

新しいカルバペネム系抗菌薬Meropenemに関する基礎的・臨床的研究

稲松孝思・深山牧子・増田義重
東京都老人医療センター感染症科*

佐野靖之・宮本康文・荒井康男・松崎 剛
同愛記念病院アレルギー呼吸器科

鳥田 馨・後藤 元・後藤美江子
東京大学医科学研究所感染免疫内科

新しいカルバペネム系抗生剤meropenemの各種細菌感染症36例に対する臨床効果, 安全性について検討した。臨床効果は呼吸器感染症27例中著効7例, 有効16例, やや有効3例, 無効1例, 尿路感染症2例有効, 胆道感染症1例有効で有効率は86.7%であった。自他覚的副作用は不穏・幻覚が1例にみられた。検査値異常変動としてはGPTの軽度上昇が1例, 好中球の減少が1例に見られた。経過中, 尿中ウロビリノーゲンの異常高値が見られたが, *in vitro*の検討ではこの反応はimipenem/cilastatinよりも軽度であり, urobilinogen高値は尿保存中の着色による検査上の偽陽性と判明した。

Key words : Meropenem, 細菌感染症, 尿中ウロビリノーゲン, 尿の着色

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生剤である¹⁾。感染症36例に対する臨床効果, 安全性について検討した。また, その過程でウロビリノーゲン試験の陽性化が観察されたため, この点に関して若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 対象・方法

1. 感染症に対する臨床効果と副作用

平成元年8月から平成2年11月までに入院し, 治験参加の同意が得られた36例につき本剤の臨床効果, 副作用, 臨床検査値異常の有無について検討した。対象感染症の内訳は呼吸器感染症33例, 尿路感染症2例, 胆道感染症1例である。効果判定は従来からの我々の効果判定基準²⁾に従い著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で評価した。

2. 尿中ウロビリノーゲンの検討

臨床例の尿中ウロビリノーゲン測定はユリフレット7A(京都第一化学)により半定量的に行った。本法はアゾカップリング法によるもので, 専用の吸光度計によりウロビリノーゲン量を定量できる。また, 本剤投与4例およびimipenem/cilastatin (IPM/CS)投与5例の薬剤投与2時間後に採尿し, -80℃に凍結保存した。凍結融解後, 室温に0, 4, 24時間放置し, アゾカッ

プリング法(ウロペーパーU-3, 栄研)およびEhrlichのアルデヒド法(N-マルティステイクスSG(マイルス・三共))によりウロビリノーゲンの測定をした³⁾。なお, 本検討は三共総合研究所にて行った。

II. 成績

1. 感染症に対する臨床効果と副作用

本剤投与症例の一覧をTable 1に示した。臨床効果は気管支肺炎14例中著効5例, 有効7例, やや有効1例, 無効1例, 気管支拡張症3例中著効1例, 有効2例, 気管支炎6例中著効1例, 有効4例, やや有効1例, 肺気腫+感染2例中有効2例, 肺癌+感染2例中有効1例, やや有効1例, 慢性膀胱炎1例有効, 腎盂腎炎1例有効, 胆道感染症1例有効で有効率は86.7%であった。なお, マイコプラズマ肺炎の症例4, 間質性肺炎の症例7, 肺結核症例8, 18, 23, G-CSFを併用している症例17は臨床効果判定から除外した。自他覚的副作用は36症例について検討し, 不穏・幻覚が1例にみられた。本例は76歳の男性で診断名は肺気腫を伴う感染症であり, 平成2年9月5日より肺感染症を惹起したため入院した。平成2年10月21日本剤0.5g 1日3回投与していたが, 10月27日より落ち着きがなくなり, 不穏行動が現れ, 急速に悪化し, 夜も眠らなくなり, 幻覚が出現した。10月29日本剤を中止したところ, うす紙

*〒173 東京都板橋区柴町35-2

Table 1-1. Clinical results of meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology		Dosage (g × times × days)	CRP BA	ESR BA	Clinical efficacy	Adverse reactions
				Before	After					
1	95	F	Pneumonia	<i>H. parainfluenzae</i>	NF	1.0 × 2 × 15	6+	102	Excellent	—
				—			25			
2	26	F	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	0.5 × 2 × 4	2+	NT	Good	—
				—			NT			
3	24	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	0.5 × 2 × 9	3+	25	Good	S-GPT↑ (19→73)
				—			8			
4	17	M	Pneumonia (Mycoplasma)	NF	NF	0.5 × 3 × 14	3+	102	Unknown	—
				—			25			
5	65	M	Pneumonia (Pulmonary emphysema, Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i>	NF	1.0 × 2 × 22	6+	24	Excellent	—
				—			2			
6	74	M	Pneumonia (Pulmonary emphysema, Bronchial asthma)	<i>P. aeruginosa</i>	—	1.0 × 2 × 7	6+	43	Good	—
				—			22			
7	78	M	Interstitial pneumonia	—	—	0.5 × 2 × 11	+	51	Unknown	—
				—			27			
8	74	F	Pulmonary tuberculosis	NF	Gaffky III	0.5 × 2 × 14	6+	58	Unknown	—
				—			24			
9	59	F	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	0.5 × 2 × 19	3+	114	Excellent	—
				—			28			
10	59	F	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	1.0 × 2 × 14	5+	72	Excellent	—
				—			25			
11	83	F	Pneumonia (Chronic bronchitis, Pulmonary fibrosis)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> MRSA	0.25 × 2 × 6	2+	NT	Poor	—
				—			NT			
12	75	F	Pneumonia (Parkinson disease)	MRSA	MRSA	0.25 × 2 × 12	4+	62	Good	—
				—			83			
13	78	M	Pneumonia (Old pulmonary tuberculosis, Pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i>	—	0.25 × 2 × 14	6+	94	Excellent	Urobilinogen (+ → ±)
				—			83			
14	94	F	Pneumonia	NF	—	0.25 × 2 × 10	6+	91	Good	WBC ↓ (9000→3000)
				—			50			
15	54	F	Pneumonia (Right middle lobe syndrome)	—	NF	0.5 × 2 × 18	6+	109	Good	—
				—			NT			
16	96	M	Pneumonia (Alzheimer's disease)	—	—	0.25 × 2 × 4 (DIV) + 0.25 × 2 × 9 (IV)	6+	NT	Good	Neutropenia (63%→27%)
				—			77			
17	81	M	Pneumonia (Old cerebral infarction)	NF	NF	0.25 × 2 × 18	6+	74	Unknown	—
				—			48			
18	19	M	Pulmonary tuberculosis	—	Gaffky IV	1.0 × 2 × 5	3+	18	Unknown	—
				—			25			
19	79	M	Atypical mycobacteriosis + pneumonia	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1.0 × 2 × 8	3+	76	Fair	—
				—			78			

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* NF: normal flora

を剥ぐ如く改善し、11月1日にほぼ正常に回復したので、本剤との因果関係が疑われた。経過中テオフィリン、ファモチジンの併用が行われていたが、この試験前にテオフィリンの血中レベルが35.4 μ g/mlまで上昇した。

検査値異常変動としてはGPTの軽度上昇が1例、好

中球の減少が1例に見られたが、いずれも臨床症状は伴わず、中止後すみやかに正常化した。症例13で尿中ウロビリノーゲンが異常高値を示した(Table 2)。

2. 尿室温放置時のウロビリノーゲン測定値

MEPMおよびIPM/CS投与2時間後に採取した患者尿を、採取直後に-80 $^{\circ}$ Cに凍結保存した。融解直後、4

Table 1-2. Clinical results of meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology		Dosage (g \times times \times days)	CRP BA	ESR BA	Clinical efficacy	Adverse reactions
				Before	After					
20	62	F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	NF	1.0 \times 2 \times 10	3+	27	Good	—
							1+	21		
21	72	F	Bronchiectasis	<i>S. liquefaciens</i>	<i>X. maltophillicia</i>	0.5 \times 2 \times 14	6+	129	Excellent	—
							\pm	18		
22	42	F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	NF	0.5 \times 2 \times 17	6+	132	Good	—
							+	84		
23	53	F	Pulmonary tuberculosis (DM, Bronchial asthma)	NF	Gaffky III	1.0 \times 2 \times 6	4+	NT	Unknown	—
							3+	NT		
24	74	F	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema, Bronchial asthma)	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	1.0 \times 2 \times 13	6+	83	Good	—
							\pm	73		
25	54	F	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis)	NF	NF	0.5 \times 2 \times 13	+	14	Good	—
							\pm	15		
26	84	F	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 \times 3 \times 3	3+	NT	Fair	—
						1.0 \times 3 \times 12	2+	NT		
27	56	F	Acute bronchitis (Bronchial asthma, DM)	NF	NF	0.5 \times 2 \times 15	+	32	Good	—
							—	7		
28	70	F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	NF	NF	0.5 \times 2 \times 7	5+	25	Excellent	—
							—	10		
29	26	F	Acute bronchitis	<i>S. hominis</i>	NF	0.5 \times 2 \times 11	4+	61	Good	—
							—	9		
30	76	M	Pulmonary emphysema + infection	NF	NF	0.5 \times 2 \times 14	2+	55	Good	—
							—	35		
31	76	M	Pulmonary emphysema + infection	<i>E. faecium</i>	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 \times 3 \times 9	+	NT	Good	Unrest Hallucination
							<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	\pm		
32	74	M	Pulmonary carcinoma + infection	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1.0 \times 2 \times 7	4+	86	Fair	—
							4+	37		
33	61	M	Pulmonary carcinoma + infection	NT	NF	0.5 \times 2 \times 9	3+	65	Good	—
							5+	45		
34	77	M	Chronic cystitis (BPH)	<i>P. aeruginosa</i>	NF	0.25 \times 2 \times 12	\pm	NT	Good	—
							+	29		
35	64	F	Acute pyelonephritis (DM)	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 \times 2 \times 10	5+	NT	Good	—
							+	NT		
36	57	F	Biliary tract infection (Liver cirrhosis)	NT	NT	0.5 \times 2 \times 19	6+	80	Good	—
							3+	108		

DM: diabetes mellitus BPH: benign prostatic hypertrophy NT: not tested NF: normal flora

Table 2-1. Laboratory findings before and after meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	RBC ($\times 10^4\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4\text{mm}^3$)	WBC (mm^3)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (U/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	95	F	389	27.8	11000	11	6	98	199	0.60	27.5	1.7
			374	26.8	6500	15	8	84	239	—	9.1	1.0
2	26	F	466	37.7	11700	15	9	145	340	0.51	8.9	0.7
			432	42.5	8600	15	11	136	273	—	13.4	0.8
3	24	M	518	31.2	9500	17	19	93	314	0.72	7.6	1.1
			473	29.5	8700	34	73	86	326	0.42	15.0	1.2
4	17	M	452	32.5	9300	32	17	102	1110	0.25	8.7	1.2
			451	35.0	3900	24	33	159	777	0.44	6.7	0.7
5	65	M	361	13.1	3700	26	13	90	394	0.64	38.0	1.3
			369	17.6	9600	34	37	165	296	1.20	16.6	0.7
6	74	M	401	23.0	7900	53	20	175	617	1.17	24.6	1.4
			407	20.6	6000	39	19	164	518	0.67	25.2	1.1
7	78	M	444	21.9	14600	18	32	209	762	0.57	42.2	0.6
			492	14.8	13200	46	41	290	851	0.68	34.0	0.5
8	74	F	374	36.1	8800	25	11	189	378	0.43	16.9	1.1
			419	20.5	3600	24	12	165	350	0.63	18.5	0.8
9	59	F	374	82.1	10900	15	10	141	347	0.18	4.8	0.6
			404	32.2	7300	9	8	145	364	0.65	8.0	0.6
10	59	F	429	44.5	10900	7	4	122	393	0.37	4.0	0.6
			457	43.9	10500	18	13	153	427	0.70	10.4	0.6
11	83	F	327	30.8	9500	11	6	131	133	0.3	16	0.7
			319	28.9	11600	7	4	126	108	—	12	0.7
12	75	F	356	14.3	13100	17	8	118	181	—	19	0.8
			353	21.3	4600	16	9	117	140	—	14	0.7
13	78	M	413	39.8	10600	22	7	94	200	0.5	20	1.4
			364	49.0	8400	16	7	131	207	0.4	22	1.1
14	94	F	405	22.2	9000	9	2	106	180	0.6	44	1.6
			324	29.1	3000	9	5	96	194	0.4	12	0.9
15	54	F	352	43.6	22000	25	35	193	331	0.5	11.1	0.8
			362	36.2	5200	21	25	188	208	0.5	17.0	0.8
16	96	M	301	25.2	12700	15	5	94	149	0.6	27	1.1
			268	29.5	4900	16	8	102	157	0.4	19	0.8
17	81	M	468	15.1	6800	12	4	196	169	0.8	15	1.2
			443	22.9	5200	12	9	213	134	0.5	19	1.0
18	19	M	519	30.0	12500	11	7	142	284	0.30	10.9	0.6
			514	30.0	12900	13	8	118	397	0.67	10.4	0.6

Table 2-2. Laboratory findings before and after meropenem treatment

No.	Age (y)	Sex	RBC ($\times 10^4\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4\text{mm}^3$)	WBC (mm^3)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (U/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
19	79	M	376	37.0	18400	35	28	216	477	0.41	13.5	0.8
			399	41.0	14600	42	35	240	—	0.42	7.9	0.7
20	62	F	346	18.2	5900	13	9	184	322	1.41	3.8	0.8
			353	19.6	4900	18	16	179	379	1.33	7.4	0.8
21	72	F	328	55.3	15600	7	4	150	242	0.43	9.3	0.5
			297	61.4	8500	11	13	148	333	0.53	15.5	0.5
22	42	F	321	24.7	15600	10	3	162	196	0.32	10.3	0.5
			283	19.6	6200	15	6	167	194	0.30	5.1	0.4
23	53	F	484	45.4	8400	10	10	177	309	0.41	18.9	0.6
			454	53.9	7300	14	12	167	389	0.31	11.5	0.6
24	74	F	394	26.8	8400	9	1	142	416	0.37	20.2	0.9
			369	26.5	8200	23	6	154	523	0.46	19.3	0.7
25	54	F	430	23.7	8600	15	7	137	384	0.40	6.6	0.5
			423	24.2	4500	14	7	134	359	0.33	8.0	0.6
26	84	F	219	36.8	11400	33	19	323	490	0.42	6.2	0.7
			314	25.8	14800	52	28	366	862	—	12.9	1.2
27	56	F	403	15.4	4100	13	11	202	459	0.83	11.7	0.6
			420	22.6	8300	13	14	182	436	1.13	10.2	0.6
28	70	F	450	25.2	8800	30	22	137	532	0.44	25.9	1.0
			429	30.0	6700	22	28	139	517	0.37	16.3	0.7
29	26	F	478	20.8	7500	29	26	91	440	0.39	7.5	0.8
			394	30.1	8400	11	22	85	324	0.38	11.7	0.6
30	76	M	422	44.6	12100	13	7	143	396	0.31	11.8	0.7
			507	33.9	8800	28	24	155	44	0.43	13.6	0.6
31	76	M	424	21.4	30200	33	16	177	739	0.37	16.7	0.6
			364	19.0	23500	15	15	173	693	0.68	17.2	0.5
32	74	M	279	14.6	8700	9	2	140	319	0.88	37.6	1.2
			225	15.1	4800	18	7	193	440	0.72	44.1	1.4
33	61	M	341	36.0	12600	45	27	374	928	0.35	9.0	1.3
			336	35.4	17000	55	27	431	1744	0.59	10.3	0.9
34	77	M	349	18.4	6300	13	37	128	143	0.6	14	1.1
			350	17.8	4700	21	16	134	163	0.5	13	1.0
35	64	F	422	25.9	10600	8	5	98	—	0.8	19	1.2
			387	32.1	7100	—	—	—	—	—	—	—
36	57	F	405	10.6	5100	33	31	422	376	2.1	10.4	0.7
			402	8.7	3100	27	15	317	358	1.1	7.8	0.5

時間後、24時間後にアゾカップリング法およびアルデヒド法でウロビリノーゲンを測定した成績をFig. 1に示した。室温放置の時間と共にウロビリノーゲン測定値は上昇し、24時間目には全例で異常高値を示した。長時間室温に放置した場合MEPMにおいてもウロビリノーゲン試験の偽陽性化がみられるが、その程度はIPM/CSに比して軽度であった。

Ⅲ. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は β -lactam剤のみならず従来からの各種抗菌薬に比べて抗菌スペクトラムが著しく広い。抗菌力を示さない菌種としては*Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia*などの極限られた菌種と、IPM/CSの使用と共に出現した一部のmethicil-

lin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 緑膿菌に限られる。このためIPM/CSの開発以来多くのカルバペネムの開発が試みられてきたが、本剤はそのひとつである。これら菌種に対する本剤の抗菌力については別報に述べたが²⁾、本報では、その臨床効果、副作用を中心に検討した。

臨床効果についてみると効果判定可能であった30例中著効8例、有効18例と併せて26例で有効以上の成績であり、有効率は86.7%であった(Table 3)。やや有効および無効であった4例のうち3例はMRSA、1例はmethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)が分離された症例である。近年、MRSAに対する本系の薬剤の耐性化が進んでいる現状ではやむを得ない成績と言えよ

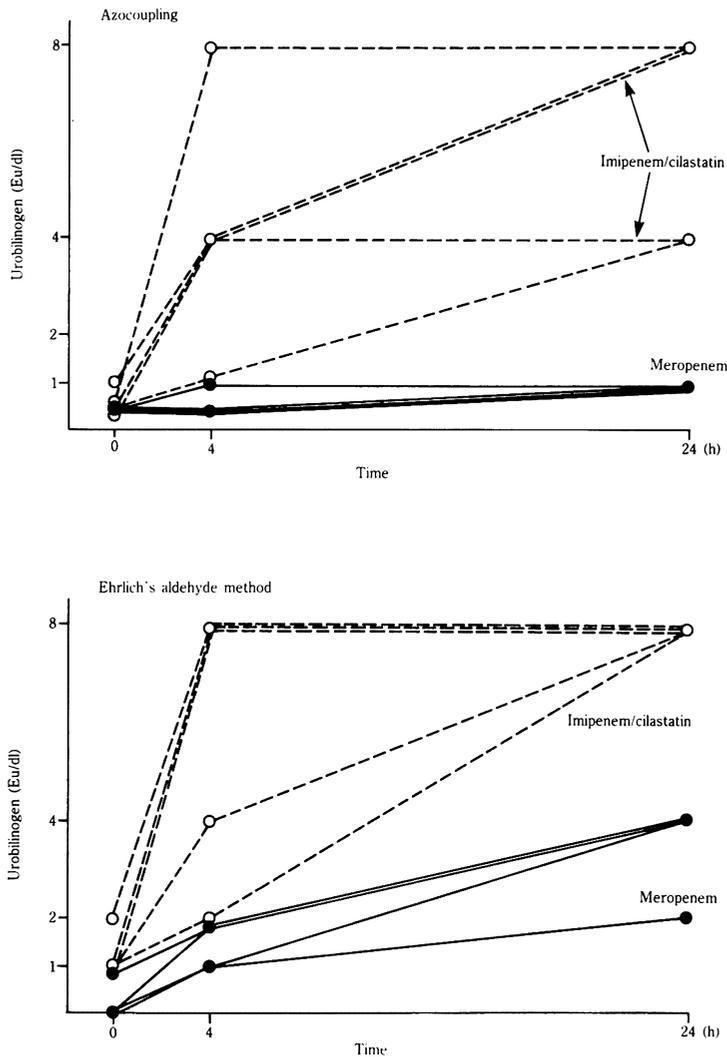


Fig. 1. Urobilinogen of pooled urine after carbapenem administration.

Table 3. Clinical efficacy of meropenem treatment

Diagnoses	No. of cases	Clinical judgement				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	14	5	7	1	1	12/14 (85.7)
Bronchiectasis	3	1	2			3/3 (100)
Chronic bronchitis	3		2	1		2/3 (66.7)
Acute bronchitis	3	1	2			3/3 (100)
Pulmonary emphysema + infection	2		2			2/2 (100)
Pulmonary carcinoma + infection	2		1	1		1/2 (50.0)
Chronic cystitis	1		1			1/1 (100)
Acute pyelonephritis	1		1			1/1 (100)
Biliary tract infection	1		1			1/1 (100)
Total	30	7	19	3	1	26/30 (86.7)

う。

自他覚的副作用としては1例に不穏・幻覚が見られた。本剤中止後、症状が消失したことから、本剤との因果関係が考えられるが、カルバペネム系薬剤による自他覚的副作用の約6%を痙攣、ミオクローヌスなどの中枢神経系副作用が占めており、今後とも充分な観察が必要であろう。しかし、約1年前にも本剤0.5g 1日2回14日間投与し、有効であり副作用もなかったこと、併用されていたテオフィリンおよびファモチジンの影響も除外しきれないことから、必ずしも本剤との因果関係は明らかではない。

臨床検査値の異常としては1例でGPTの上昇、1例で好中球の減少が見られたが、軽度のものであり、 β -lactam剤で通常見られる範囲のものであった。IPM/CS, panipenem/betamipron (PAPM/BM)投与により蓄尿が赤褐色に着色する例や、ウロビリノーゲンが異常高値を呈する例があること、*in vitro*の検討から、IPM/CS, PAPM/BMの尿中有色崩壊産物がウロビリノーゲンの呈色反応に影響するための検査上の偽陽性であることを既に報告した⁴⁾。同系薬剤である本剤投与経過中にも1症例で尿中ウロビリノーゲンの異常高値が観察されたが、*in vitro*の検討ではその程度は軽度であった。IPM/CS, PAPM/BMは合剤であり、MEPMは単剤であることから、この呈色物質がカルバペネムの崩壊産物であることが示唆された。カルバペネム投与患者の尿中には β -lactam環開裂物質が多量

に含まれるが、これのみでは呈色せず、室温放置下の尿中で更に崩壊した物質によると思われる。薬剤により呈色の程度が異なる点はカルバペネムの残基の差または合剤であることの影響が考えられるが、呈色物質の構造、発色機序の詳細については未だ不明である。なお、尿中ウロビリノーゲン異常高値と関連した臨床徴候は今の処みられておらず、臨床的には無害な反応と思われるが、今後とも注意が必要と思われる。

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) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子, Cefaclorの基礎的・臨床的研究 *Chemotherapy* 27 (S-7): 259~263, 1979
- 3) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 安達桂子, 上條仁子, 畠山 勤, 島田 馨, 後藤 元, 後藤美江子: Meropenemの抗菌力と *in vitro* pharmacokinetic modelを用いた抗菌活性の検討. *Chemotherapy* 40 (S-1): 67~73, 1992
- 4) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 小平 誠, 巨島文子, 安達桂子, 畠山 勤, 田中章子, 島田 馨, 川原幸則: 新しいcarbapenem系抗菌薬 panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的研究, 特に尿の着色反応について. *Chemotherapy* 39 (S-3): 355~361, 1991

LABORATORY AND CLINICAL STUDY ON MEROPENEM, A NEW
CARBAPENEM DERIVATIVE

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda

Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

35-2, Sakae-cho, Itabashi, Tokyo 173, Japan

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai and Takeshi Matsuzaki

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai-Memorial Hospital

Kaoru Shimada, Hajime Goto and Mieko Goto

Department of Infectious Disease and Applied Immunology, Institute of Medical Science,

University of Tokyo

We evaluated the clinical efficacy and safety of meropenem, a new carbapenem, in 36 patients. Clinical evaluation was carried out in 30 patients (pneumonia 14, acute bronchitis 3, chronic bronchitis 3, bronchiectasis 3, chronic cystitis 1, acute pyelonephritis 1, biliary tract infection 1). Clinical response was excellent in 8, good in 18, fair in 3 and poor in 1 case, an overall efficacy rate of 86.7%. Unrest and hallucination were observed in one patient. Abnormal laboratory findings were elevated GPT in 1, neutropenia in 1 and increased urobilinogen in 1. *In vitro* test revealed that the abnormal increase in urobilinogen depended on the coloration of pooled urine.