

Meropenemに関する基礎的・臨床的検討

仲村秀俊¹⁾・福井俊夫・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科*

¹⁾現：慶應義塾大学医学部内科

鳥飼勝隆・富井正邦

藤田保健衛生大学内科

河合 健

慶應義塾大学医学部内科

新しく注射用カルバペネム系抗生物質として開発されたmeropenem(MEPM)について、基礎的・臨床的検討を行いその有用性を検討した。

21菌種、合計537株についてMEPMおよび対照8薬剤のMIC測定を、日本化学療法学会法によって行った。*Staphylococcus aureus*はimipenem(IPM)に次いで本剤に極めて良好な感受性を示し、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae*でも極めて良好な感受性を示し、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus vulgaris*、*Providencia rettgeri*、*Morganella morganii*、*Proteus mirabilis*などでも本剤は最も良好な感受性を示し、特に*Pseudomonas aeruginosa*ではIPM、ceftazidimeより2-3管優れていた。臨床的には呼吸器感染症34例について有効性および安全性について検討を行った。内訳は肺炎24例、気管支炎5例、膿胸1例および慢性気道感染症の急性増悪4例であったが、肺炎の2例は間質性肺炎およびレジオネラ肺炎で効果判定が不可能であった。全症例に対する有効率は81.3%であったが肺炎に対する有効率は90.9%であった。また、重症度別では、軽症例では71.4%、中等症例では88.9%、重症例では71.4%でありその差は少なかった。緑膿菌感染症4例の有効率は50%であった。細菌学的効果は、検出された25株中19株が消失し、消失率は76.0%であった。自覚的副作用はなかった。臨床検査値異常変動としては肝機能(GOT、GPT)上昇4例と好酸球上昇が1例に認められた。

本剤は抗菌力が極めて広く、また強い。臨床的には重症度の高い症例でも有効な事から、中等症ないし重症な感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

Key words : Meropenem, カルバペネム, 抗菌力, 呼吸器感染症

Meropenem(MEPM)は、住友製薬株式会社において開発された新しいカルバペネム系注射用抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の1-β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抗生物質とは異なり、ヒト腎アヒドロペプチターゼ-I(DHP-I)阻害剤あるいは、腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能となっている¹⁾。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的で

ある。特に緑膿菌等ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。さらに、本剤は各種細菌由来のβ-ラクタマーゼに対しても極めて安定である²⁾。

我々は、本剤の基礎的、臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1) 臨床分離菌に対する抗菌力測定

国立霞ヶ浦病院内科の入院患者の各種臨床材料から、主として昭和62年7月から平成元年6月までの間に分離された分離株[21菌種、537株：*Staphylococcus au-*

reus [Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) および Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)], *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidime (CAZ) 耐性 *P. aeruginosa*, cefoperazone (CPZ) 耐性 *P. aeruginosa*, piperacillin (PIPC) 耐性 *P. aeruginosa*, gentamicin (GM) 耐性 *P. aeruginosa*, imipenem (IPM) 耐性 *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*, および *Bacteroides fragilis* に対する本剤および対照薬, CAZ, cefuzonam (CZON), latamoxef (LMOX), imipenem/cilastatin (IPM/CS), PIPC, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), aztreonam (AZT), cefsulodine (CFS) の MIC を, 日本化学療法学会法³⁾により測定し, 比較検討した。

2) 成績

本剤および対照薬の MIC 分布範囲, MIC₅₀, および MIC₉₀ を Table 1 に示した。グラム陽性菌に対する本剤の成績は *S. aureus* (MSSA) の MIC₉₀ で 0.20 μg/ml と IPM/CS に次ぐ成績であり, CZON, CAZ, PIPC 等より優っていた。

S. aureus (MRSA) の MIC₅₀ で 0.20 μg/ml と IPM/CS に次ぐ成績であったが, MIC₉₀ では 6.25 μg/ml であり IPM/CS の 25 μg/ml より優っていた。

S. epidermidis の MIC₉₀ で 1.56 μg/ml と IPM/CS に次ぐ成績であり, CZON と同様に, CAZ, PIPC 等より優っていた。

S. pyogenes の MIC₉₀ で ≤ 0.025 μg/ml と IPM/CS, CZON と同様に, CAZ, PIPC 等より優っていた。

E. faecalis の MIC₉₀ は 6.25 μg/ml と IPM/CS, PIPC に次ぐ成績であり, CAZ, CZON 等より優っていた。

S. pneumoniae の MIC₉₀ で ≤ 0.025 μg/ml と IPM/CS, PIPC, CZON と同様に, CAZ, LMOX, SBT/CPZ 等より優っていた。

B. catarrhalis の MIC₉₀ で ≤ 0.025 μg/ml と第三世代セフェムの LMOX と同じ成績であり, CAZ, IPM/CS 等より優っていた。

E. coli, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する感受性は, 全株 ≤ 0.05 ~ 0.39 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた感受性を示した。

P. vulgaris, *M. morganii* および *P. rettgeri* に対する感

受性は全株 ≤ 0.20 ~ 0.39 μg/ml であり, AZT, CAZ, LMOX と同様の成績であり IPM/CS に比べ 4 ~ 5 管優れた感受性を示した。

P. aeruginosa は全株 ≤ 0.78 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた成績であり, IPM/CS, CFS に比べ 2 管優れ, CAZ, PIPC, AZT に比べ 3 管優れた感受性を示した。

CAZ 耐性 *P. aeruginosa*, CPZ 耐性 *P. aeruginosa*, および GM 耐性 *P. aeruginosa* の MIC₉₀ は, それぞれ 3.13 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた成績で, IPM/CS に比べ 1 管優れた感受性を示した。PIPC 耐性 *P. aeruginosa* の MIC₉₀ は 6.25 μg/ml であり IPM/CS 同様他の対照薬に比べ最も優れた成績であった。IPM/CS 耐性 *P. aeruginosa* の MIC₉₀ は 6.25 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた成績であった。

P. cepacia の MIC₉₀ は 6.25 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた成績であった。

X. maltophilia の MIC₉₀ は > 100 μg/ml であり全ての対照薬同様, 感受性は低かった。

H. influenzae の MIC₉₀ は 0.10 μg/ml であり第三世代の LMOX 同様, 優れた成績であった。

Acinetobacter の MIC₉₀ は 0.78 μg/ml であり IPM 同様, 優れた成績であった。

B. fragilis の MIC₉₀ は 0.20 μg/ml であり対照薬に比べ最も優れた成績であった。

II. 臨床的検討

1) 対象

平成元年8月より平成2年11月までの間に表記3施設に入院し, 文書または口頭で, 本人または代理人より同意の得られた患者を対象とした (Table 2, 3)。性別は男性28例, 女性6例, 年齢は20歳から84歳であり60歳以上の患者が70.6% (24/34) を占めていた。

疾患は呼吸器系感染症が中心であり, 肺炎22例, 気管支炎5例, 膿胸1例, 慢性気道感染の急性増悪4例で Case No. 31, 32 は投与開始後, 間質性肺炎およびレジオネラ肺炎と判明した。

重症度別では, 軽症7例, 中等症18例, 重症7例であり, 中等症および重症の患者が78.1% を占めていた。

基礎疾患および合併症は, 肺癌, 糖尿病, 脳卒中後遺症等であり, 基礎疾患または合併症を有する患者が68.8% (22/32) を占めていた。

2) 方法

MEPM 1回0.25 ~ 1.0g を1日2回朝, 夕に30分以上かけて点滴静注した。投与期間の原則は, 3 ~ 14日とし, 患者の状態により適宜変更した。

Table 1-1. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of meropenem and other antibiotics against 20 strains each of 27 different isolated organisms

Isolated organisms	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA	Meropenem	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.10	0.20
	Ceftazidime	1.56 ~ 50	6.25	6.25
	Cefuzonam	0.20 ~ 6.25	0.39	0.78
	Latamoxef	3.15 ~ 50	6.25	6.25
	Imipenem/cilastatin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	≤ 0.025
	Piperacillin	0.20 ~ 50	0.78	25
	Sulbactam/cefoperazone	0.78 ~ 12.5	1.56	1.56
MRSA	Meropenem	0.05 ~ 12.5	0.20	6.25
	Ceftazidime	3.13 ~ > 100	25	100
	Cefuzonam	0.39 ~ 100	1.56	100
	Latamoxef	6.25 ~ > 100	50	100
	Imipenem/cilastatin	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	25
	Piperacillin	0.78 ~ > 100	50	100
	Sulbactam/cefoperazone	0.78 ~ 100	6.25	50
<i>S. epidermidis</i>	Meropenem	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.10	1.56
	Ceftazidime	1.56 ~ 25	3.13	12.5
	Cefuzonam	0.16 ~ 6.25	0.20	1.56
	Latamoxef	3.13 ~ 100	6.25	50
	Imipenem/celastatin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.10
	Piperacillin	0.10 ~ 100	0.78	12.5
	Sulbactam/cefoperazone	0.10 ~ 25	0.78	6.25
<i>S. pyogenes</i>	Meropenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Ceftazidime	0.10	0.10	0.10
	Cefuzonam	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Latamoxef	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	Imipenem/cilastatin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Piperacillin	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	Sulbactam/cefoperazone	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
<i>E. faecalis</i>	Meropenem	0.10 ~ 12.5	1.56	6.25
	Ceftazidime	0.39 ~ > 100	50	> 100
	Cefuzonam	0.05 ~ 100	3.13	50
	Latamoxef	50 ~ > 100	> 100	> 100
	Imipenem/cilastatin	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	Piperacillin	0.10 ~ 12.5	1.56	3.13
	Sulbactam/cefoperazone	0.39 ~ 50	12.5	50
<i>S. pneumoniae</i>	Meropenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefuzonam	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Latamoxef	0.78 ~ 3.13	0.78	3.13
	Imipenem/cilastatin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Piperacillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Sulbactam/cefoperazone	$\leq 0.025 \sim 0.10$	0.05	0.10
<i>B. catarrhalis</i>	Meropenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 0.10$	0.10	0.10
	Latamoxef	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	Imipenem/cilastatin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Piperacillin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	0.10	0.10
	Sulbactam/cefoperazone	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.39
	Aztreonam	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	Cefuzonam	0.10 ~ 1.56	0.78	0.78
	Cefsulodin	1.56 ~ 25	6.25	25

MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus* MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

Table 1-2. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of meropenem and other antibiotics against 20 strains each of 27 different isolated organisms

Isolated organisms	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ 0.05	≦ 0.025	0.05
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	Latamoxef	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78
	Imipenem/cilastatin	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78
	Piperacillin	1.56 ~ 100	3.13	> 100
	Sublactam/cefoperazone	≦ 0.025 ~ 12.5	0.20	3.13
	Aztreonam	≦ 0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>C. freundii</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.39 ~ > 100	100	> 100
	Latamoxef	0.10 ~ 25	6.25	12.5
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	Piperacillin	3.13 ~ > 100	> 100	> 100
	Sublactam/cefoperazone	0.20 ~ > 100	25	50
	Aztreonam	0.10 ~ 100	25	50
<i>K. pneumoniae</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	Latamoxef	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Piperacillin	50 ~ > 100	100	> 100
	Sublactam/cefoperazone	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	Aztreonam	≦ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>K. oxytoca</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ ≦ 0.39	≦ 0.025	0.05
	Ceftazidime	0.10 ~ 6.25	0.20	0.20
	Latamoxef	0.10 ~ 3.13	0.10	0.20
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ > 3.13	1.56	3.13
	Piperacillin	6.25 ~ > 100	30	100
	Sublactam/cefoperazone	0.10 ~ 100	1.56	3.13
	Aztreonam	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78
<i>E. cloacae</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ 0.10	≦ 0.025	0.05
	Ceftazidime	0.10 ~ > 25	0.39	6.25
	Latamoxef	0.05 ~ 6.25	0.10	1.56
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	Piperacillin	1.56 ~ > 100	3.13	100
	Sublactam/cefoperazone	0.10 ~ 6.25	0.20	1.56
	Aztreonam	≦ 0.025 ~ 25	0.10	3.13
<i>S. marcescens</i>	Meropenem	0.05 ~ ≦ 0.20	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.20 ~ 6.25	0.39	1.56
	Latamoxef	0.20 ~ 12.5	0.78	6.25
	Imipenem/cilastatin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Piperacillin	1.56 ~ > 100	12.5	> 100
	Sublactam/cefoperazone	0.78 ~ 100	12.5	50
	Aztreonam	0.39 ~ 25	0.39	0.78
<i>P. vulgaris</i>	Meropenem	≦ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Latamoxef	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Imipenem/cilastatin	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	Piperacillin	0.39 ~ 100	0.78	25
	Sublactam/cefoperazone	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Aztreonam	≦ 0.025 ~ 0.20	≦ 0.025	0.05

Table 1-3. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of meropenem and other antibiotics against 20 strains each of 27 different isolated organisms

Isolated organisms	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. morganii</i>	Meropenem	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 6.25	0.10	0.78
	Latamoxef	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
	Imipenem/cilastatin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	Piperacillin	0.78 ~ 100	1.56	6.25
	Sulbactam/cefoperazone	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
	Aztreonam	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.20
<i>P. rettigeri</i>	Meropenem	≤ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	≤ 0.025 ~ 1.56	0.10	0.78
	Latamoxef	≤ 0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Imipenem/cilastatin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	Piperacillin	0.20 ~ >100	3.13	>100
	Sulbactam/cefoperazone	0.20 ~ 25	1.56	6.25
	Aztreonam	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	Latamoxef	1.56 ~ 50	12.5	25
	Imipenem/cilastatin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	Piperacillin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	Sulbactam/cefoperazone	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	Aztreonam	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	Cefsulodin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
CAZ ^r <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.20 ~ 25	1.56	3.13
	Ceftazidime	12.5 ~ 100	50	50
	Latamoxef	50 ~ >100	>100	>100
	Imipenem/cilastatin	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	Piperacillin	12.5 ~ >100	>100	>100
	Sulbactam/cefoperazone	12.5 ~ >100	25	100
	Aztreonam	6.25 ~ 100	50	12.5
	Cefsulodin	3.13 ~ >100	50	>100
CPZ ^r <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.20 ~ 3.13	0.78	3.13
	Ceftazidime	0.78 ~ 50	12.5	50
	Latamoxef	6.25 ~ >100	>100	>100
	Imipenem/cilastatin	0.78 ~ 25	3.13	6.25
	Piperacillin	6.25 ~ >100	50	>100
	Sulbactam/cefoperazone	1.56 ~ 100	25	50
	Aztreonam	0.78 ~ 100	25	50
	Cefsulodin	0.78 ~ >100	12.5	>100
PIPC ^r <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.20 ~ 25	0.78	6.25
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	25	50
	Latamoxef	6.25 ~ >100	>100	>100
	Imipenem/cilastatin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	Piperacillin	25 ~ >100	>100	>100
	Sulbactam/cefoperazone	3.13 ~ >100	25	100
	Aztreonam	1.56 ~ 100	25	50
	Cefsulodin	3.13 ~ >100	25	>100
GM ^r <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.20 ~ 3.13	0.78	3.13
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	3.13	25
	Latamoxef	6.25 ~ >100	50	>100
	Imipenem/cilastatin	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	Piperacillin	3.13 ~ >100	12.5	>100
	Sulbactam/cefoperazone	3.13 ~ 100	12.5	50
	Aztreonam	0.39 ~ 50	6.25	25
	Cefsulodin	1.56 ~ >100	3.13	100

CAZ^r: ceftazidime resistant CPZ^r: cefoperazone resistant PIPC^r: piperacillin resistant GM^r: gentamicin resistant

Table 1-4. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of meropenem and other antibiotics against 20 strains each of 27 different isolated organisms

Isolated organisms	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
IPM/CSF <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem	0.78 ~ 25	3.13	6.25
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	6.25	100
	Latomoxef	12.5 ~ >100	50	>100
	Imipenem/cilastatin	12.5 ~ 25	12.5	25
	Piperacillin	3.13 ~ >100	25	>100
	Sulbactam/cefoperazone	3.13 ~ >100	12.5	>100
	Aztreonam	0.78 ~ 50	3.13	50
	Cefsulodin	1.56 ~ >100	3.13	>100
<i>P. cepacia</i>	Meropenem	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	3.13	12.5
	Latomoxef	6.25 ~ >100	25	>100
	Imipenem/cilastatin	1.56 ~ 25	12.5	25
	Piperacillin	6.25 ~ >100	25	50
	Sulbactam/cefoperazone	12.5 ~ >100	50	100
	Aztreonam	6.25 ~ >100	50	100
	Cefsulodin	100 ~ >100	>100	>100
<i>X. maltophilia</i>	Meropenem	0.20 ~ >100	100	>100
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	25	>100
	Latomoxef	1.56 ~ >100	3.13	25
	Imipenem/celastatin	0.78 ~ >100	>100	>100
	Piperacillin	6.25 ~ >100	>100	>100
	Sulbactam/cefoperazone	3.13 ~ >100	25	100
	Aztreonam	50 ~ >100	>100	>100
	Cefsulodin	25 ~ >100	>100	>100
<i>H. influenzae</i>	Meropenem	≧ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.20	0.20
	Latomoxef	≧ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ 6.25	3.13	6.25
	Piperacillin	≧ 0.025 ~ 0.39	≦ 0.025	0.20
	Sulbactam/cefoperazone	≧ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	Aztreonam	≧ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>A. calcoaceticus</i> var <i>anitratu</i> s	Meropenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.78 ~ 50	6.25	25
	Latomoxef	3.13 ~ >100	25	100
	Imipenem/cilastatin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.39
	Piperacillin	3.13 ~ >100	25	100
	Sulbactam/cefoperazone	0.39 ~ >12.5	0.78	3.13
<i>B. fragilis</i>	Meropenem	0.05 ~ 0.20	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.39 ~ >100	12.5	100
	Latomoxef	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	Imipenem/cilastatin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	Piperacillin	0.78 ~ 25	6.25	12.5
	Sulbactam/cefoperazone	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
Aztreonam	25 ~ >100	>100	>100	

IPM/CSF: imipenem/cilastatin resistant

3) 効果判定

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状などの自他覚症状の他、胸部X線像、血沈、CRP、白血球数、尿所見の検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に判定した。

細菌学的効果は起炎菌の消長より、消失、減少または一部消失、菌交代、不変、不明の5段階に判定した。安全性については、自他覚症状を十分に聞き取り、観察することに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、腎機能などの諸検査を本剤投与前、投与中、投与後に実施し、異常値がみられた場合は可能な限り追跡しそ

Table 2-1. Clinical efficacy of meropenem treatment

Case no.	Age (y) Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Severity	Treatment			Fever C°	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Sputum		Cough	Isolated organism	Effect		Side-effects
				Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)					Pro- perty	Volume			Bacterio- logical	Clinical	
1	71 M 50	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	8	8	38.0	6600	14.80	54	PM	+	+	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	Replaced	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
2	82 M ND	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	14	40.3	7000	3.45	35	P	2+	+	(-) <i>E. cloacae</i>	Replaced	Good	GOT ↑ GPT ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
3	58 M 50	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	14	14	36.5	9900	4.1	93	PM	2+	2+	(-) (-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
4	69 M 56	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	4	4	39.2	9300	17.0	114	↓	↓	2+	(-) (-)	Unknown	Poor	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
5	44 M 57	Pneumonia	Severe	0.5 × 2	4	33	38.1	19000	16.9	113	P	2+	2+	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
		1.0 × 2		11	↓		↓	↓	↓	↓	↓						
6	49 M 65	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	13.5	35.7	11500	5.59	40	PM	+	+	<i>K. oxytoca</i> (-)	Eradicated	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
7	84 M 45	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	14	35.7	14400	23.7	84	PM	2+	+	<i>C. freundii</i> (-)	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
8	78 M ND	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	12	12	38.3	7600	16.9	86	PM	2+	+	(-) (-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
9	81 F 41	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	14	36.8	7400	4.35	ND	M	+	+	(-) <i>E. faecium</i>	Replaced	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
10	72 F 36	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	15	15	38.2	14800	10.6	118	PM	+	2+	<i>S. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
11	74 M 54	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	8	7.5	37.8	7800	1.90	90	M	2+	2+	<i>S. aureus</i> (-)	Eradicated	Fair	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
12	78 M 38	Pneumonia	Severe	0.5 × 2	20	20	37.4	9100	18.0	160	PM	+	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
13	64 M 43	Pneumonia	Severe	0.5 × 2	14	14	39.5	19300	13.8	104	PM	2+	+	<i>K. oxytoca</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
14	20 M 80	Pneumonia	Severe	0.5 × 3	7	10.5	39.2	15700	9.45	5	M	+	+	(-) (-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
15	47 M 62	Pneumoniae	Moderate	0.5 × 2	7	7	38.2	18100	3.93	80	PM	2+	+	(-) (-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
16	59 M 40	Pyothorax	Severe	1.0 × 2	13	25	37.7	9700	12.58	ND	P	3+	2+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Poor	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
17	76 F 32	Bronchopneumonia	Moderate	1.0 × 2	9	18	37.2	16800	16.5	85	PM	2+	2+	<i>Staphylococcus</i> sp. (-)	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
18	60 M 52	Bronchopneumonia	Moderate	1.0 × 2	7	12	36.4	12600	2.24	48	PM	+	2+	<i>H. influenzae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				

B.W.: body weight (kg) ND: not done

の推移を検討した。

4) 成績

Table 4に示したように著効8例, 有効18例, やや有効3例, 無効3例で有効率(著効および有効)は81.3%であった。疾患別有効率では肺炎90.9%(20/22), 気管支炎60.0%(3/5), 慢性気道感染の急性増悪75.0%(3/4), 膿胸0%(0/1)であった(Table 4)。

間質性肺炎およびレジオネラ肺炎と判明した2例は効果判定不能とした。細菌学的効果は, 19症例より25株が分離され判定でき, 除菌率は76.0%(19/25)であった(Table 5)。*S. pneumoniae*(6株), *H. influenzae*(3株), *K. pneumoniae*(2株), *K. oxytoca*(2株)は全株除菌できた。*P. aeruginosa*は4例から検出されたが, *Mycobacterium avium* complex感染に伴う肺炎, 肺線維

Table 2-2. Clinical efficacy of meropenem treatment

Case no.	Age (y) Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Severity	Treatment			Fever C°	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Sputum		Cough	Isolated organism	Effect		Side-effects
				Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)					Pro- perty	Volume			Bacterio- logical	Clinical	
19	62 M 52	Bronchopneumonia	Moderate	0.25 × 2	5	2.5	36.2	10300	21.4	101	PM	+	+	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
20	23 M 62	Bronchopneumonia	Moderate	0.25 × 2	6	3	36.3	9100	11.1	37	-	-	+	(-)	Unknown	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
21	65 M 46	Bronchitis	Mild	0.5 × 2	8	8	35.6	6000	1.32	4	M	+	+	(-)	Unknown	Poor	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
22	82 F ND	Acute bronchitis	Mild	0.5 × 2	14	14	38.0	10500	0.29	57	PM	2+	+	(-)	Unknown	Fair	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
23	75 M ND	Acute bronchitis	Moderate	0.5 × 2	8	7.5	36.8	11100	11.9	132	PM	+	+	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
24	35 M 69	Acute bronchitis	Moderate	0.5 × 2	7	7	37.3	11100	4.56	33	P	2+	2+	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	GOT ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
25	78 M ND	Acute bronchitis	Moderate	0.5 × 2	5	5	37.6	10400	3.32	71	PM	+	+	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	Decreased	Good	GOT ↑ GPT ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
26	59 M 41	Exacerbation	Severe	0.5 × 2	14	14	36.0	10800	21.5	122	PM	2+	-	<i>H. influenzae</i>	Replaced	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
27	48 M 47	Exacerbation	Severe	1.0 × 2	6	12	36.7	8200	3.23	35	P	3+	2+	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	Eosino. ↑
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
28	79 F 30	Exacerbation	Mild	0.5 × 2	10	10	36.6	7000	5.54	127	PM	2+	2+	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
29	63 M 55	Exacerbation	Moderate	0.5 × 2	13	12.5	38.1	12100	14.3	83	P	2+	2+	(-)	Unknown	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
30	77 M 47	Obstructive Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	7	7	36.7	13700	13.9	128	PM	2+	2+	(-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
31	78 M 65	Interstitial pneumonia	Severe	0.5 × 2	7	7	38.4	10700	9.20	79	M	+	-	(-)	Unknown	Unknown	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
32	65 M 64	Acute pneumoniae (Legionella pneumonia)	Moderate	0.5 × 2	1	3	39.3	14700	32.9	27	PM	+	2+	(-)	Unknown	Unknown	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
33	71 F 48	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	15	15	38.6	12700	16.7	101	M	+	2+	(-)	Unknown	Good	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
34	79 M 37	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	15	15	37.8	26800	18.2	46	P	3+	2+	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
		↓					↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				

(-): not detected

Table 3-1. Laboratory findings before and after administration of meropenem

No.	RBC ($\times 10^4$) (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 100$) (/mm ³)	Differential count (%)				Plts ($\times 10^4$) (/mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	LDH (U/l)	ALP (k) (IU)	γ -GTP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
					Baso.	Eosi.	Neut.	Lymp.										Mono.	Na	K
1	B 394	13.4	39.7	66	0.5	0.1	69.9	17.5	3.6	13	9	262	163	18	1.1	14	0.9	137	4.1	104
	A 400	13.6	41.2	56	0.8	2.9	55.8	31.9	1.6	21	17	242	169	19	0.5	14	0.9	143	4.9	103
2	B 407	12.1	36.5	70	0.5	2.5	61.3	28.9	5.3	47	26	368	68	19	0.7	10	0.8	131	4.6	96
	A 467	13.9	42.9	77	1.0	2.6	61.2	28.4	2.2	124	72	324	98	40	1.2	12	0.8	141	4.6	103
3	B 399	12.0	36.5	99	0	0	74	21	6	23	21	114	60	110	0.2	21	1.3	136	5.5	98
	A 342	10.5	32.9	60	1	3	50	39	7	10	10	112	56	56	0.4	11	1.0	144	4.4	103
4	B 422	13.4	38.2	93	1	2	78	13	7	33	34	101	280	181	0.9	14	1.0	136	5.0	97
	A 403	13.2	38.0	77	1	5	74	14	1	17	19	106	157	97	0.6	12	1.0	144	5.2	103
5	B 404	13.7	40.3	190	0.4	0.4	86.4	5.5	6.8	165	192	518	340	257	1.0	11	1.0	136	3.9	100
	A 416	13.9	41.1	95	0.8	1.0	73.3	17.1	6.4	34	60	255	169	41	0.7	12	0.7	140	4.0	102
6	B 407	13.0	38.7	115	0.1	0.1	81.6	14.2	0	14	11	285	130	32	0.8	11	1.2	142	4.2	106
	A 422	13.5	39.9	49	0.7	1.2	65.6	29.7	0.1	31	32	263	184	25	0.5	12	1.0	139	4.6	105
7	B 462	12.5	38.3	144	0.5	2.2	81.5	9.9	0.2	21	14	469	331	39	0.7	29	1.1	144	4.8	103
	A 434	11.9	37.0	71	2.5	5.3	61.9	26.2	0.1	22	17	246	265	30	0.7	18	1.0	140	6.2	98
8	B 367	11.7	36.3	76	0.8	0.2	75.1	19.5	0.9	23	16	356	135	14	0.4	29	3.0	139	4.4	102
	A 331	10.7	31.2	59	0.5	0.9	55.1	39.1	0.7	29	22	396	126	15	0.6	20	1.5	138	4.8	104
9	B 371	10.5	32.2	59	1.0	0.7	64.5	31.4	5.3	12	4	373	138	11	0.3	8	1.2	136	4.0	98
	A 339	9.5	29.1	88	0.1	0.1	74.4	23.5	3.1	27	20	340	160	11	0.4	20	0.91	140	5.1	104
10	B 341	10.9	31.9	148	0	0	83	16	1	19	25	198	50	40	0.6	35	0.7	143	2.8	102
	A 363	11.2	35.4	83	1	1	79	17	3	16	16	180	52	28	0.6	30	0.9	144	3.9	101
11	B 431	13.9	42.1	73	0.5	5.0	68.6	21.8	1.7	17	18	365	168	33	0.6	18	1.1	141	4.5	106
	A 407	13.0	40.1	58	0.8	10.3	60.5	22.6	2.4	20	15	361	182	25	0.4	13	0.8	138	4.2	102

B: before A: after

Table 3-2. Laboratory findings before and after administration of meropenem

No.	RBC ($\times 10^4$) (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^4$) (/mm ³)	Differential count (%)				Plts ($\times 10^4$) (/mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	LDH (U/l)	ALP (k) (U)	γ -GTP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			
					Baso.	Eosi.	Neut.	Lymp.										Mono.	Na	K	Cl
12	B 288	9.7	27.9	91	0.1	0	77.7	13.6	0.4	21.2	35	49	243	187	43	0.5	14	0.9	140	3.2	101
	A 323	10.7	31.5	65	1.5	0.5	47.6	45.2	0.5	53.0	23	19	284	153	24	0.5	25	1.1	139	4.7	101
13	B 388	12.0	37.9	193	0.6	0.1	76.0	15.7	0.2	41.8	17	22	246	120	41	1.0	13	0.9	131	4.3	94
	A 319	10.0	30.5	70	0.5	0.5	68.7	24.5	0.9	49.0	36	39	223	158	26	0.5	10	0.7	133	4.4	95
14	B 519	15.6	46.3	157	0.7	0.4	84.4	8.1	3.6	22.2	13	13	401	116	12	2.3	10	1.1	134	4.0	99
	A 537	15.7	47.4	100	1.8	2.6	63.2	27.9	2.2	35.1	18	39	335	120	18	0.6	14	1.0	140	4.6	103
15	B 344	10.9	32.5	181	0.1	0.2	79.8	12.1	3.9	6.4	50	17	362	373	757	1.3	9	0.7	134	3.0	99
	A 355	11.0	33.2	64	1.4	0.8	69.8	24.0	4.1	18.7	45	20	368	396	570	1.2	6	0.6	139	3.6	102
16	B 306	8.9	28.4	97	0	1	87	4	8	30.6	10	4	111	230	25	0.4	13.0	0.7	125	3.8	90
	A 339	9.8	31.8	112	0	1	78	8	9	33.8	7	5	113	294	20	0.2	12.1	0.6	135	4.6	100
17	B 504	12.6	39.6	168	0.8	0.9	80.3	11.3	6.7	29.5	34	20	336	308	17	0.4	18.6	1.1	130	4.4	90
	A 525	13.5	40.7	96	0.8	0.6	81.4	12.8	4.4	18	10	281	243	13	0.6	11.1	0.7	127	3.0	79	
18	B 492	14.9	44.8	126	0.8	0.2	79.4	17.3	2.3	29.6	9	5	198	223	7	0.5	22.8	1.2	141	4.1	107
	A 501	15.4	45.5	52	0.4	2.1	60.3	34.7	2.5	33.4	9	8	173	219	6	0.7	25.7	1.2	140	4.5	104
19	B 443	10.3	40.5	103	0.3	0.6	88.7	7.6	2.8	21.2	79	68	334	150	53	0.4	13.5	1.0	138	4.0	101
	A 422	13.2	38.1	48	1.9	2.5	62.3	30.2	3.1	33.3	18	22	205	124	43	0.6	1.4	0.9			
20	B 523	14.4	43.2	91	0.2	2.0	73.5	18.3	6.0	24.2	14	10	212	138	9	0.6	8.4	1.1	141	4.4	104
	A 545	14.9	44.6	53	1.3	4.4	56.5	33.3	4.5	34.4	12	17	142	10	0.2	15.0	1.0				
21	B 601	15.2	51.2	60	1.0	1.0	71.6	19.7	5.1	18.4	33	19	455	194	40	1.3	29	1.4	141	4.7	101
	A 568	14.3	49.7	50	0.7	2.2	61.1	25.8	7.4	18.8	27	19	464	199	41	1.2	18	1.2	139	5.1	95
22	B 381	12.5	35.5	105	0.6	0.5	82.8	13.3	0.2	28.7	25	16	303	94	13	0.5	13	1.0	136	5.2	100
	A 383	12.2	35.8	98	1.7	0.6	72.4	21.3	0.4	29.1	37	18	402	114	18	0.5	12	0.7	139	4.4	103

B: before A: after

Table 3-3. Laboratory findings before and after administration of meropenem

No.	RBC ($\times 10^6$ / mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 100$ / mm^3)	Differential count (%)				Plts ($\times 10^4$ / mm^3)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	LDH (U/l)	ALP (kU)	γ -GTP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
					Baso.	Eosi.	Neut.	Lymph.										Mono.	Na	K
23	B 396	10.3	32.2	111	0.4	0.7	74.8	17.2	0.2	36.2	5	317	535	23	0.8	15	0.8	137	4.5	105
	A 386	11.2	33.2	122	0.6	0.3	78.1	17.4	1.3	49.3	8	350	739	21	0.9	17	0.7	136	4.5	104
24	B 493	16.2	47.0	111	0.7	3.2	63.8	22.5	5.8	28.1	34	457	155	105	1.4	14	0.9	140	4.1	104
	A 480	15.5	45.7	53	1.4	2.6	48.2	42.8	3.1	37.7	58	425	161	108	0.5	11	0.9	140	4.4	108
25	B 409	12.5	36.6	104	0.2	0	86.8	9.7	0.6	34.1	8	264	11	19	0.5	18	0.9	136	4.4	98
	A 369	11.4	32.9	64	0.7	0.1	84.6	12.0	0.3	35.9	56	364	110	22	0.4	9	0.7	134	4.9	96
26	B 453	11.6	40.6	108	0.3	0	85.6	8.2	0.5	22.8	18	318	195	11	0.4	15	1.1	137	5.0	90
	A 460	11.9	40.3	89	1.1	0.3	83.8	14.5	0.3	35.6	11	268	173	18	0.4	6	1.0	250	5.2	91
27	B 555	14.6	45.6	82	0.4	2.9	79.5	13.9	3.3		5	231	216	11	0.7	15.2	0.9	138	4.4	99
	A 579	15.1	47.3	70	0.9	9.7	64.9	17.5	0	15	7	242	257	11	0.4	13.0	0.7	137	4.9	98
28	B 369	11.8	37.1	70	0.2	0.3	62.8	30.7	1.0	35.9	12	300	158	15	0.5	21	0.7	140	4.9	102
	A 322	10.0	32.4	73	1.1	0.6	70.6	22.9	1.0	32.7	8	245	152	12	0.6	19	0.6	140	3.7	106
29	B 462	13.9	43.2	121	0.2	0	76.7	19.5	0.1	23.6	17	340	171	23	0.7	14	1.2	137	4.6	94
	A 387	11.7	36.9	80	0.6	2.2	69.8	24.2	0.3	28.4	27	289	161	19	0.3	14	0.9	141	4.4	98
30	B 409	10.8	34.8	137	0	0.2	80.2	14.2	0.8	50.9	25	319	161	17	0.5	14	1.2	137	4.4	100
	A 379	9.8	32.6	91	0.6	0.2	81.5	12.8	0	44.7	23	351	156	15	0.7	12	1.0	138	4.9	99
31	B 442	14.5	43.8	107	0.8	1.5	57.9	33.1	8.4	27.5	22	364	200	100	0.8	16	1.1	140	4.0	105
	A 426	13.9	41.8	136	0.5	0.7	67.4	24.2	0.9	31.4	33	414	182	83	1.0	14	1.1	140	4.9	104
32	B 580	18.5	5.7	147	0	0	96	2	2	12.9	46	352	82	42	3.0	73	5.6	132	4.1	92
	A 493	15.2		140	0	0	97	3	0	6.5	45	260	89	69	2.7	113	8.6	128	3.6	86
33	B 305	7.9	23.0	127	0	0	92	5	3	20.2	67	200	453	263	0.7	32	0.8	141	4.6	103
	A 343	8.5	25.8	65	0	0	65	34	1	39.9	20	72	172	88	0.4	19	0.8	137	4.8	99
34	B 494	14.8	43	268	0	0	98	2	0	36.0	4	130	56	23	0.4	11	0.7	145	3.9	97
	A 423	12.5	37.4	91	0	0	77	20	3	28.4	12	136	57	25	0.4	8	0.6	145	4.1	95

B: before A: after

症に伴う肺炎、汎細気管支炎より検出された*P. aeruginosa*は本剤投与によっても除菌されず、*P. aeruginosa*の除菌率は25.0%にとどまった。

5) 安全性

自覚症状の副作用はなかった。臨床検査値の異常変動は肝機能(GOT, GPT等)の上昇が4例、好酸球の軽度上昇(2.9→9.7%)が1例に認められたが投与中止後正常に復している。

Ⅲ. 考 察

最近の感染症に対してはβ-ラクタム剤が主流として使用されており、特にセフェム系抗生物質の開発は目覚ましく、抗菌活性が増強されてきたが、グラム陽性菌に対する抗菌力は十分とは言いがたく、これがMRSA感染症の一因とされている⁴⁻⁷⁾。カルバペネム系抗生物質は、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対してもペニシリン系抗生物質、第一世代、第二世代セフェム系抗生物質よりも抗菌力は強化されており²⁾、特に重症感染症に対し常用されているが、開発

当初、そのヒト腎DHP-Iによって分解されやすく尿中への排泄率が低く腎毒性が強く現れることからDHP-I阻害剤⁹⁾あるいは、腎毒性低減剤⁹⁾を配合されて臨床の場に供されてきた。MEPMはこれらのDHP-I阻害剤あるいは、腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能となった初めてのカルバペネム系抗生物質である。

MEPMの抗菌力はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的とされ、特に緑膿菌等ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すといわれ、マウス、モルモットを用いた実験の気道感染症において、*in vitro*同様の優れた治療効果が報告されている¹⁰⁾。我々の行った基礎的検討でも同様の結果を得たので、主として中等症ないし重症の呼吸器感染症を対象にその有用性の検討を行った。

臨床効果は、軽症71.4%(5/7)、中等症88.9%(16/18)、重症71.4%(5/7)、であり期待通りの結果

Table 4. Clinical results of meropenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy* rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pyothorax	1				1	0.0
Pneumonia	22	6	14	1	1	90.9
Bronchitis	5		3	1	1	60.0
Exacerbation	4	2	1	1		75.0
Total	32	8	18	3	3	81.3

* (Excellent + Good)/No. of cases

Table 5. Bacteriological response of meropenem therapy classified by isolated organism

Organisms	No. of strains	Bacteriological response			Eradication rate (%)*
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1	1			100.0
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1	1		50.0
<i>S. pneumoniae</i>	6	6			100.0
<i>E. faecalis</i>	1	1			100.0
<i>E. coli</i>	1		1		0.0
<i>C. freundii</i>	1	1			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			100.0
<i>K. oxytoca</i>	2	2			100.0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	3		25.0
<i>E. aerogenes</i>	1		1		0.0
<i>H. influenzae</i>	3	3			100.0
Total	25	19	6		76.0

* Eradicated strains/(No. of strains)

Table 6. Clinical results of meropenem treatment classified by severity

Severity	No. of cases	Clinical effect				Efficacy* rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	7	2	3	1	1	71.4
Moderate	18	5	11	1	1	88.9
Severe	7	1	4	1	1	71.4
Total	32	8	18	3	3	81.3

* (Excellent + Good)/No. of cases

であった(Table 6)。

本剤が無効であった3例のうち、慢性気管支炎の急性増悪1例は、65歳男性、基礎疾患に陳旧性肺結核と肺気腫があり前投薬のofloxacin(OFLX)(600mg/日×7日)が無効であり、本剤を500mg×2/日×7日投与したが無効であった。

肺炎の1例は、69歳男性、基礎疾患・合併症はなく前投薬もなかった。本剤投与の5日前より乾性咳嗽出現しており、39℃台の発熱があり喀痰は採取不能であり、本剤を500mg×2/日×4日投与し、CRPは17.0→3.6、ESRは114→74と減少したが39℃台の発熱が持続したため、無効と判断した。マイコプラズマ抗体は陰性、クラミジア抗体は測定しなかった。本剤中止後、OFLXを600mg/日×16日間投与し、有効であった。

膿胸の1例は、59歳男性、肺*M. avium* complex症を合併しており、OFLX(600mg/日)とGM(40mg/日)が8日間投与されたが無効であり、本剤を1,000mg/日×13日投与したが、無効であった。本症例は、胸水より、*P. aeruginosa*が検出されMICは6.25μg/mlであった。貧血状態(RBC 309万/mm³, Hb 8.9g/dl, HT 28.4%)で全身状態は重篤であり、本剤中止後、PIPC 4g/日×14日間投与したが、やはり無効であった。

やや有効であった3例のうち、急性気管支炎の1例は、82歳女性、脳梗塞発症後に発現したものである。本剤を500mg×2/日×14日間投与したが、CRP 0.29→<0.25、ESR 57→15と軽度の改善にとどまったため、やや有効と判断した。

肺炎の1例は、74歳男性、胸膜炎を併発しており本剤を、500mg×2/日×7日間投与し、喀痰より検出された*S. aureus*は消失したが、CRPは、1.90→0.84、ESRは90→64と軽度の改善にとどまったため、やや有効とした。

びまん性汎細気管支炎の急性増悪の1例は、48歳男性、erythromycin 400mg/日、およびOFLX 600mg/日が投与されていたが無効であり、喀痰より、*P.*

*aeruginosa*が検出されていた。呼吸困難とチアノーゼ、ラ音が悪化し、PaO₂ 31 toorであり、本剤を、1,000mg×2/日×6日間投与したが、CRP 3.23→1.50、ESR 35→102、チアノーゼ改善、ラ音不変、呼吸困難軽度改善であったため、やや有効と判断した。本剤中止後、SBT/CPZ 4,000mg/日×22日間投与したが、やや有効にとどまった。

一方、本剤で著効を示した症例は、中等症以上の重症な症例でも、24.0%(6/25)あり(Table 5)本剤の有用性を示していると考ええる。

以上の結果より、本剤は、中等症ないし重症の呼吸器感染症に対しても有用性が期待される薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 住田能弘, 納田浩司, 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
- 2) 住田能弘, 多田央子, 納田浩司, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの抗菌作用機作. *Chemotherapy* 40 (S-1): 90~102, 1992
- 3) 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
- 4) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 1986, 87年に東北地方で検出された黄色ブドウ球菌, 特にMRSAの分離頻度, 薬剤感受性, PCase活性. *化学療法の領域* 4: 1591~1599, 1988
- 5) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~840, 1983
- 6) 山田好則, 石引久彌, 相川直樹, 奥沢星二郎: 特集MRSA感染者の基礎と臨床 外科感染

- 症。臨床と微生物 15: 183~189, 1988
- 7) 宍戸晴美, 高橋 淳, 永竹 毅, 松本慶蔵: MRSAの臨床。化学療法の領域 6: 1177~1189, 1990
- 8) 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。MK-0787/MK-0791, 1984
- 9) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム。CS-976, 1990
- 10) 谷尾知治, 佐々木土貴子, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemのモルモットにおける実験的呼吸器感染症および腎内感染症に対する治療効果について。Chemotherapy 40 (S-1): 108~113, 1992

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM

Hidetoshi Nakamura¹⁾, Toshio Fukui and Masataka Katsu
 Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital,
 2-7-4 Shimotakatsu, Tsuchiura-shi Ibaraki-ken, 300, Japan

¹⁾Present affiliation: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

Katsutaka Torikai and Masakuni Tomii
 Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

Ken Kawai
 Department of Internal Medicine, Keio University

Bacteriological and clinical studies with meropenem (MEPM), a new injectable carbapenem antibiotic, were carried out and the following results were obtained.

The MICs of MEPM for 537 clinical isolates of 21 species were compared with those of the other antibiotics: cefuzonam (CZON), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), piperacillin (PIPC), aztreonam and cefsulodin. Among gram-positive cocci, the MIC₉₀ of MEPM was less than that of IPM/CS, but superior to those of CZON, LMOX, CAZ, PIPC and SBT/CPZ against *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*. Against gram-negative bacilli, MEPM was most effective, including *Pseudomonas aeruginosa* (P. a.), CAZ^r P. a., CPZ^r P. a., PIPC^r P. a., GM^r P. a., and IPM/CS^r P. a.

MEPM was administered to 34 patients with respiratory tract infections (pneumonia 24, pyotholax 1, bronchitis 5, exacerbation of chronic respiratory tract infection 4) by intravenous drip infusion at a dose of 0.5~2.0 g/day. The duration of treatment ranged 4 from to 22 days. Clinical response was excellent in 8, good in 18, fair in 3 and poor in 3 an overall efficacy rate of 81.3% excluding one case each of 2 (interstitial pneumonia and legionella pneumonia). No side effects were observed. As abnormal laboratory findings, slight elevation in eosinophil count was observed in one case, and abnormality of liver function was observed in 4 cases, respectively.