

## 呼吸器感染症におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

辻 忠克・中野 均・松本博之

大崎能伸・小野寺壮吉

旭川医科大学第一内科\*

廣島 孝・藤内 智・藤田結花・大木康生

藤兼俊明・佐々木信博・清水哲雄・坂井英一

国立療養所道北病院内科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)を用いて基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 細菌性肺炎患者2例に本剤500 mgを30分点滴静注した場合の最高血中濃度は24.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ および26.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰中では、投与2時間後でピークを示し、最高喀痰中濃度は0.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$ および3.90  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

2) MEPMは13例の呼吸器感染症患者に投与した。その内容は細菌性肺炎11例、肺膿瘍1例、肺化膿症1例であり、臨床効果は10例において判定し、著効3例、有効5例、やや有効2例で有効率は80.0%であった。

3) 副作用はみられなかつたが、臨床検査値異常は13例中1例で一過性の好酸球增多、GPT上昇が認められた。

**Key words :**呼吸器感染症、Meropenem、喀痰中移行

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤の構造的特徴は1位に $\beta$ -メチル基、2位にプロリン基を有する。

本剤はグラム陽性、グラム陰性および嫌気性菌に対し、広範な抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌力を示し、各種細菌の產生する $\beta$ -lactamaseに対しても安定である等の特徴を有する<sup>1,2)</sup>。

今回、本剤を使用する機会を得、若干の基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

### I. 喀痰中移行

#### 1. 対象および方法

対象は当施設に平成2年3月から5月までの間に入院し、本治験参加の同意が得られた細菌性肺炎患者である。MEPMは500 mgを生理食塩水に溶解し、30分で点滴静注を行った。経時に静脈血および喀痰を採取し、血液は血漿に分離し、凍結保存した。血中および喀痰中濃度は三菱油化BCL(株)にて、*Escherichia coli* NIHJを用いたDisc法で測定した。喀痰の処理は以下のように行った。すなわち、喀痰試料の重量を計測し、それと同量の0.05M 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid(MOPS)緩衝液(pH7.0)を添加し、Ultrasonic dis-

ruptorにて試料の均一化を行い、測定に供した。一連の操作は全て氷温下で行った。

#### 2. 成績

細菌性肺炎患者2例に本剤500 mgを30分点滴静注した時の血中および喀痰中濃度の推移をTable 1, 2に示す。最高血中濃度は投与開始後30分でピークに達し、24.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ および26.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。喀痰中濃度は30分から2時間に採取した喀痰が最高濃度となり0.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$ および3.90  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。なお、最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は1.98%および15.0%であった。

### II. 臨床的検討

#### 1. 対象および方法

対象は当施設に平成元年11月から平成2年12までの間に入院し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症13例である。本剤投与に先立ち、皮内反応試験および問診によりアレルギー既往歴のないことを確認した。診断名は細菌性肺炎11例、肺膿瘍1例、肺化膿症1例であり、疾患の重症度は軽症3例、中等症7例、重症3例であった。年齢は21~80歳(平均61.7歳)、男9例、女4例で、基礎疾患は6例で呼吸器系疾患、2例で肺癌を有していた。

本剤1回250 mg 1日2回投与は5例、500 mg 1日2回投与は8例、投与期間は4~31日間(平均13.9日間)、総投与量は1.5~31.0 g(平均11.6 g)であった。なお、併用薬としては、消炎鎮痛剤および消炎酵素剤などが1部の症例で用いられており、1例で他の抗生物質が併用されていた。

経過観察は投与期間中における体温、自他覚症状(咳嗽、喀痰)、臨床検査(白血球数、血沈、CRP、血

液検査、肝機能、腎機能、尿所見)成績および胸部X線などを中心に行った。

臨床効果は咳嗽、喀痰などの臨床症状の改善度、胸部X線像の推移、検査所見などを指標とし、主治医により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の5段階で判定した。また、喀痰を材料として細菌学的検査を行い、起炎菌と推定される検出菌の推移により「消失」、「減少」、「菌交代」、「不变」、「不明」

Table 1. Plasma and sputum concentration of meropenem in pneumonia patients

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	C <sub>max</sub> (μg/ml)		Sputum conc. Plasma conc. × 100 (%)
				Plasma	Sputum	
1	80	F	39	24.2	0.48	1.98
2	64	M	68	26.0	3.90	15.0

Table 2. Plasma and sputum concentration of meropenem after 500 mg d.i.v. administration to pneumonia patients

Case No.	Plasma concentration (μg/ml)					Sputum concentration (μg/ml)					Sputum volume (μg/ml)				
	0	2	4	6	8 (h)	0~0.5	0.5~2	2~4	4~6	6~8 (h)	0~0.5	0.5~2	2~4	4~6	6~8 (h)
1	24.2	4.12	1.39	0.45	0.17	0.36	0.48	0.34	0.14	0.18	0.1	1.5	1.0	1.0	0.5
2	26.0	4.09	1.50	0.69	0.25	0.32	3.90	2.44	1.04	0.48	0.8	0.6	1.0	0.6	0.7

Table 3. Clinical results of meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	Severity	Diagnosis	Underlying disease	Organisms		Dosage (mg × times × days)	Total doses (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
						Before	After					
1	80	F	Severe	Pneumonia	Bronchial asthma Chronic bronchitis	Normal flora	Normal flora	250 × 2 × 13	6.25	Fair	Unknown	—
2	64	M	Moderate	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	Normal flora	500 × 2 × 19	19	Excellent	Eradicated	—
3	59	F	Mild	Pneumonia	Bronchiectasia	<i>K. pneumoniae</i>	Normal flora	250 × 2 × 12	5.5	Excellent	Eradicated	—
4	71	F	Mild	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	Normal flora	250 × 2 × 8	3.75	Excellent	Eradicated	—
5	63	F	Mild	Pneumonia	Middle lobe syndrome	Normal flora	Not done	500 × 2 × 13	12	Good	Unknown	—
6	58	M	Moderate	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	500 × 2 × 20	20	Fair	Persisted	—
7	21	M	Moderate	Pneumonia	—	Normal flora	Not done	500 × 2 × 5	4	Good	Unknown	—
8	74	M	Moderate	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis Hyperplastic pleura	Normal flora	Normal flora	500 × 2 × 8	7.5	Good	Unknown	—
9	58	M	Moderate	Pneumonia	—	Normal flora	Not done	250 × 2 × 15	7.5	Good	Unknown	Eosinophilia GPT
10	55	M	Moderate	Suppurative disease of the lung	—	Normal flora	Normal flora	500 × 2 × 31	31	Good	Unknown	—
11	58	M	Severe	Pneumonia	Pulmonary emphysema Lung cancer	Normal flora	Normal flora	250 × 2 × 4	1.5	Unknown	Unknown	—
12	73	M	Severe	Pneumonia	Pneumothorax	<i>A. calcoaceticus</i> <i>X. maltophilia</i>	<i>P. aeruginosa</i>	500 × 2 × 17	16.5	Unknown	Unknown	—
13	68	M	Moderate	Pulmonary abscess	Lung cancer	Not done	Not done	500 × 2 × 16	16	Unknown	Unknown	—

の5段階で判定した。

## 2. 成績

### 1) 臨床効果

臨床成績の一覧をTable 3に示した。10例において著効3例、有効5例、やや有効2例であり、有効以上の有効率は80.0%であった。臨床効果の判定不能例のうち2例は基礎疾患に原発性肺癌を有しており、全身転移が著しい状態であったため判定不能とし、1例は他の抗生物質を併用しているため判定不能とした。ただし、安全性の判定にはこの3例も採用した。

疾患別では肺炎は著効3例、有効4例、やや有効2例であり、肺化膿症の1例は有効であった(Table 4)。

今回検討した症例の大部分は肺炎であり、その肺炎症例で基礎疾患の有無別での臨床効果は、無しの4例は著効2例、有効2例、有りの5例では著効1例、有効2例、やや有効2例であり、有効率“無”100%、“有”60.0%であった(Table 5)。

### 2) 細菌学的効果

細菌学的検査では投与前の喀痰培養により起炎菌と考えられた細菌が、肺炎の4例より4株分離し得た。細菌学的効果は *Streptococcus pneumoniae* 2株消失、*Klebsiella pneumoniae* 1株消失、*Pseudomonas aeruginosa* 1株不变であった。

### 3) 安全性

本剤によると思われる副作用はみられなかった。また、臨床検査値の異常は1例に認められた。投与前GPT 30 U/l、好酸球4%が12日目GPT 69 U/l、好酸球11%と上昇し、投与終了7日後にはGPT 54 U/l、好酸球10%となり、他の要因はなく本剤との関連性が示唆された(Table 6)。

## III. 考 察

MEPMは住友製薬株式会社において合成されたカルバペネム系抗生物質である。本剤は各種 $\beta$ -lactamaseに対し極めて安定で、グラム陽性菌からグラム陰性菌さらに嫌気性菌に対して、幅広い強力な抗菌作用を示し、特に緑膿菌には優れた抗菌力を有している。また、腎の尿細管上皮に存在するdehydropeptidase-Iに対してimipenem/cilastatinに比較して4倍安定であり<sup>4)</sup>、単剤での使用が可能となった。

細菌性肺炎患者2例に本剤500 mgを30分で点滴静注した場合の血中および喀痰中濃度を検討した。最高血中濃度は点滴終了時であり、24.2  $\mu$ g/mlおよび26.0  $\mu$ g/mlを示した。

なお、本剤を健常人に30分点滴静注した時の血中濃度は投与終了直後ピークを示し、その濃度は500 mg投与時26.9  $\mu$ g/mlで、その半減期は約1時間であることが報告されている<sup>5)</sup>。

一方、喀痰中の最高濃度は0.48  $\mu$ g/mlおよび3.90  $\mu$ g/mlを示し、最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比率は1.98%および15.0%と、喀痰への移行は良好であり、その濃度は他のカルバペネムと比較し同等ないしは高い値を示した。この2症例において、喀痰への移行率の良かった症例では臨床効果は著効を示したが、移行率の悪かった症例はやや有効であった。

臨床的には13例の呼吸器感染症を対象として、本剤の治療効果について検討を行った。3例の判定不能例を除く10例中8例が有効以上であり、有効率は80%と他のカルバペネムと同等の優れた成績であった。また、呼吸器系の基礎疾患を有した症例においてもその有効率は基礎疾患のない症例に比べ低かったが、十分

Table 4. Clinical effect of meropenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Unknown	Efficacy rate (%)
Pneumonia	11	3	4	2	2	77.8
Pulmonary abscess	1				1	
Suppurative disease of the lung	1			1		
Total	13	3	5	2	3	80.0

Table 5. Clinical effect of meropenem on pneumonia classified by underlying disease

Underlying disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Unknown	Efficacy rate (%)
Absence	4	2	2			100
Presence	7	1	2	2	2	60.0
Total	11	3	4	2	2	77.8

Table 6. Laboratory findings before and after meropenem treatment

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ $\text{mm}^3$ )	Eos. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/1 h)
1	B	400	13.6	38.3	13800	3	50.4	9	4	197	0.36	5.0	0.49	15.55	106
	A	391	12.5	37.5	8100	3	47.5	13	4	177	0.23	4.2	0.51	6.33	
2	B	452	14.9	43.9	5500	0	17.3	15	12	102	1.12	30.2	1.38	16.31	115
	A	454	14.4	43.9	5900	1	43.3	17	17	147	0.13	12.7	0.73	0.36	68
3	B	368	11.4	36.7	10340	1.7	29.3	19	14	302	0.8	16	0.9	35.3	48
	A	365	11.6	36.7	5440	1.7	27.2	22	9	306	0.8	17	0.8	4.5	18
4	B	374	11.9	35.6	11200	0	33.0	10	6	230	0.51	13.7	0.6	6.14	80
	A	349	11.5	33.6	5300	4	30.6	21	27	239	0.52	19.1	0.57	0.35	21
5	B	394	13.0	39.5	9600	1	23.4	19	12	171	0.70	10.3	0.60	13.89	80
	A	402	13.1	39.8	5100	2	27.4	34	31	148	0.38	17.1	0.48	0.22	12
6	B	476	13.1	42.0	11400	0	18.7	12	19	381	0.7	20	0.7	80.6	41
	A	393	10.9	35.8	9740	0	18.7	19	35	338	0.5	14	0.5	14.4	14
7	B	470	13.4	40.9	10700	1	12.4	57	55	313	0.47	8.9	0.80	15.67	58
	A	437	12.2	37.7	9800	2	17.5	26	47	287	1.33	16.6	0.65	1.54	16
8	B	487	13.9	43.3	17500	0	26.0	43	29	295	1.19	26.4	0.87	19.73	76
	A	441	12.9	39.3	10000	1	37.7	23	24	245	0.41	19.9	0.86	7.39	88
9	B	439	13.6	41.7	13400	4	39.6	18	30	250	0.68	22.2	0.96	6+	115
	A	476	15.2	44.8	6900	10	23.3	35	54	175	0.69	12.8	0.88	—	13
10	B	379	11.9	36.5	9100	0	55.9	22	29	70	0.28	17.0	0.63	6.25	21
	A	418	14.9	40.1	5800	11	48.2	31	42	104	0.37	13.8	0.59	0.19	111
11	B	403	13.4	40.0	4800	4	18.1	20	16	113	0.68	11.5	0.66	0.81	
	A	387	12.8	38.4	7000	3		30	22	147	0.75	12.5	0.58	14.26	
12	B	330	9.3	29.5	23700	2	32.6	24	17	297	0.46	16.8	0.25	15.3	118
	A	430	12.5	38.0	11400	1	16.8	34	38	290	0.54	15.2	0.36	8.27	10
13	B	338	10.7	31.5	12700	10	19.6	87	71	425	0.6	27	1.3	101	99
	A	291	9.0	27.1	14870	2.5	7.9	28	32	678	0.9	73	2.9	84	43

B: before A: after

その有用性は期待できると考えられる。

細菌学的には4例中3例が消失、1例が不变であり、菌消失率は75%であった。

副作用としては特に認められず、臨床検査値の変動が13例中1例にみられたが、好酸球、GPTの一過性の軽度上昇であり、本剤の安全性を危惧するものではなかった。

以上のようにMEPMは従来のカルバペネム系の抗生素と同様に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有しており、呼吸器感染症の治療に優れた効果が期待されるものと考えられた。

## 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) Sanders C C. Sanders Jr W E, Thomson K S,

Iaconis J P: Meropenem: activity against resistant Gram-negative bacteria and interactions with  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl A: 187~196, 1989

- 3) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T: The pharmacokinetics and safety of SM-7338, a new carbapenem, evaluated in healthy volunteers. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 235, 1989
- 4) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Tadakatsu Tsuji, Hitoshi Nakano, Hiroyuki Matsumoto, Yoshinobu Osaki  
and Sokichi Onodera

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College  
3-11, 4 sen 5 go, Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

Takashi Hiroshima, Satoshi Fujiuchi, Yuka Fujita, Yasuo Ohki, Toshiaki Fujikane,  
Nobuhiro Sasaki, Tetsuo Shimizu and Eiichi Sakai

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Dohhoku Hospital

Laboratory and clinical studies on meropenem (MEPM), a novel carbapenem antibiotic, were performed, and the results were as follows.

- 1) When 500 mg of MEPM was intravenously administrated by 30 min drip infusion in patients with pneumonia, the peak plasma levels were 24.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 26.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The peak sputum levels were 0.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 3.90  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 2 h after infusion.
- 2) MEPM was administrated to 13 patients with respiratory tract infections: 11 with pneumonia, 1 with pulmonary abscess and 1 with suppurative disease of the lung. Clinical efficacy was rated as excellent in 3, good in 5 and fair in 2, an efficacy rate of 80%.
- 3) No side effects were observed, but one of 13 patients showed elevated eosinophils and GPT.