

呼吸器感染症, 特に肺炎におけるMeropenemの臨床効果と喀痰中移行の検討

山口悦郎・古家 乾・伊藤昭英・川上義和
北海道大学第一内科*

秋江研志・藤原 豊・岡崎 望
武井秀昭・西原久司
美唄労災病院内科

鈴木章彦・山本宏司・黒田練介
岩見沢市立総合病院内科

西浦洋一・常田育宏・川合栄邦
国家公務員等共済組合連合会幌南病院内科

新しいカルバペネム系 β -ラクタム剤, meropenemを1日1000~2000mg, 32例の各種呼吸器感染症患者に投与し, 以下の結果を得た。

1) 効果判定対象症例29例のうち, 著効4例(13.8%), 有効19例(65.5%), やや有効3例(10.3%), 無効3例(10.3%)で, 有効以上が23例(79.3%)であった。

症例の大部分を占める肺炎例に限ると, 著効3例(11.1%), 有効19例(70.4%), やや有効3例(11.1%), 無効2例(7.4%)であり, 有効以上は22例(81.5%)であった。

細菌学的効果は3例で起炎菌が消失し, 1例で減少した。

副作用は1例で下痢が出現し, 2例で好酸球の増多が, 1例で軽度の肝機能異常が認められた。

2) 3例で500mgの点滴静注後の喀痰中濃度を, 8時間に亘り測定した。最高喀痰中濃度はそれぞれ0.78 μ g/ml, 1.25 μ g/ml, 0.50 μ g/mlであり, 移行率は3.3%, 7.4%, 2.9%であった。3例とも最高喀痰中濃度は静注後2~4時間後に観察された。

Key words : Meropenem, 呼吸器感染症, 臨床的検討, 喀痰中移行

Meropenem(MEPM)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力を有した, 新しいカルバペネム系 β -ラクタム剤である¹⁾。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌に対しても, imipenemと同等ないしそれ以上の抗菌力を有していることが基礎的検討によって明らかにされており²⁾, 呼吸器感染症における位置付けが必要である。そこで今回われわれは各種呼吸器感染症患者, 特に肺炎患者において本剤を投与し, その有効性と安全性を検討するとともに, 喀痰への移行も検討したので報告する。

I. 方 法

1. 対象

当科および関連病院に入院中の各種呼吸器感染症患

者32例(男25例, 女7例)で, 年齢は28歳から82歳, 平均65.1 \pm 14.1(SD)歳。疾患の内訳は肺炎が30例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症に伴う慢性気道感染症1例の合計32例。このうち肺炎症例では5例に肺気腫, 2例に陳旧性肺結核, 2例に気管支拡張症, 2例に肺線維症, 1例に転移性肺腫瘍などの基礎疾患を伴っていた。症例の大部分を占める肺炎例の重症度は, 重症5例, 中等症18例, 軽症7例であった。本試験は平成元年12月より3年4月に行い, 予め同意を得た患者を対象とした。

2. 投与方法

MEPMは主治医の判断により, 1回500mgまたは1000mgを生食100mlに溶解し, 30~60分かけて1日2

*〒060 札幌市北区北15条西7丁目

回点滴静注した。結果的に1日1000mg投与例は24例、2000mg投与例は7例、1000mgから2000mg投与例が1例であった。投与日数は平均13±4(SD)日、(2.5～23日)であった。

3. 喀痰中のMEPM濃度測定

本試験対象患者のうち3人において、点滴静注開始時より2時間ごとに喀痰を採取し、そのMEPM濃度を測定した。同時に静注前、静注直後、2、4、6、8時間後に採血し、血清中の濃度も測定した。

血清、喀痰中のMEPM濃度は*Escherichia coli* NIHJを検定菌とし、Nutrient Agar (Difco)上に1夜培養液を1.5%接種し(最終 10^7 cell/ml)、ペーパーディスク法を用いて測定した。血清、喀痰ともに0.05M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) 緩衝液(pH7.0)にて希釈した。

4. 検討方法

投与前後において発熱、喀痰、咳嗽、呼吸困難、胸痛などの自覚症状、胸部ラ音、チアノーゼなどの理学所見、胸部X線写真、白血球数、赤沈、CRP、喀痰細菌培養などの検査結果を検討し、概ね以下の基準で効果判定を行った。

- ① 著効：症状、炎症所見、胸部X線写真所見、喀痰中の起炎菌などの消失が1週間以内に見られたもの。
- ② 有効：これらの消失ないし改善に1週間以上を要したものの。
- ③ やや有効：これらの項目が部分的にしか改善しなかったものの。
- ④ 無効：これらの項目に改善が見られないか、悪化したもの。

また他に肝機能、腎機能、検尿、電解質などの測定を投与前後で行い、副作用の有無を検討した。

II. 結 果

1. 臨床効果

投与32例の一覧をTable 1に示す。起炎菌は12例で同定され、*Streptococcus pneumoniae* 1例、*Staphylococcus aureus* 3例、*Haemophilus* sp. 1例、*Haemophilus influenzae* 2例、*Klebsiella pneumoniae* 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 2例、*Acinetobacter* 1例であった。本剤の最小発育阻止濃度は2例で測定し、症例6が $1.56\mu\text{g/ml}$ 、症例32で $100\mu\text{g/ml}$ であった。

これらのうち症例5は投与日数が2.5日と短く、効果判定から除外した。また同様に症例26はminocycline併用例であるため、症例30はマイコプラズマ肺炎であることがあとから判明したため除外した。

その結果Table 2に示すとおり、効果判定対象症例29例のうち、著効が4例(13.8%)、有効が19例

(65.5%)、やや有効が3例(10.3%)、無効が3例(10.3%)、有効以上が23例(79.3%)であった。

また症例の大部分を占める肺炎例に限ると、著効3例(11.1%)、有効19例(70.4%)、やや有効3例(11.1%)、無効2例(7.4%)であり、有効以上は22例、81.5%であった。肺炎例の重症度別有効率は軽症例で85.7%、中等症例で88.2%、重症例で33.3%と重症例で低い傾向があるが、重症例の症例数が少なく断定することはできないと思われた(Table 3)。また投与量別有効率は、1日1000mg投与例が90.5%、2000mg投与例で40.0%であった(Table 4)。

細菌学的効果は3例でMEPM投与により起炎菌は消失し、1例で減少した(Table 1)。

副作用は症例4で中等症の下痢が出現した。臨床検査値では、症例4と症例7で好酸球の増多が認められた(Table 5)。症例8でGOT、GPT、LDH、LAP、 γ -GTPが上昇し、試験薬による可能性が疑われた。

次に代表的な症例について触れる。

症例14、37歳女性。受診1ヵ月前より感冒様症状あり、1週間前より発熱、黄色痰出現。初診時右下葉に肺炎陰影あり、胸部にラ音を聴取。白血球数 $12600/\mu\text{l}$ 、CRP 9.9mg/dl 、赤沈1時間値 91mm と上昇していた。喀痰からは*Haemophilus* sp.が検出され、起炎菌と考えられた。MEPMを1日1000mg投与開始し、2日目に解熱。3日目の検痰で起炎菌消失。6日目には白血球数、CRP、赤沈ともに正常化し、陰影も大部分吸収され著効と判定された。GOT、GPT、 γ -GTPの異常値は投与前より認められており、投与後にはむしろ改善し、本剤とは無関係と考えられた。

症例7、78歳男性。多発性脳梗塞、高血圧症にて外来治療中、受診3日前より食欲減少、倦怠感、咳嗽、喀痰出現。胸部X線写真にて両下肺野に浸潤陰影認め、誤嚥性肺炎と診断し入院。胸部にラ音を聴取し、白血球数 $8000/\mu\text{l}$ 、CRP 7.5mg/dl 、赤沈1時間値 80mm と上昇していた。MEPMを1日1000mg投与し、4日目に解熱、6日目にラ音消失。陰影も徐々に改善し、有効と判定された。好酸球比率が3%から投与6日目に7%に上昇した。しかし、この間総白血球数も減少傾向にあり、絶対数が不明なため必ずしもMEPMの副作用とは断定できないと考えられた。

症例29、63歳男性。受診2週間前より咳嗽、喀痰出現、3日目より発熱。受診時右上肺野に浸潤影を認め、白血球数 $7600/\mu\text{l}$ 、赤沈1時間値 78mm 。喀痰からは*K. pneumoniae*が検出され起炎菌と考えられた。MEPMを1日1000mg投与開始。陰影は明らかに改善し、起炎菌も消失したが解熱せず。陰影も14日目頃より徐々

Table 1-1. Clinical data and efficacy of meropenem in patients with respiratory tract infection

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease & complications)	Isolated organism (MIC*, µg/ml)	Administration (mg × times × days)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Evaluation		Remarks
								Bacterio- logical	Clinical	
1	59 F	Bronchopneumonia (Old tuberculosis)	<i>H. influenzae</i>	500 × 2 × 16	5100 ↓ 4400	+ ↓ —	33 ↓ 12	Unknown	Good	
2	31 M	Bronchopneumonia	ND	500 × 2 × 14	13900 ↓ 6200	+3 ↓ —	38 ↓ 9	Unknown	Good	
3	73 M	Bronchopneumonia	NF	500 × 2 × 16	12800 ↓ 5400	10.0 ↓ 0	97 ↓ 25	Unknown	Good	
4	77 M	Bronchopneumonia (Parkinson's disease)	NF	500 × 2 × 23	16300 ↓ 10900	11.3 ↓ 0	70 ↓ 45	Unknown	Good	Diarrhea Eosinophilia
5	74 M	Bronchopneumonia (Pulmonary emphysema)	NF	1000 × 2 × 2.5	7900 ↓ 19500	2.0 ↓ 1.5	34 ↓ 46	Excluded		
6	71 M	Bronchopneumonia Pulmonary emphysema (Spontaneous pneumothorax)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (1.56) <i>P. aeruginosa</i>	1000 × 2 × 13	9600 ↓ 9500	2.94 ↓ 2.06	62 ↓ 33	Decreased	Fair	
7	78 M	Bronchopneumonia (Cerebral infarction) Dysphagia	<i>K. pneumoniae</i>	500 × 2 × 14	8000 ↓ 9400	7.5 ↓ 1.0	85 ↓ 55	Unknown	Good	Eosinophilia
8	69 M	Bronchopneumonia (Cerebral infarction) Dysphagia	<i>S. aureus</i>	500 × 2 × 10	14900 ↓ 13000	15.2 ↓ 3.6	95 ↓ 70	Unknown	Fair	GOT, GPT, LDH, γ-GTP†
9	72 M	Bronchopneumonia Bronchiectasis (Cerebral infarction)	ND	500 × 2 × 19	18600 ↓ 7700	5.0 ↓ 0	92 ↓ 82	Unknown	Good	
10	70 M	Bronchopneumonia	NF	500 × 2 × 13	12300 ↓ 5000	10.2 ↓ 0.1	62 ↓ 21	Unknown	Good	
11	77 M	Bronchopneumonia	NF	500 × 2 × 14	6100 ↓ 3400	10.0 ↓ 0.1	85 ↓ 38	Unknown	Good	
12	76 M	Bronchopneumonia (Pulmonary emphysema) Chronic hepatitis	NF	500 × 2 × 14	11900 ↓ 9800	12.1 ↓ 0.1	125 ↓ 40	Unknown	Good	
13	73 M	Bronchopneumonia (Cerebral infarction)	<i>S. aureus</i>	500 × 2 × 9	9100 ↓ 6500	2.6 ↓ 0.3	19 ↓ 15	Unknown	Good	
14	37 F	Bronchopneumonia	<i>Haemophilus</i> sp. ↓ NF	500 × 2 × 14	12600 ↓ 5100	9.9 ↓ 0.1	91 ↓ 28	Eradicated	Excellent	
15	28 M	Bronchopneumonia	NF	500 × 2 × 15	18300 ↓ 8200	25.8 ↓ 0.7	90 ↓ 29	Unknown	Excellent	
16	74 M	Bronchopneumonia (Hypertension)	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	500 × 2 × 15	8900 ↓ 6100	+3 ↓ —	121 ↓ 25	Eradicated	Good	
17	78 F	Bronchopneumonia (Breast cancer) (Lung metastasis)	NF	1000 × 2 × 12	7900 ↓ 10200	+5 ↓ +5	65 ↓ 60	Unknown	Fair	
18	77 M	Bronchopneumonia	NF	1000 × 2 × 14	12900 ↓ 5600	+6 ↓ —	40 ↓ 20	Unknown	Good	
19	82 F	Bronchopneumonia (Bronchiectasis DM)	NF	1000 × 2 × 13	9800 ↓ 5600	+2 ↓ —	61 ↓ 45	Unknown	Good	

ND: not done NF: normal flora DM: diabetes mellitus
*minimal inhibitory concentration of meropenem

Table 1-2. Clinical data and efficacy of meropenem in patients with respiratory tract infection

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease & complications)	Isolated organism (MIC*, µg/ml)	Administration (mg × times × days)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Evaluation		Remarks
								Bacteriological	Clinical	
20	70 M	Bronchopneumonia (Pulmonary fibrosis)	ND	1000 × 2 × 12	7300 ↓ 8100	+6 ↓ +6	135 ↓ 139	Unknown	Poor	
21	69 M	Bronchopneumonia (Old tuberculosis)	NF	500 × 2 × 12	19700 ↓ 6000	17.4 ↓ 0.7	44 ↓ 13	Unknown	Good	
22	60 M	Bronchopneumonia	<i>Acinetobacter</i> sp.	500 × 2 × 12	24600 ↓ 7400	7.4 ↓ 0.2	9 ↓ 3	Unknown	Good	
23	63 M	Bronchopneumonia	ND	500 × 2 × 11	8200 ↓ 5300	+6 ↓ +	80 ↓ 75	Unknown	Good	
24	38 F	Bronchopneumonia	ND	500 × 2 × 8	3100 ↓ 5100	+2 ↓ -	35 ↓ 25	Unknown	Good	
25	66 M	Bronchopneumonia (Pulmonary emphysema)	<i>S. pneumoniae</i>	500 × 2 × 14	18500 ↓ 6100		47 ↓	Unknown	Excellent	
26	74 F	Bronchopneumonia (Septicemia)	NF	1000 × 2 × 13	12100 ↓ 6900	5.7 ↓ 0.9	15 ↓ 3	Excluded		
27	66 M	Bronchopneumonia (Cerebral infarction)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	500 × 2 × 8	23500 ↓ 10600	7.1 ↓ 0	↓ 8	Unknown	Poor	
28	62 F	Bronchopneumonia (Hepatitis RA Lung)	ND	500 × 2 × 11 1000 × 2 × 4	9600 ↓ 6500	2.5 ↓ 0.7	20 ↓ 20	Unknown	Good	
29	63 M	Bronchopneumonia + Tuberculosis (Pulmonary emphysema)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	500 × 2 × 15	7600 ↓ 9900	+2 ↓ +5	78 ↓ 98	Eradicated	Good	
30	37 M	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ND	500 × 2 × 6	8400 ↓ 10000	5.7 ↓ 14.1	44 ↓ 46	Excluded		
31	59 M	Lung abscess	NF	500 × 2 × 13	28900 ↓ 9200	28.0 ↓ 0.5	90 ↓ 46	Unknown	Excellent	
32	44 M	Chronic respiratory tract infection (Bronchiectasis)	<i>P. aeruginosa</i> (100)	500 × 2 × 19	12800 ↓ 11600	+2 ↓ +	58 ↓ 27	Unknown	Poor	

DM: diabetes mellitus

*minimal inhibitory concentration of meropenem

Table 2. Efficacy rates of meropenem classified by type of disease

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded	Efficacy rate (%)
Bronchopneumonia	30	3	19	3	2	3*	22/27 (81.5)
Lung abscess	1	1					1/1
Chronic respiratory tract infection	1				1		0/1
Total	32	4	19	3	3	3	23/29 (79.3)

* Insufficient duration, mycoplasma pneumoniae, co-use of other antibiotics.

Table 3. Efficacy rates classified by severity of bronchopneumonia

	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded	Efficacy rate (%)
Mild	0	6	1	0	0	6/7 (85.7)
Moderate	3	12	1	1	1	15/17 (88.2)
Severe	0	1	1	1	2	1/3 (33.3)

Table 4. Efficacy rates classified by the daily dose of meropenem in cases of bronchopneumonia

	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded	Efficacy rate (%)
1000 mg/day	3	16	1	1	0	19/21 (90.5)
2000 mg/day	0	2	2	1	2	2/5 (40.0)

Table 5. Laboratory data before and after the administration of meropenem

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (μl)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	LAP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	B	423	12.8	40.4	5100	2	21.4	18	9	176	305	5	37	7.3	1.0	
	A	408	12.8	38.6	4400	6	22.5	18	8	200	384	13	35	11.4	0.6	
2	B	419	12.3	38.5	13900	1	41.7	21	31	113	302	52	43	10.7	0.8	
	A	441	13.5	40.9	6200	4	29.8	16	19	107	251	39	41	19.2	1.0	
3	B	328	10.9	32.1	12800	0	41.2	32	36	237	244	23	34	17.1	0.6	
	A	343	11.2	33.2	5400	3	45.3	43	52	212	279	18		11.8	0.7	
4	B	455	13.7	42.5	16300	1	27.1	47	26	180	423	12	27	21.2	1.2	
	A	386	12.4	36.0	10900	22	28.3	22	18	173	269	11		10.0	1.0	
5	B	372	12.1	37.4	7900	3	32.7	19	16	151	308	17	27			
	A	384	12.8	38.4	19500	3	35.5	20	21	175	368	22	33	8	0.4	
6	B	370	11.7	36.7	9600	13	39.0	27	26	263	526	37	39	7	0.4	
	A	371	11.4	25.5	9500	7	40.0	23	15	241	597	26	35	7	0.3	
7	B	295	10.1	29.1	8000	3	28.0	36	51	165	336	14		16.1	0.8	
	A	309	10.1	30.6	9400	2	35.9	39	58	176	326	11		14.4	0.7	
8	B	355	11.4	34.1	14900	2	31.4	28	14	142	531	70	61	28.8	0.9	
	A	391	13.0	35.7	13000	4	40.0	43	43	247	658	87	88	33.8	1.0	
9	B	333	10.5	34.1	18600	0	39.5	11	5	142	225	9	29	14.9	0.9	
	A	350	12.2	35.8	7700	2	35.9	17	9	229	274	9	35	25.7	1.1	
10	B	460	14.2	40.5	12300	2	30.9	15	22	154	291	68	35.7	19.7	0.8	
	A	426	12.3	38.3	5000	9	29.4	18	25	133	272	33		22.6	0.9	
11	B	319	11.1	32.6	6100	0	15.7	14	6	124	326	8	24.0	33.0	0.7	
	A	315	10.4	32.5	3400	4	19.9	15	9	110	239	7		21.4	0.7	
12	B	352	11.2	34.9	11900	0	32.5	102	222	561	384	219	179	19.5	0.5	
	A	347	10.8	34.6	9800	0	23.7	31	133	194	256	134		12.2	0.5	
13	B	486	15.0	47.0	9100	1	34.7	21	22	167	313	10	27	12.4	0.7	
	A	431	14.0	41.4	6500	1	34.2	18	12	141	250	8		12.7	0.5	
14	B	375	12.6	36.0	12600	0.6	41.4	52	89	257	294	80	74.5	11.1	0.5	
	A	385	12.1	37.4	5100	3.3	40.5	38	63	124	256	34		10.1	0.6	
15	B	462	14.4	44.3	18300	0.4	17.7	22	22	173	247	46	52.8	33.5	2.4	
	A	411	12.8	39.9	8200	1.6	39.7	24	42	185	313	29	42.5	15.3	0.9	
16	B	372	12.1	37.5	8900	2	53.2	20	30	209	281	57	40	23.7	1.4	
	A	360	12.0	35.8	6100	2	23.9	16	21	177	220	32	38	16.7	0.9	
17	B	346	10.1	32.0	7900	1	49.0	36	29	179	218	27	30	10.2	0.6	
	A	341	10.2	31.6	10200	1	47.7	10	6	161	224	10	29	9.3	0.5	
18	B	429	13.0	40.6	12900	1	20.7	18	12	136	318	14	32	15.9	1.1	
	A	446	13.8	42.6	5600	6	21.2	22	13	129	286	11	31	17.7	1.0	
19	B	409	12.5	38.6	9800	2	24.2	16	14	189	266	51	40	13.8	0.6	
	A	427	13.3	40.7	5600	5	21.3									
20	B	370	11.9	36.0	7300	5	46.6	69	43	468	324	159	76	16.5	1.1	
	A	325	10.5	31.3	8100	3	46.0	33	26	338	486	74	46	12.2	0.7	
21	B	455	14.6	43.9	19700	0	16.0	23	10	134	271	8	28	13.4	0.4	
	A	513	16.2	47.9	6600	3	31.1	19	6	135	305	11		19.2	0.5	
22	B	574	18.7	55.2	24600	0	15.8	36	57	183	300	83	61	18.2	0.5	
	A	549	18.1	52.9	7400	3	31.7	25	45	177	268	84		17.7	0.4	
23	B	398	12.6	38.2	8200	1	39.8	41	40	141	451	29	45	10.5	0.9	
	A	394	12.7	37.8	5300	2	55.6	35	55	183	341	38	47	14.7	0.8	
24	B	386	12.0	36.1	3100	0	23.5									
	A	400	12.8	36.3	5100	2	32.9	20	18	57	368	18	37	12.8	1.0	
25	B	371	11.6	33.8	18500	0	41.2	15	8	164	282	11	29	23.3	0.6	
	A	408	12.9	37.0	5100	17	56.8									
26	B	279	9.7	27.9	12100	0	14.4	60	53	200	355	62	40	42.3	0.4	
	A	326	11.4	32.0	6900	0	14.4	34	30	214	360	21	45	35.8	0.3	
27	B	419	13.4	38.3	23500	0	17.6	15	9		233			28.8	0.7	
	A	284	9.0	26.9	10600	0	23.1	24	18	199	282	87	39	9.7	0.4	
28	B	327	9.8	29.2	9600	0	12.7	44	102	181	801	163	74	14.7	0.7	
	A	295	9.4	27.2	6500	4	29.4	48	138	242	704	195	100	9.6	0.6	
29	B	408	13.4	41.0	7600	2	44.2	17	11	212	323	18	38	18.0	1.0	
	A	364	12.2	36.1	9900	4	45.0	25	25	206	328	17	35	17.3	0.8	
30	B	447	13.5	40.4	8400	1	19.1	39	41	119	325	21	41	11.4	0.9	
	A				10000	2										
31	B	455	14.7	44.5	28900	0.2	37.9	44	23	229	434	87	55.4	35.8	0.9	
	A	395	12.6	38.9	9200	1.4	47.7	34	52	194	322	70	52.8	20.6	0.7	
32	B	512	12.8	42.5	12800	0	54.2	16	20	184	237	24	35	11.7	0.9	
	A	469	11.4	38.2	11600	2	48.7	19	20	186	207	29	16	7.7	0.7	

B: before A: after

に悪化。20日後に喀痰中に結核菌を認め、加療のため転院した。本例は細菌性肺炎と肺結核の合併例と考えられ、陰影と起炎菌の消長よりMEPMは前者に対して有効と判定した。

2. 喀痰中の濃度の検計

症例9, 72歳男性(Fig. 1)。気管支拡張症が基礎疾患で、多発性脳梗塞の合併症がある。左下肺野に肺炎を発症。MEPMを1回500mg投与した。最高血中濃度は23.4 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、移行率は3.3%であった。この間の喀痰量は合計8.5mlであった。

症例22, 60歳男性(Fig. 2)。基礎疾患、合併症の無い右下葉肺炎例。MEPM1回500mg投与。最高血中濃度は16.8 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度は1.25 $\mu\text{g/ml}$ 、移行率は7.4%であった。この間の喀痰量は合計3.2mlであった。

症例32, 44歳男性(Fig. 3)。15歳時より気管支拡張症と診断されている。膿性痰が1日50ml以上に増量したため、MEPMを1回500mg投与。最高血中濃度は17.2 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度は0.50 $\mu\text{g/ml}$ 、移行率は2.9%であった。この間の喀痰量の合計は20mlであった。3例とも最高喀痰中濃度は静注後2~4時間後に観察された。

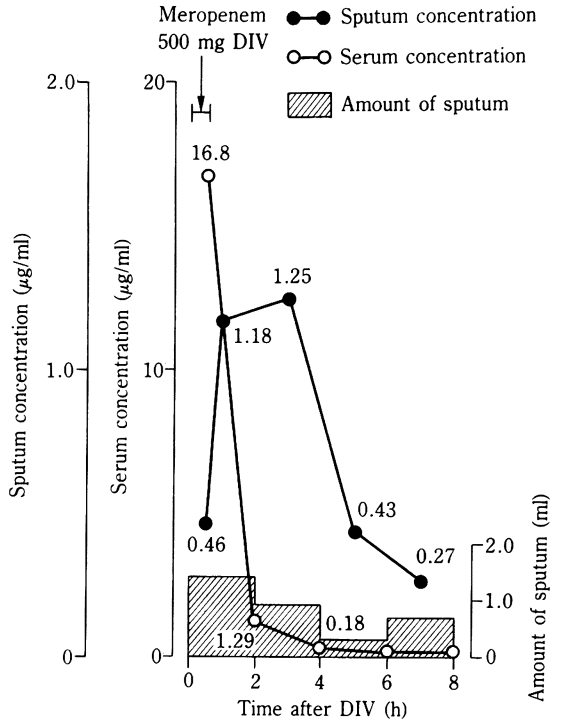


Fig. 2. Concentration of meropenem in serum and sputum. (Case No. 22: Bronchopneumonia)

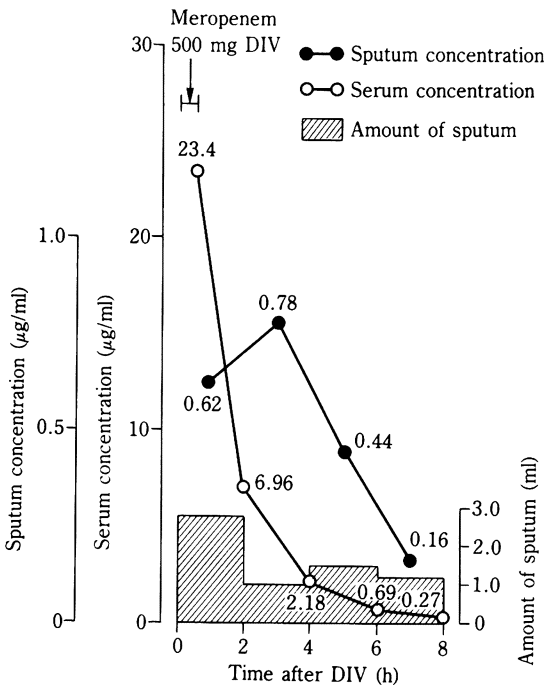


Fig. 1. Concentration of meropenem in serum and sputum. (Case No. 9: Bronchopneumonia)

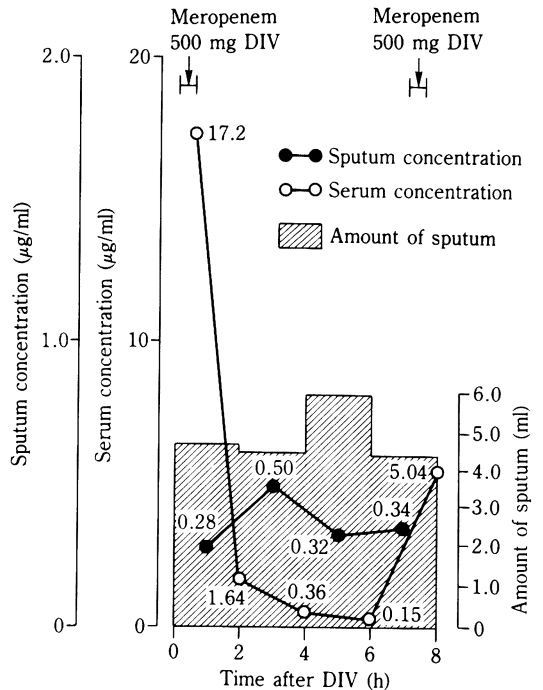


Fig. 3. Concentration of meropenem in serum and sputum. (Case No. 32: Bronchiectasis)

Ⅲ. 考 案

今回の検討では対象疾患は必ずしも肺炎に限定した訳ではなかったが、結果的に効果判定可能な29例中27例が肺炎症例となった。その結果有効以上が81.5%であり、特に軽症ないし中等症では24例中21例、87.5%の有効率を示したことはMEPMの強い抗菌力に基づく臨床的有用性を証明しているものと考えられる。

しかしながら症例6と症例32のような緑膿菌感染症においては、まだ臨床効果が今一つという印象がある。また症例27のようにMRSA感染症に有効でなかった場合もあり、本剤の適応と限界をわきまえた使用法が望ましい。

副作用では自覚症状で重篤な異常例は認めなかった。しかし好酸球増多が32例中2例と比較的目立ち、注意が必要と考えられる。

喀痰への移行率は3例平均で4.5%であり、これは我々が以前ceftizoxime 2.0gを30分で点滴静注したときの 3.1 ± 1.6 (SD)%と比較してもかなり良好な値と言

える³⁾。今回は1回500mg投与であり、喀痰中濃度は $0.5 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$ と比較的低値であるが、抗菌力が増していることを考慮すると十分効果は期待できよう。

以上より新しいカルバペネム系 β -ラクタム剤MEPMは安全性と有効性を合わせ持った優れた抗菌剤であり、各種呼吸器感染症、特に肺炎において効果が期待される薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 五島瑳智子: 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
- 3) 山口悦郎, 岡崎 望, 川上義和, 寺井継男: Ceftizoximeの喀痰中移行に関する研究。診断と治療77: 891~894, 1989

STUDY ON THE CLINICAL EFFICACY AND TRANSITION INTO
SPUTUM OF MEROPENEM IN RESPIRATORY INFECTION,
PARTICULARLY BRONCHOPNEUMONIA

Etsuro Yamaguchi, Ken Fuřuya, Akihide Itoh and Yoshikazu kawakami
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University,
Kita 15-jo Nishi 7-chome, Kita-ku Sapporo 060, Japan

Kenji Akie, Yutaka Fujiwara, Nozomu Okazaki, Hideaki Takei and Hisashi Nishihara
Division of Internal Medecine, Bibai Rosai Hospital, Bibai

Akihiko Suzuki, Hiroshi Yamamoto and Rensuke Kuroda
Division of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal Hospital, Iwamizawa

Yoichi Nishiura, Yasuhiro Tsuneta and Terukuni Kawai
Division of Internal Medicine, Kohnan Hospital, Sapporo

Meropenem is a new carbapenem β -lactam developed by Sumitomo Pharmaceutical Company. We administered 1000 mg or 2000 mg of this agent daily to 32 patients with various pulmonary infections and obtained the following results.

1) In 29 cases in which clinical efficacy could be evaluated, the effect was excellent in 4 (13.8%), good in 19 (65.5%), fair in 3 (10.3%) and poor in 3 (10.3%). When the cases were limited to those of bronchopneumonia, which constituted most of the cases in the present study population, the effect was excellent in 3 (11.1%), good in 19 (70.4%), fair in 3 (11.1%) and poor in 2 (7.4%). As for the bacteriological effects, causative agents were eradicated in 3 and decreased in 1.

Diarrhea occurred in one patient, and eosinophillia was observed in two. Mild abnormalities of liver function tests occurred in one patient.

2) Sputum concentrations were measured as long as 8 hours in 3 cases in which 500 mg of meropenem was given by drip infusion. The highest sputum concentrations were 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.25 $\mu\text{g/ml}$, and 0.50 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The transition ratios were 3.3%, 7.4%, and 2.9%, respectively. The highest sputum levels were observed 2 to 4 hours after the infusion.