

## カルバペネム薬Meropenemの基礎的・臨床的検討

戸塚恭一・菊池 賢・柴田雄介・清水喜八郎

東京女子医科大学内科・臨床中央検査部\*

木野博至

三井記念病院内科

カルバペネム薬meropenem(MEPM)の基礎的・臨床的検討を行った。*Klebsiella pneumoniae* BKに対してMEPMを1時間接触させた場合の*in vitro*のpostantibiotic effect (PAE)は2MICでは1時間, 4MICでは1.2時間であった。Imipenem(IPM)では2MICで0.7時間, 4MICでは1.2時間であった。*K. pneumoniae* BKに対するMEPM, MEPM/cilastatin(CS), IPM, IPM/CSの*in vivo*のeffective regrowth time(ERT)はそれぞれ5.1時間, 9.5時間, 2.7時間, 5.3時間であった。*Pseudomonas aeruginosa* ATCC94966に対するMEPM, IPMのERTは11.7時間, 10.7時間であった。

肺炎4例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪1例の計6例の呼吸器感染症についてMEPMの臨床的検討を行った。分離菌は*Streptococcus pneumoniae* 1例, *Streptococcus sanguis* 1例, *P. aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Xanthomonas maltophilia*の複数菌分離1例であった。臨床効果は著効1例, 有効5例であった。副作用・臨床検査値の異常は認められなかった。

**Key words** : MEPM, PAE, ERT

Meropenem(MEPM)は住友製薬によって新たに開発されたカルバペネム系薬である。従来のカルバペネム系薬はヒトのdehydropeptidase-I(DHP-I)に対して不安定であることや腎毒性が認められることからcilastatin(CS)<sup>1)</sup>やアミノ酸<sup>2)</sup>との配合剤として投与される。本剤はDHP-Iに対する安定性と腎毒性が少ないことから単剤投与が可能であるとされる<sup>3)</sup>。また他のカルバペネム系薬と同様に*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して既存のβ-ラクタム薬と比較して優れているとされている<sup>4)</sup>。

一般的にβ-ラクタム薬ではグラム陰性菌に対してpostantibiotic effect(PAE)を示さないことから有効濃度を維持できる投与法が勧められている<sup>2)</sup>。カルバペネム系薬では一部のグラム陰性菌に対してPAEを示すことが知られているがその意義については未だ明らかではない。今回MEPMの基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

## I. 材料および方法

### 1) 使用薬剤

MEPMは住友製薬よりimipenem(IPM)およびCSは万有製薬より分与された。

### 2) MICの測定

感受性測定用Mueller Hinton broth(日水製薬)を使用した微量液体希釈法にて測定した。

### 3) *In vitro*のPAE

*Klebsiella pneumoniae* BK株を使用してMEPM, IPMの2MIC, 4MICを37℃ 1時間接触させ, メンブランフィルター(0.23μm)にて薬剤を除去した後, 振とう培養し生菌数を1, 2, 3, 4時間後に測定した。薬剤除去後の増殖が1 log増殖する時間からコントロールが1 log増殖する時間を差し引いた値をPAEとした。

### 4) マウス大腿感染モデルでの検討

雌ICRマウス(24~28g)を使用した大腿感染モデルにて検討した。感染前4日, 1日にcyclophosphamideをそれぞれ150mg/kg, 100mg/kgを腹腔内投与して白血球数を減少させた。約10<sup>6</sup>CFUの対数増殖期の*K. pneumoniae* BKを両大腿に接種して2時間後に50mg/kg(CSの場合も50mg/kg)のMEPM, MEPM/CS, IPM, IPM/CSを背部皮下に投与した。経時的に両大腿を除去してホモジェネートを作製し, 寒天平板上にて培養して生菌数を測定した。薬剤投与直前の生菌数に回復するまでの時間をeffective regrowth time(ERT)とした。

\*〒162 東京都新宿区河田町8-1

また *P. aeruginosa* ATCC94966 についても MEPM, IPM について同様に検討した。

#### 5) 臨床的検討

平成元年5月より平成2年12月まで当施設に入院した患者で本治療への参加の同意が得られた6名について検討した。MEPM 250mgまたは500mgを生理食塩液または5%ブドウ糖液100mlに溶解し、1日2回約60分で点滴静注した。臨床効果は臨床症状、胸部レントゲン写真(胸部XP)、臨床検査値の改善をもとに著効、有効、やや有効、無効と判定した。

## Ⅱ. 成 績

### 1) *In vitro*のPAE

*K. pneumoniae* BK に対する MEPM, IPM の MIC はそれぞれ  $0.05 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* BK に対する MEPM の PAE は 2MIC, 4MIC で 1 時間接触させた場合でそれぞれ 1 時間, 1.2 時間であった。IPM では 0.7 時間, 1.2 時間であった (Fig. 1)。

### 2) マウス大腿感染モデルでの検討

*K. pneumoniae* BK に対して MEPM, MEPM/CS, IPM, IPM/CS を  $50 \text{ mg/kg}$  投与した場合の生菌数の変化を Fig.

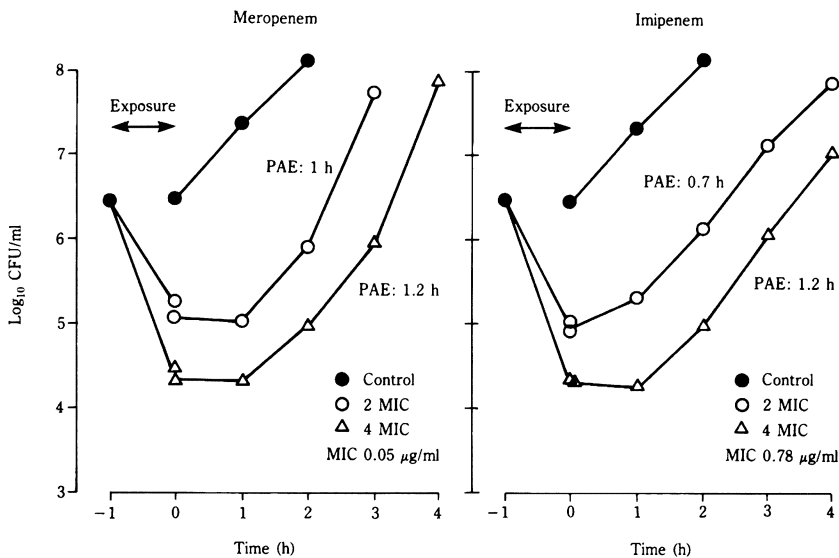


Fig. 1. *In vitro* postantibiotic effect against *Klebsiella pneumoniae* BK.

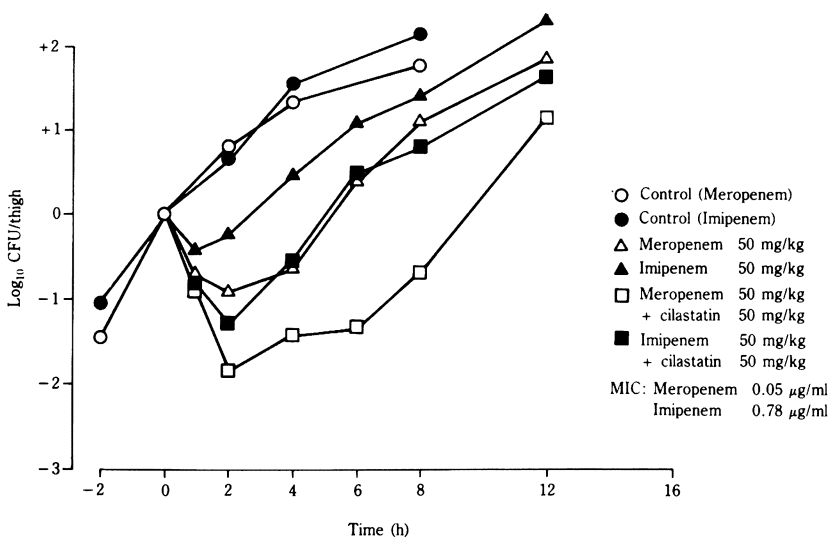


Fig. 2. Antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae* BK in neutropenic mice.

2に示す。最大殺菌値( $\Delta \log_{10}/\text{thigh}$ )はそれぞれ-0.8, -1.84, -0.42, -1.26であった。ERTはそれぞれ5.1時間, 9.5時間, 2.7時間, 5.3時間であった(Table 1)。 *P. aeruginosa* ATCC94966に対するMEPM, IPMの最大殺菌値( $\Delta \log_{10}/\text{thigh}$ )は-1.86, -1.79であった。ERTはMEPMが11.7時間, IPMが10.7時間であった(Fig. 3, Table 2)。

3) 臨床的検討

肺炎4例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪1例の計6例の呼吸器感染症にMEPMを投与した。年齢は60歳から96歳(平均75.7歳)で男性3名女性3名であった。投与期間は3日間から13日間で1日投与量は500mg×2が5例, 250mg×2が1例であった。分離菌は *Streptococcus pneumoniae* が1例, *Streptococcus sanguis* が1例, *P. aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Xanthomonas maltophilia* の複数菌分離が1例であった。臨床効果は全例が有効以上であった(Table 3)。

Table 1. Antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae* BK in neutropenic mice

| Drug                 | Maximam kill<br>( $\Delta \log_{10}$ CFU/thigh) | ERT<br>(h) |
|----------------------|-------------------------------------------------|------------|
| Meropenem            | -0.80                                           | 5.1        |
| Meropenem/cilastatin | -1.84                                           | 9.5        |
| Imipenem             | -0.42                                           | 2.7        |
| Imipenem/cilastatin  | -1.26                                           | 5.3        |

ERT: effective regrowth time

副作用は認めず, 本剤投与に起因した臨床検査値の異常は認められなかった(Table 4)。以下症例について示す。

症例1は60歳の女性で肝腺癌を基礎疾患として有しており, 肺および頸部・縦隔・後腹膜リンパ節転移を認めていた。抗腫瘍化学療法を受けて退院後約1週間に発熱および黄色痰, 咳嗽, 背部痛の増強にて入院となり肺炎と診断し本剤投与となった。38.6℃の発熱, 膿粘性喀痰, 胸部ラ音が認められ, 喀痰から *S. san-* *guis* が分離された。

本剤500mgを1日2回5日間点滴静注した結果2日目に解熱し, 5日目には各臨床症状の改善と胸部XP, CRPの改善(10.3mg/dlが2.7mg/dl)を認めたため有効とした。

症例2は82歳の男性で陳旧性肺結核, 肺気腫, 巨大ブラによる慢性呼吸不全があり約1年前より在宅酸素療法を施行していた。また胃早期癌のレーザー療法を受けている。38.5℃の発熱と呼吸困難が出現し入院と

Table 2. Antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 94966 in neutropenic mice

| Drug      | Maximam kill<br>( $\Delta \log_{10}$ CFU/thigh) | ERT<br>(h) |
|-----------|-------------------------------------------------|------------|
| Meropenem | -1.86                                           | 11.7       |
| Imipenem  | -1.79                                           | 10.7       |

ERT: effective regrowth time

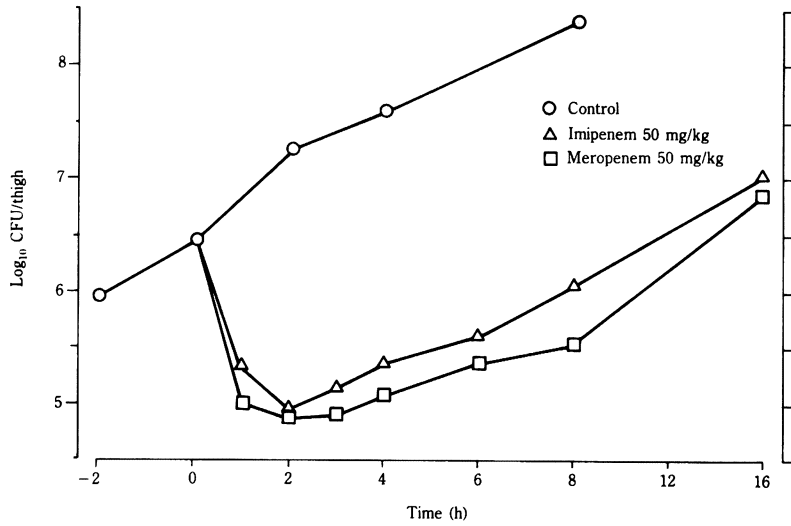


Fig. 3. Antibacterial activity of meropenem and imipenem against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 94966 in neutropenic mice.

なった。咳嗽、膿粘性喀痰を認め、胸部XPより肺炎と診断し、ceftriaxonおよびisepamicinを2日間投与したが改善を認めないため本剤投与となった。

傾向を認め、咳嗽、喀痰、呼吸困難、脱水症状の改善が認められたので有効とした。喀痰分離菌は正常菌叢であった。

本剤500mgを1日2回4日間点滴静注した結果、解熱

症例3は69歳女性で基礎疾患および合併症は認めて

Table 3. Clinical results of meropenem therapy

| Case no. | Age Sex | Diagnosis (Underlying disease)                                      | Dose (mg × time × day) | Isolated organism |                                                                                              | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | CRP (mg/ml) | Bacteriological effect | Clinical effect | Side-effects |
|----------|---------|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|------------------------|-----------------|--------------|
| 1        | 60 F    | Pneumonia<br>(Lung metastasis of hepatic adenocarcinoma)            | 500 × 2 × 5            | B                 | <i>S. sanguis</i>                                                                            | 4500                    | 10.3        | Unknown                | Good            | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | —*                                                                                           | 3800                    | 2.7         |                        |                 |              |
| 2        | 82 M    | Pneumonia<br>Old Tbc<br>(Pulmonary emphysema)                       | 500 × 2 × 4            | B                 | NF                                                                                           | 11400                   | 7.5         | Unknown                | Good            | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | NF                                                                                           | 7100                    | 3.1         |                        |                 |              |
| 3        | 69 F    | Pneumonia                                                           | 250 × 2 × 13           | B                 | <i>S. pneumoniae</i>                                                                         | 5400                    | 6.0         | Eradicated             | Good            | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | —                                                                                            | 4000                    | 0.1         |                        |                 |              |
| 4        | 75 F    | Pneumonia                                                           | 500 × 2 × 7            | B                 | NF                                                                                           | 5700                    | 6.4         | Unknown                | Good            | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | —                                                                                            | 5200                    | 0.2         |                        |                 |              |
| 5        | 96 M    | Acute bronchitis                                                    | 500 × 2 × 7            | B                 | —                                                                                            | 5200                    | 5+          | Unknown                | Good            | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | —                                                                                            | 5500                    | 4+          |                        |                 |              |
| 6        | 72 M    | Acute bronchitis<br>(Respiratory insufficiency)<br>Bronchial asthma | 500 × 2 × 3            | B                 | <i>K. oxytoca</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>A. xylosoxidans</i><br><i>X. maltophilia</i> | 11500                   | 5+          | Partially eradicated   | Excellent       | (—)          |
|          |         |                                                                     |                        | A                 | <i>P. aeruginosa</i>                                                                         | 9800                    | —           |                        |                 |              |

Tbc: tuberculosis  
—\*: not tested    NF: normal flora  
B: before    A: after

Table 4. Laboratory findings before and after treatment

| Case No. | Age (y) Sex |   | RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Eosino. (%) | Platelets (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | GOT (U/l) | GPT (U/l) | ALP (KA IU) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|-------------|---|-------------------------------------------|-----------|--------|-------------|-------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------|--------------|
| 1        | 60 F        | B | 238                                       | 8.0       | 24.2   | 0.5         | 18.0                                            | 33        | 20        | 235         | 13          | 1.0          |
|          |             | A | 235                                       | 7.8       | 23.5   | 3           | 24.4                                            | 37        | 22        | 251         | 10          | 0.8          |
| 2        | 82 M        | B | 416                                       | 13.5      | 41.6   | 0           | 18.0                                            | 28        | 15        | 230         | 13          | 0.5          |
|          |             | A | 390                                       | 12.2      | 37.7   | 0           | 20.2                                            | 23        | 16        | 208         | 16          | 0.5          |
| 3        | 69 F        | B | 429                                       | 11.6      | 36.3   | —           | 27.8                                            | 38        | —         | —           | 9           | 0.7          |
|          |             | A | 439                                       | 11.3      | 37.5   | 1           | 37.7                                            | 24        | 15        | 275         | 14          | 0.6          |
| 4        | 75 F        | B | 425                                       | 12.8      | 39.1   | 1.5         | 28.9                                            | 35        | 11        | 292         | 23          | 1.0          |
|          |             | A | 430                                       | 13.3      | 40.5   | 0           | 33.1                                            | 37        | 13        | 305         | 19          | 1.0          |
| 5        | 96 M        | B | 430                                       | 10.6      | 35.3   | —           | 24.3                                            | 19        | 9         | 308         | 13          | 0.8          |
|          |             | A | 417                                       | 9.4       | 31.8   | —           | 29.0                                            | 19        | 12        | 277         | 6           | 0.6          |
| 6        | 72 M        | B | 451                                       | 13.4      | 41.6   | —           | 19.8                                            | 20        | 31        | 313         | 19          | 0.7          |
|          |             | A | 408                                       | 11.8      | 38.0   | —           | 38.6                                            | 27        | 33        | 404         | 19          | 0.9          |

B: before    A: after

いなかった。39℃の発熱、咳嗽にて来院した。胸部XPにより肺炎と診断して、本剤投与となった。喀痰より*S. pneumoniae*が分離された。本剤250mgを1日2回13日間点滴静注したところ、投与4日目には解熱、咳嗽、喀痰量の減少が認められ、11日目には全ての臨床症状が改善した。6日目の喀痰培養では*S. pneumoniae*は消失し、8日目には胸部XPも正常化し、白血球数は増加していなかったがCRPは6.0mg/dlから0.1mg/dlと改善したことから有効と判定した。

症例4は75歳女性で約1年半前より右中葉肺炎、胸膜炎を繰り返しているいわゆる中葉症候群と考えられた。咳嗽、38℃の発熱が持続したために来院し、入院となった。胸部XPにて右中葉に陰影を認めたため肺炎と診断し本剤500mgを1日2回7日間投与したところ解熱、咳嗽、喀痰量の減少を認め、胸部XPの改善、CRPの陰性化が認められたため有効とした。

症例5は96歳の男性で10年来の慢性気管支炎を有する患者で肺炎を繰り返していた。骨折にて入院中に37.6℃の発熱、咳嗽、膿粘性痰の増加を来し、CRP5+を認めたため急性増悪と診断し、本剤投与となった。本剤500mgを7日間投与したところ解熱し、咳嗽や膿粘性痰の減少などの臨床症状の改善を認めたため有効とした。

症例6は72歳の男性で気管支喘息を有していた。椎骨動脈瘤切除術後の左片麻痺と脳神経麻痺に伴う呼吸不全のため一時人工呼吸器を使用し、離脱後は気管切開部より酸素吸入を行っていた。人工呼吸器離脱後約2週間目に38.6℃の発熱と喀痰量の増加を認めた。胸部XPには陰影を認めず白血球数11500/mm<sup>3</sup>、CRP 12.0mg/dlを認めたため急性気管支炎と診断した。本剤500mgを1日2回3日間投与したところ速やかに解熱、喀痰量の低下を示し、白血球数は9500/mm<sup>3</sup>、CRPも0.1mg/dlと速やかに改善したため臨床効果は著効とした。しかし喀痰からは*P. aeruginosa*、*K. oxytoca*、*A. xylosoxidans*および*X. maltophilia*の複数菌が分離され、治療後も*P. aeruginosa*の菌量は減少したが存続したため細菌学的効果は部分消失とした。

### Ⅲ. 考 案

MEPMの臨床的検討は1例を除いて基礎疾患を有した患者に投与したが比較的短時間で効果が示され全例有効以上の成績が得られた。副作用および臨床検査値も異常を認めず臨床的有用性が示唆された。

本検討ではMEPMの250mgまたは500mgが1日2回投与されたが、抗菌薬の投与間隔の設定に薬剤の体内動態とともにPAEが重要とされる<sup>6)</sup>。多くのβ-ラクタム薬はグラム陽性菌に対してPAEを示すが、陰性菌に

対してはPAEを示さない<sup>7)</sup>。しかしカルバペネム系薬のIPMでは一部の菌に対してPAEを示すことが報告されている<sup>8)</sup>。MEPMにおいてもすでに*P. aeruginosa*、*Escherichia coli*などに対して0.8時間から2時間のPAEを示すことが報告されている。今回検討した*K. pneumoniae*に対するPAEは1.2時間までIPMとほぼ同等の値であった。

マウスの*K. pneumoniae* BK株感染症に対してMEPMはIPMに比較して強い殺菌作用を示したが、MICの違いによる可能性が考えられた。いずれにおいてもCSを加えることによりその殺菌作用の増強が認められた。今回MEPMの血中濃度を測定しなかったため*in vivo*のPAEとしては求めなかったがCSを加えた場合いずれにおいても3から4時間のPAEが推定され、他のβ-ラクタム薬に比べて長い傾向があり、投与回数を少なくする事が可能と考えられた。

カルバペネム系薬は生体内においてもDHP-Iに対して不安定であるがMEPMはヒトDHP-Iに対して比較的安定であるとされている<sup>3)</sup>。今回のマウスにおける検討ではMEPMもIPMもCSを加えることにより作用の増強が認められたことよりマウスのDHP-Iに対してはいずれでも不安定である可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) 臼居敏二, 久野博司, 来原兄忠, 小林速雄: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の安全性に関する研究(第5報)。Chemotherapy 39: 217~226, 1985
- 2) 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I。CS-976, 岐阜, 1990
- 3) 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
- 4) Jones R N, Barry A L, Thornsberry C: *In vitro* study of meropenem. J Antimicrob Chemother 24 (Suppl A): 9~29, 1989
- 5) Vogelmann B, Gudmundson S, Turnidge J, Leggett J, Craig W A: *In vivo* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis 157: 287~298, 1988
- 6) Kunin C M: Dosage schedule of antimicrobial agents: a historical review. Rev Infect Dis 3: 4~11, 1981
- 7) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAE。感染症 19: 283~288, 1989
- 8) Bustamante C I, Drusano G L, Tatem B A and

Standiford H C: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob

Agent Chemother 26: 678~682, 1984

## BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF A CARBAPENEM, MEROPENEM

Kyoichi Totsuka, Ken Kikuchi, Yusuke Shibata and Kihachiro Simizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Hiroshi Kino

Department of Internal Medicine, Mitsui Memorial Hospital

We conducted basic and clinical evaluation of the carbapenem meropenem (MEPM). The *in vitro* postantibiotic effect (PAE) of MEPM against *Klebsiella pneumoniae* BK was 1.0 h and 1.2 h at 2 MIC and 4 MIC, respectively. That of imipenem (IPM) was 0.7 h and 1.2 h at 2 MIC and 4 MIC, respectively. The *in vivo* effective regrowth times (ERT) of MEPM, MEPM/cilastatin (CS), IPM and IPM/CS against *K. pneumoniae* BK were 5.1, 9.5, 2.7 and 5.3 h, respectively. The ERT of MEPM and IPM against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 94966 were 11.7 and 10.7 h, respectively.

MEPM was clinically evaluated in 6 patients: 4 with pneumonia, 1 with acute bronchitis and 1 with chronic respiratory tract infection. The isolated organisms were *Streptococcus pneumoniae* in one case, *Streptococcus sanguis* in one case and mixed infection of *P. aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Alcaligenes xylosoxydans* and *Xanthomonas maltophilia* in one case.

The clinical efficacy was excellent in 1 case and good in 5 cases. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.