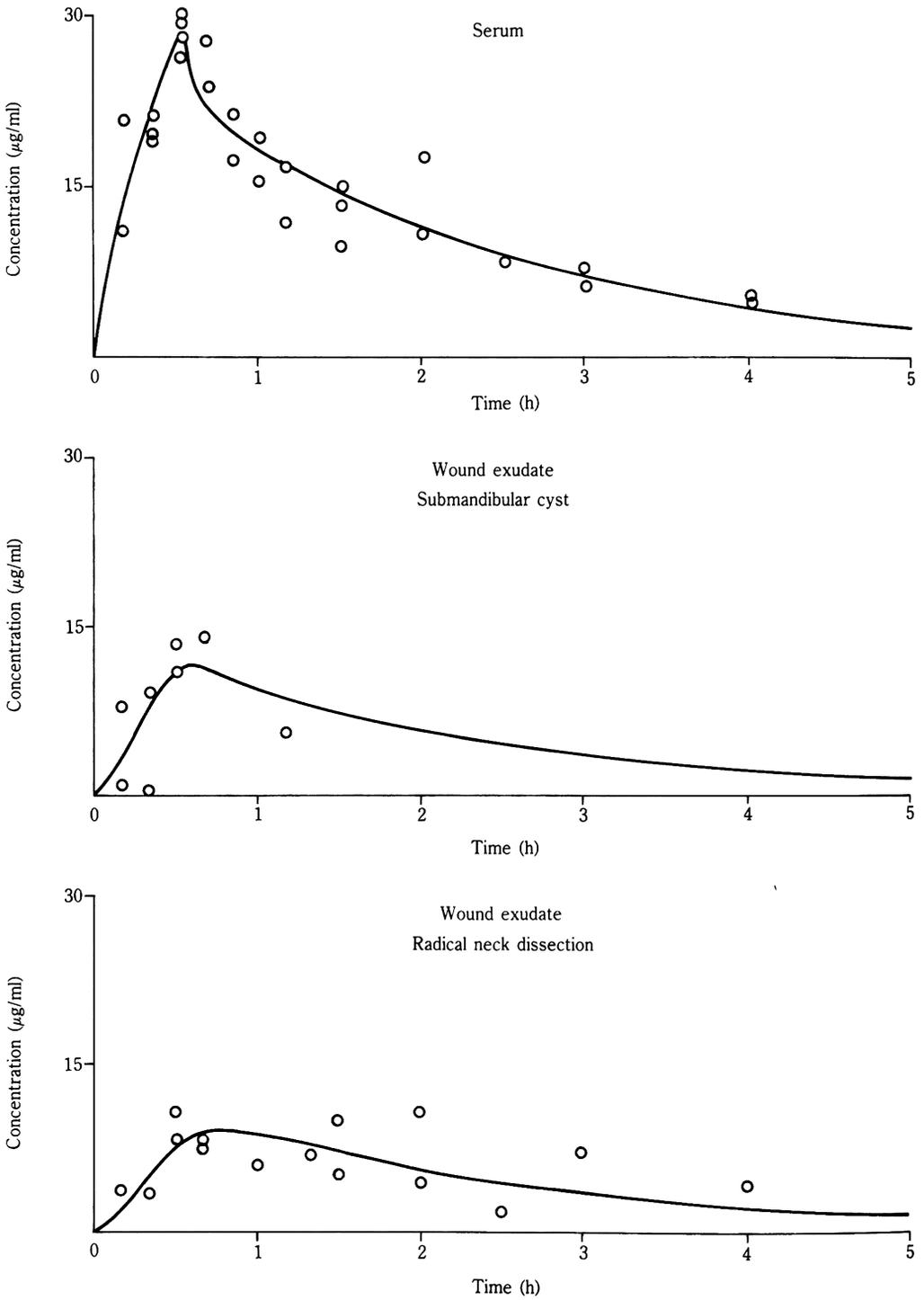


Fig. 2. Concentrations of meropenem in serum and wound exudate.

Table 3. Clinical results of meropenem treatment (osteitis of jaw)

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism MIC: 10 ⁶ cell/ml (μ g/ml)	Clinical response		Side-effects	Hospital code
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio	Doctor's judgement		
1	22	M	70	Osteitis	500 \times 2	5	5	Tooth extraction	<i>S. constellatus</i> (0.10) <i>B. buccae</i> (0.20) <i>B. intermedius</i> (\leq 0.025)	Good 7/17 (0.41)	Good	—	②
2	47	M	58	Osteitis	500 \times 2	8	7.5	Incision	NG	Good 11/18 (0.61)	Good	—	②
3	58	F	48	Osteitis	500 \times 2	7	7	Tooth extraction	ND	Good 6/18 (0.33)	Good	—	③
4	56	M	58	Osteitis	500 \times 2	3	2.5	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.20) <i>B. intermedius</i> (0.10)	Good 11/18 (0.61)	Fair	—	④
5	17	M	58	Osteitis	500 \times 2	4	3.5	—	<i>S. constellatus</i> (0.10)	Good 9/18 (0.50)	Fair	—	④
6	57	M	66	Osteitis	500 \times 2	4	3.5	Incision Root canal treatment	<i>S. constellatus</i> (0.10)	Excellent 3/18 (0.16)	Excellent	—	④
7	46	M	49	Osteitis	500 \times 2	4	3	Incision Root canal treatment	<i>S. milleri</i> (0.20) <i>S. epidermidis</i> (0.78)	Excellent 3/18 (0.16)	Excellent	—	④
8	24	M	63	Osteitis	500 \times 2	6	6	—	ND	Good 11/19 (0.57)	Good	—	②
9	49	M	63	Osteitis	500 \times 2	3	3	—	<i>S. constellatus</i> (0.20)	Good 8/19 (0.42)	Good	—	④
10	47	M	60	Osteitis	500 \times 2	4	4	Incision	ND	Good 11/19 (0.57)	Fair	—	④
11	38	M	53	Osteitis	500 \times 2	5	4.5	Incision	<i>S. milleri</i> (0.20)	Good 12/19 (0.63)	Good	—	④
12	46	M	68	Osteitis	500 \times 2	11	11	Incision	ND	Good 10/19 (0.52)	Good	—	⑤
13	36	F	38	Osteitis	500 \times 2	4	3.5	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.20)	Good 11/20 (0.55)	Good	—	④
14	41	F	57	Osteitis	500 \times 2	4	3.5	Incision Root canal treatment	<i>S. constellatus</i> (\leq 0.025) <i>S. sanguis</i> (\leq 0.025)	Good 11/21 (0.52)	Good	—	④
15	51	F	55	Osteitis	500 \times 2	8	8	—	ND	Good 13/21 (0.61)	Good	—	⑤
16	58	M	56	Osteitis	500 \times 2	7	7	Incision Tooth extraction	<i>H. influenzae</i> (0.10) <i>S. constellatus</i> (\leq 0.025) <i>Bacteroides</i> sp. (1.56) <i>F. nucleatum</i> (0.05)	Good 7/22 (0.31)	Excellent	—	②
17	18	M	61	Osteitis	500 \times 2	4	3	Incision	<i>S. pyogenes</i> (\leq 0.025)	Good 7/22 (0.31)	Good	—	③
18	26	M	72	Osteitis	500 \times 2	5	5	Incision	ND	Good 9/23 (0.39)	Good	GPT \uparrow 29 \rightarrow 76	④
19	42	M	68	Osteitis	500 \times 2	5	4.5	Punctum Incision	<i>S. intermedius</i> (0.10)	Good 12/25 (0.48)	Good	—	④
20	78	M	52	Osteitis	500 \times 2	6	6	—	<i>S. intermedius</i> (\leq 0.025)	Good 8/26 (0.30)	Excellent	—	②
21	57	F	52	Osteitis	500 \times 2	4	3.5	Incision	<i>B. disiens</i> (0.05) <i>B. intermedius</i> (0.05)	Good 10/28 (0.35)	Good	—	②
22	17	M	48	Osteitis	500 \times 2 500 \times 3	4 2	7	Incision	ND	Good 7/19 (0.36)	Excellent	—	⑤
23	42	M	69	Osteitis	500 \times 3	6	9	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.10)	Good 7/19 (0.36)	Excellent	—	⑤
24	36	M	59	Osteitis	500 \times 3	5	7.5	Punctum	ND	Excellent 5/20 (0.25)	Excellent	—	⑤
25	22	M	60	Osteitis	1000 \times 2	4	8	Punctum	ND	Excellent 2/17 (0.11)	Excellent	—	⑤

ND: not done NG: no growth
Hospital code: ① Tokai University
② Iwaki Kyoritsu General Hospital
③ Ashikaga Red Cross Hospital
④ Hiroshima University
⑤ University of the Ryukyus

Table 4. Clinical results of meropenem treatment (cellulitis)

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism MIC: 10 ⁶ cell/ml (μg/ml)	Clinical response		Side-effects	Hospital code
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio	Doctor's judgement		
26	33	M	67	Cellulitis	500 × 2	5	4.5	Tooth extraction	ND	Good 13/19 (0.68)	Good	—	①
27	50	M	50	Cellulitis	500 × 2	8	8	Incision	ND	Poor 21/19 (0.72)	Good	—	②
28	50	M	60	Cellulitis	500 × 2	8	8	—	ND	Good 8/19 (0.42)	Excellent	—	⑤
29	65	F	35	Cellulitis	500 × 2	7	7	Incision	<i>S. milleri</i> (-) <i>B. fragilis</i> (-)	Good 10/20 (0.50)	Good	—	①
30	21	F	55	Cellulitis	500 × 2	7	6.5	Root canal treatment Incision	ND	Poor 19/20 (0.95)	Fair	—	④
31	34	M	76	Cellulitis	500 × 2	3	3	—	ND	Poor 15/21 (0.71)	Fair	—	①
32	64	F	63	Cellulitis	500 × 2	8	8	Incision	ND	Poor 16/21 (0.76)	Fair	GOT↑ 21→70→57 GPT↑ 14→37→30	②
33	70	M	62	Cellulitis	500 × 2	3	2.5	Punctum Incision	<i>S. constellatus</i> (0.10)	Poor 25/21 (1.19)	Poor	—	③
34	18	F	48	Cellulitis	500 × 2	9	9	Punctum Incision	<i>S. intermedius</i> (0.10)	Poor 21/22 (0.95)	Poor	—	①
35	39	F	50	Cellulitis	500 × 2	5	5	Incision	<i>P. micros</i> (≤0.025)	Good 7/22 (0.31)	Good	—	③
36	60	M	52	Cellulitis	500 × 2	4	3.5	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.20) <i>S. anginosus</i> (0.20) <i>Bifidobacterium</i> sp. (≤0.025) <i>B. buccae</i> (0.10)	Poor 16/22 (0.72)	Poor	—	③
37	54	M	45	Cellulitis	500 × 2	16	16	Incision	<i>P. anaerobius</i> (0.20) <i>F. varium</i> (0.10)	Good 13/22 (0.59)	Good	Plts.↑ 26.8→52.6	⑤
38	30	F	53	Cellulitis	500 × 2	5	4.5	Incision	<i>B. gingivalis</i> (≤0.025)	Excellent 4/24 (0.16)	Good	—	①
39	48	F	60	Cellulitis	500 × 2	6	5.5	—	ND	Good 10/25 (0.40)	Good	—	①
40	19	M	60	Cellulitis	500 × 2	4	4	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.10) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.39)	Good 12/26 (0.46)	Good	—	①
41	51	F	52	Cellulitis	500 × 2	5	5	Incision	<i>S. intermedius</i> (≤0.025)	Excellent 8/27 (0.29)	Excellent	—	②
42	54	M	73	Cellulitis	500 × 2	8	7.5	Incision	<i>S. constellatus</i> (0.10) <i>B. intermedius</i> (≤0.025)	Good 15/27 (0.55)	Good	—	②
43	42	F	48	Cellulitis	500 × 2	6	6	Incision Tooth extraction	<i>Bifidobacterium</i> sp. (≤0.025)	Good 17/29 (0.58)	Good	—	①
44	44	M	63	Cellulitis	500 × 2	4	3.5	—	ND	Poor 22/29 (0.75)	Poor	GOT ↑ 10→40→25 GPT ↑ 17→75→53	①
45	26	M	62	Cellulitis	500 × 3 500 × 2	3 5	9.5	Incision	ND	Good 15/28 (0.53)	Good	GOT↑ 12→42→14 GPT ↑ 13→84→18	⑤
46	22	F	46	Cellulitis	500 × 3	6	9	—	ND	Good 15/24 (0.62)	Excellent	—	⑤
47	49	F	47	Cellulitis	1000 × 2	10	20	—	ND	Good 14/25 (0.56)	Good	—	⑤

ND: not done NG: no growth
Hospital code: ① Tokai University
② Iwaki Kyoritsu General Hospital
③ Ashikaga Red Cross Hospital
④ Hiroshima University
⑤ University of the Ryukyus

Table 5. Clinical results of meropenem treatment (others)

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage			Surgical treatment	Isolated organism MIC: 10 ⁶ cell/ml (μg/ml)	Clinical response		Side-effects	Hospital code
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)			Evaluation from criteria Ratio	Doctor's judgement		
48	46	F	62	Cervical lymphadenitis	500 × 2	5	4.5	Tooth extraction	ND	Good 7/18 (0.38)	Good	—	㊸

ND: not done Hospital code: ㊸ Ashikaga Red Cross Hospital

Table 6-1. Laboratory findings of meropenem treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plts. (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	547	16.3	46.9	5400	0	63.9	16	22	123	1.0	14.6	1.0
	After	510	14.9	43.4	5100	0	52.7	10	13	106	0.5	12.2	1.0
2	Before	539	14.7	45.4	7700	0	14.8	19	10	137		10.3	1.3
	After	523	14.4	44.9	9300	3	11.5	17	16	124	0.7	13	0.9
3	Before	332	9.4	29.4	5800	2	36.3	32	21			10	0.5
	After							42	24		1.0		
8	Before	517	14.8	43.4	10400	0	25.0	22	29	110	0.5	13.9	1.0
	After	464	13.1	40.2	7200	2	31.9	19	21	92	0.5	16.3	0.9
9	Before	451	14.6	44.2	11200		38.8	15	13	145	0.9	11	1.2
	After	458	14.6	45.1	6500			23	25	187	0.4	15	1.1
10	Before	423	13.7	40.9	6000	2	29.6	27	37	146	0.6	13	1.0
	After	416	14.1	39.6	5200	1	41.3	23	18	136	0.6	19	1.0
11	Before	473	15.8	45.1	10700	3		12	8	107		20	1.1
	After	438	13.6	41.5	6800	2	34.8	13	8	88		15	0.9
12	Before	456	14.6	42.9	8100		32.0	19	68	220		11	1.02
	After	485	15.3	45.3	7300		32.8	16	60	198	0.6	14	0.98
13	Before	429	10.5	33.3	7400		36.5	20	11	107	1.1	5	0.8
	After	365	9.1	28.2	3900		39.2						
14	Before	404	11.6	36.0	8800		35.9	18	20	126	0.8	8	1.0
	After	375	11.0	34.1	4200		38.1	16	24	121	0.5	16	1.0
15	Before	434	13.9	41.4	5700	10	25.4	22	23	168	0.6	9	0.77
	After	449	14.3	42.3	5500	5		26	28	151		18	0.68
16	Before	514	17.7	50.0	11400	0	18.1	28	14	129	1.0	19.1	1.0
	After	466	15.7	46.8	5000	1	22.5	25	15	107	1.0	15	1.0
17	Before	494	15.4	43.9	14100	0		14	7	183	0.9	12	1.0
	After	461	14.9	42.1	3300			16	9	204	0.4	13	0.8
18	Before	469	14.0	43.9	10000		40.9	17	29			11	1.0
	After	471	13.8	43.5	3700		30.2	36	76			14	0.8

Table 6-2. Laboratory findings of meropenem treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
19	Before	462	15.4	45.9	8900	3	33.7	21	23	160	0.8	11	1.3
	After	477	15.7	47.9	7800	2	48.1	25	36	154	0.5	18	1.3
20	Before	370	11.9	36.1	11500	1	20.6	6	7	102		17.1	1.0
	After	356	11.4	34.2	5600	1	40.3	12	7	74	0.4	11.7	0.8
21	Before	455	13.7	40.6	6400	1	15.2	12	11	142		11.9	0.7
	After	403	12.4	37.1	3300	8	15.9	16	12	123	0.5	15.8	0.9
22	Before	480	14.9	44.3	13500		25.0	21	21	187	5.8	5.1	1.0
	After	495	15.7	45.2	6500		33.7	21	19	177	0.3	8	0.94
23	Before	545	15.6	47.0	14300	1	28.6	102	177	250	0.9	11	1.02
	After	501	14.8	42.9	6600	4	40.8	50	124	185	0.4	10	0.89
24	Before	412	13.2	37.6	10000		28.2	55	117	229	1.1	11	0.74
	After	403	12.9	36.4	5300	5	42.5	40	89	195	0.2	11	0.75
25	Before	516	16.0	46.9	5000		41.7	28	37	158		17	0.95
	After	491	15.1	44.5	5400		38.9	31	49	154	0.5	13	0.91
26	Before	449	15.8	45.3	8300	4	19.0	34	63	192		13.6	0.8
	After	443	16.0	44.6	7600	3	21.1	44	70	177		6.3	
27	Before	431	13.2	38.4	11400	0	14.2	16	6	98		7.4	0.9
	After	420	12.4	38.1	6900	1	36.3	29	23	130	0.4	11.3	0.9
28	Before	436	11.6	37.1	5400			21	20			12	0.6
	After	494	15.1	45.8	5800		37.8	20	27	158	0.4	10	
29	Before	433	11.7	37.1	10000	0	72.1	15	8	215		20.2	0.6
	After	435	11.7	37.3	7800	0	51.6	16	7	189			
30	Before	460	14.1	42.6	8500	2	33.2	13	8	147			
	After	468	14.1	42.7	7200	3	32.3	12	6	138		15	1.0
31	Before	521	16.9	48.2	10800	6	29.6	23	38	169		10.5	0.9
	After	507	16.6	47.0	8700		31.9	15	27	144	0.7	9.3	0.9
32	Before	429	13.7	38.6	7800	0	8.1	21	14	151	1.9	17.7	0.8
	After	390	12.4	35.0	2700	6	10.6	70	37	124	1.1	8.2	0.7
33	Before	377	11.7	34.5	9600	0	29.9	36	53			12	0.6
	After	353	10.9	32.7	9500	0	25.8	34	48			11	0.6
34	Before	382	10.3	31.3	7400	1	20.6	15	11	144		21.4	0.7
	After	354	9.9	29.8	4900	0	24.3	20	14	112	0.2	10.0	0.7
35	Before	432	12.8	37.9	11500	0	27.3	23	16	161		26	0.5
	After												
36	Before	367	12.0	34.8	18000	0	21.8	25	21	309		22	1.3
	After	347	11.4	34.0	10100			24	24			20	1.0
37	Before	466	13.2	40.2	13500	0	26.8	27	32	244		23	1.04
	After	456	12.8	39.4	4600	4	52.6	17	21			11	1.05

発現率は11.4%であった。

Ⅲ. 考 察

MEPMは住友製薬株式会社で開発された新規の注射用カルバペネム系β-ラクタム剤であり、既存のカルバペネム系β-ラクタム剤とは異なり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼⅠ(DHP-Ⅰ)に対して安定であることから、DHP-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であるという特徴を持っている。また、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を持つ化合物である¹⁾。

MEPMの口腔組織移行は、家兎では頸部リンパ節以外の組織には良好な移行を示し、ヒトでも口腔粘膜、皮下組織、歯肉など実測できた組織については0.34～

Table 6-3. Laboratory findings of meropenem treatment

Case No.	Before or After treatment	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
38	Before	432	13.3	39.3	12300	1	25.9	10	6	62	0.3	6.4	0.5
	After	399	11.9	34.4	6000	2	29.3	9	6	72	0.3	9.7	0.6
39	Before	400	13.7	39.8	7100	2	33.5	23	32	153		8.7	0.5
	After	401	13.7	39.0	5600	6	38.0	36	37	107	0.2	8.3	0.5
40	Before	472	14.0	42.0	11100	1	26.5	33	52	122	1.0	13.6	0.7
	After	412	12.4	36.8	8200	6	41.0	23	44	110	0.2	8.1	
41	Before	521	15.5	44.2	15800	0	23.3	30	15	156	1.0	30.9	1.2
	After	465	13.9	40.6	5400	3	28.8	20	14	128	0.5	10.6	0.9
42	Before	386	11.7	35.3	13000	1	24.4	5	3	222	0.6	6.5	1.0
	After	407	11.9	38.1	6900	5	33.1	15	12	159	0.3	11.9	0.9
43	Before	422	10.8	36.6	11000	0	35.3	16	9	134	0.3	17	0.7
	After												
44	Before	481	14.7	43.4	12600			10	19			12	
	After	461	13.7	41.1	5700		42.7	40	75	272	0.4	9.5	0.7
45	Before	482	14.2	42.6	13300	0	28.8	12	13	156	0.9	24	0.88
	After	496	14.5	44.3	8300	1	45.2	42	84	166	0.3	10	0.80
46	Before	438	12.4	37.2	17000	0	22.9	17	20	133	1.1	14	0.76
	After	425	11.9	35.4	5300	1	35.2	20	27		0.3	13	0.66
47	Before	385	11.6	35.5	9000	0	33.5	14	11	157	0.8	7	0.71
	After	352	10.7	32.5	5500	0	22.6	15	11	115	0.4	11	0.69
48	Before	436	11.6	37.1	5400			21	20			12	0.6
	After	401	10.9	34.6	4500			16	11			9	0.8

Table 7. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Osteitis	25	4	21		25/25 (100)
Cellulitis	22	2	12	8	14/22 (63.6)
Cervical lymphadenitis	1		1		1/ 1 (100)
Total	48	6	34	8	40/48 (83.3)

6.30 µg/gの組織内濃度が得られた。術後創内滲出液中濃度でも血清と同等の濃度曲線が得られ、最高濃度では血清中濃度の31~41%の移行が見られている。今回の検討で分離された臨床分離株39株のMIC₉₀は0.2 µg/mlと極めて低いため、本剤の口腔組織移行は十分なレベルにあるといえる。

臨床成績については、本剤は注射剤であるため開口障害のある中等症~重症の症例についてのみ投与を行い、Ⅲ群：顎炎では、著効4例、有効21例と有効率100%極めて良好であり、Ⅳ群：顎骨周辺の蜂巣炎では、著効2例、有効12例、無効8例と有効率63.6%、48例全体では、著効6例、有効34例、無効8例と有効率83.3%と高い有効率が得られている。

顎骨周辺の蜂巣炎の8例の無効例について解析してみると、8例とも本剤500mgの1日2回投与の症例であった。判定日の後も投与を継続した4例(症例27, 30, 32, 34)中3例(症例27, 30, 32)については、5日後の評点比が0.55, 0.55, 0.52と有効の範囲となっている。症例34は9日間投与を続けたが、無効で他剤

(lenampicillin)に変更した。症例31は、ドレナージができず後日、原因菌を抜歯することで治癒することができた症例である。症例33, 症例36, 症例44については、判定日または翌日には他剤(3例ともampicillin)に変更し、1例(症例44)については有効であったが、残り2症例については無効であり、その後も長期に渡って治療が継続した難治の症例であった。術後創内滲出液中濃度の測定時に得られた血清中の本剤の半減期は、1.27時間であり、本剤のMICが極めて小さいことを考慮しても、重症の難治症例には、1日3回投与がより有効であるとも考えられ、3日を越えて投与を続けることが必要であると思われる。今後臨床の場で本剤を適応する場合には配慮が必要となろう。

また、家兎の実験では顎部リンパ節への移行がほとんど認められなかったが、下顎骨、顎下腺への移行は良好であった。これは、顎炎の有効率が100%であるのに比べて、蜂巣炎の有効率が63.6%と低いことに関連しているかもしれない。ただし、本剤のDHP-Iに対する安定性に種差が見られることが知られており¹¹

Table 8. Bacteriological effects of meropenem

Isolated organisms	No. of strains	Day 3 evaluation				Post-treatment evaluation					
		Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)	Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. constellatus</i>	5	2			3	2/5	2			3	2/5
<i>S. intermedius</i>	4	2			2	2/4	3			1	3/4
<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>S. milleri</i>	1				1	0/1	1				1/1
<i>P. micros</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>B. gingivalis</i>	1				1	0/1	1				1/1
<i>Bifidobacterium</i> sp.	1				1	0/1	1				1/1
<i>B. disiens</i> + <i>B. intermedius</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>S. constellatus</i> + <i>B. intermedius</i>	2				2	0/2	1			1	1/2
<i>S. constellatus</i> + <i>S. sanguis</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>S. milleri</i> + <i>S. epidermidis</i>	1				1	0/1				1	0/1
<i>S. milleri</i> + <i>B. fragilis</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>S. constellatus</i> + <i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				1/1	1				1/1
<i>P. anaerobius</i> + <i>F. varium</i>	1				1	0/1				1	0/1
<i>S. constellatus</i> + <i>B. buccae</i> + <i>B. intermedius</i>	1	1				1/1	1				1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>F. nucleatum</i> + <i>S. constellatus</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/1	1				1/1
<i>S. constellatus</i> + <i>B. buccae</i> + <i>Bifidobacterium</i> sp. + <i>S. anginosus</i>	1			1		0/1			1		0/1
Total	25	12		1	12	48.0	17		1	7	68.0

2例, 有効10例で有効率100%であった。また, 起炎菌が分離され細菌学的効果を判定した25症例全体についての分離菌別臨床効果は, 著効4例, 有効19例, 無効2例で, 有効率92.0%と極めて高い有効率が得られた。無効と判定されたのは *Staphylococcus intermedius* の検出された症例34および4菌種が検出され細菌学的効果が菌交代と判定された症例36の2症例のみである。

臨床分離株39株に対するMEPMのMIC rangeは $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と極めて低く, 歯性感染症における起炎菌であるOral Streptococciに対しては, Table 10に示すように対照薬剤として測定したimipenemにはMIC₉₀で1管程度劣るもののceftazidime, cefoperazone, flomoxef, piperacillin, cefotiamに比べて良好な結果が得られた。

副作用は48症例すべてに認められず, 臨床検査値異常として, GOTおよびGPTの上昇3例, GPTの上昇1例, 血小板数の増多1例が見られたが, いずれも軽度の変動であったことから本剤は, 安全性の高い薬剤と考えられる。

以上の基礎的・臨床的検討から, 本剤は歯科口腔外

科領域の感染症に対して効果の期待される薬剤であり, 中等症～重症の開口障害を伴う症例に対して, 第一選択の抗生物質となりうる薬剤と考える。

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) 富尾真治, 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
- 3) 佐々木次郎, 井本 隆: 抗菌薬のヒト血中濃度, p3~p21, メディカルインターフェース(株), 東京, 1991
- 4) 高井 宏, 久野吉男, 道 健一, 佐々木次郎: 歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について. *歯薬療法*, 1: 122~160, 1982
- 5) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN ORAL SURGERY

Jiro Sasaki and Masataka Uematsu

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Kazuo Shiiki

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyorithu General Hospital

Haruo Sakamoto and Akihiro Kaneko

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Tsunehiro Shimosato and Masahisa Nomura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Hiroshima University, School of Dentistry

Masahiro Yamashiro, Hazime Sunagawa and Akira Arasaki

Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus

We performed experimental and clinical studies on meropenem (MEPM), a new carbapenem antimicrobial agent, in the field of oral surgery.

The concentration of MEPM in serum and various tissues was measured in NZW rabbits after intravenous administration at a dose of 20 mg/kg. The transfer to gingiva and tongue was the same as the serum level, submandibular gland and parotid gland was about 50%, and that to mandibular bone about 40% of the serum concentration. There was no transfer to cervical lymph.

The concentration in oral tissues was measured after intravenous administration of 50 mg of MEPM at oral surgery. The concentrations of MEPM in oral mucosa, subcutaneous tissue and gingiva were 4.03–9.45% (50–60 min), 8.68–24.3% (60–90 min), 16.1–25.8% (26–60 min) of the serum values, respectively.

We measured the blood and wound exudate concentration of MEPM at surgery for submandibular cyst and radical neck dissection. The peak concentration of wound exudate were about 12 $\mu\text{g/ml}$ and 9 $\mu\text{g/ml}$, respectively (about 29 $\mu\text{g/ml}$ in serum).

MEPM was administered to 48 patients with bacterial infections in the field of oral surgery. Clinical efficacy was excellent in 4, and good in 21, an efficacy rate of 100% in osteitis of jaw, excellent in 2, good in 12 and poor in 8, an efficacy rate of 63.6% in cellulitis of the buccal space or mouth floor. One case of submandibular lymphadenitis was good. Overall efficacy was excellent in 6, good in 34 and poor in 8, an efficacy rate of 83.3%.

Forty-one strains were isolated in 48 patients. The MIC range of MEPM was ≤ 0.025 –0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{50} was 0.1 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{80} and MIC_{90} were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in oral streptococci. The MIC range was ≤ 0.025 –1.56 $\mu\text{g/ml}$, and MIC_{50} was 0.1 $\mu\text{g/ml}$, and MIC_{80} and MIC_{90} were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 39 strains of all isolated organisms.

No side effects were observed. GOT and GPT were elevated in 3 cases, GPT in 1 and platelet in 1.