

Meropenemの基礎的・臨床的研究

林 泉・桜井雅紀・一木昌郎
財団法人癌研究会附属病院内科*

大沼菊夫・蓮池美樹
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

1989年4月～5月、いわき市立総合磐城共立病院中央検査細菌室で分離した、臨床材料由来*Staphylococcus aureus* 100株(同一患者1株)を、メチシリン感性*S. aureus*(MSSA)、メチシリン耐性*S. aureus*(MRSA)に分類したところ、61株(61%)がMRSAであった。これら100株の*S. aureus*と61株のMRSAに対するmeropenem(MEPM), imipenem(IPM), cefazolin, norfloxacin, amikacinの感受性を、日本化学療法学会標準法に基づき測定した。

MEPMはIPM感受性株と耐性株の類似の2峰性を示し、交叉耐性を示すことが判明した。しかし、両薬剤とも100 μ g/ml以上の高度耐性株は少なかった。

呼吸器感染症7例にMEPMを投与し、次の成績を得た。

22歳から72歳までの男性4例、女性3例、計7例である。

MEPM500mg1日2回、5% glucose250mlに溶解し、60分間で点滴静注した。投与期間は15日間2例、14日間2例、12日間、10日間各1例、発疹のため2回投与で中止したものの1例であった。

細菌学的成績：本剤投与前、喀痰から分離された起炎菌は*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*が各1株であったが、2株とも除菌された。

臨床成績：効果判定可能6例中、著効1例、有効5例で、全例有効以上であった。

副作用：1例に発疹が生じ、2回の投与で中止した。臨床検査値異常は一過性のGOT・GPT上昇2例以外認めなかった。

Key words：カルバペネム剤, Meropenem, 黄色ブドウ球菌, 交叉耐性, 呼吸器感染症

カルバペネムは、その抗菌力の強さと、広いスペクトラムから、抗菌剤としては以前から注目をあびていた。すでにimipenem/cilastatin(IPM/CS)が臨床の場で使用されているが、IPMはヒトの腎臓に存在するデヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)により不活化されるため、その阻害剤であるシラスタチンとの合剤として使用されるようになった。この他にすでに臨床試験が終了したCS-976があるが、これはカルバペネム系薬剤のCS-533と腎を保護するCS-443との合剤としての使用が考えられている。

Meropenem(MEPM)は*Xanthomonas maltophilia*を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌に強い抗菌力を有する¹⁾。グラム陰性菌に対してはIPMより強く、特に*Pseudomonas aeruginosa*に対してはIPMおよびセフェム剤より優れている¹⁾。グラム陽性菌では*Streptococcus*属

に対してIPMと同等、*Staphylococcus*属および*Enterococcus*属に対してはIPMよりやや弱かった¹⁾。 β -lactamaseに関しては*X. maltophilia*を除く主な菌種の酵素に極めて安定である²⁾。嫌気性菌に対してはIPMと同等であり、latamoxef, ceftazidime, cefiximeなどより優れている。しかし、一部の*Bacteroides fragilis*は本剤およびIPMに耐性である³⁾。

*P. aeruginosa*で検討したペニシリン結合蛋白質(PBPs)に対する親和性を見ると、PBPs-2, 3に親和性を示し、IPMのPBPs-1A, 2のそれとは異なる⁴⁾。

腎毒性は弱く、IPMより安全性が高いとされ⁵⁾、神経毒性もIPMより弱い⁶⁾ことが示されている。

本剤500mgをヒトに30分間点滴投与した時の体内動態は、血中ピーク値が28.5 μ g/mlで、その時の半減期はほぼ60分であった⁷⁾。排泄は尿路系を通じて行わ

*〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1

れる⁷⁾。

以上の性質をふまえ、本剤を呼吸器感染症に使用した。

I. 方法および対象

1. 基礎的検討：臨床分離 *Staphylococcus aureus* 100株の特徴と感受性

1) 方法

1989年4月から5月にかけて、いわき市立総合磐城共立病院中央検査室にて分離した *S. aureus* を同一患者1検体とし、分離順に100株を集積し、日本化学療法学会標準法に準じ菌量 10^6 CFU/ml, 37°Cで18時間培養し、MEPM, IPM, cefazolin (CEZ), norfloxacin (NFLX), amikacin (AMK) 計5剤のMIC分布を検討した。MRSAの判別は32°C培養下でmethicillinのMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上のものとした。

2. 臨床的検討

1) 対象

1989年4月から7月の間にいわき市立総合磐城共立病院呼吸器科を受診した22歳から72歳までの男性4例、女性3例の呼吸器感染症患者、合計7例で、肺炎5例、慢性気道感染症2例である。

2) 投与方法・量・期間

MEPMを500mg, 5% glucose 250mlに溶解し、60分間で1日2回点滴静注した。投与期間は15日間2例、14日間2例、12日間、10日間、各1例、発疹のため2回投与で中止したものの1例であった (Table 2)。

3) 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準に基づき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。

著効：起炎菌が判明した例は、3日以内に起炎菌が消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常にもどったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

II. 成績

1. 基礎的検討

S. aureus 100株中61株がMRSAであり (Table 1), MEPMの感受性分布は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下と $50 \mu\text{g/ml}$ の2峰性分布を示し、IPMとほぼ同じであった。MRSAに対してもMEPMはIPMと同様な態度を示し、両薬剤間に交叉耐性の存在することが判明した。両薬剤ともMICが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものは1~2株にすぎなかった。CEZには高度耐性菌が多く、NFLX, AMKには $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

2. 臨床的検討

1) 細菌学的効果

本剤使用前に喀痰から分離された起炎菌は *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* が各1株あったが、2株とも除菌された (Table 2)。

2) 臨床効果

副作用のため中止した1例を除く、評価可能な6例中、著効1例、有効5例で、全例有効以上であった (Table 2)。

3) 副作用

1例に認められた。

60歳男性に本剤500mgを点滴静注したところ、点滴終了直後に全身の軽い搔痒感が1時間位あった。2回目の点滴終了直後から再び搔痒感が出現、顔面・口唇を含むほぼ全身にじんま疹様の膨疹が出現した。強力ミノファーゲンC[®]、レスカル[®]の静注を行い、2時間後症状は消失した。

臨床検査値異常は一過性のGOT・GPT上昇2例以外認めなかった (Table 3)。

4) 症例

次に代表的な症例を示す (Fig. 1)。

症例6 36歳女性、看護婦、肺炎

1989年7月1日からカゼ症状があったが、夜勤を4、5、6日の3日間続けたところ、6日夜から発熱した。咳、痰が次第にひどくなった。MEPM500mgを5% glucose 250mlに溶解し、60分間で1日2回点滴静注した。38.8°Cあった熱は治療開始初日から平熱に戻り、咳は5日後から、痰は3日後から改善した。右下肺野の肺炎像は3日後には90%以上吸収され、起炎菌の *S. pneumoniae* (6×10^7 CFU/ml) は2日後には消失した。その後の経過も順調で、12日間の投与で終了とした。著効と判定した。

III. 考察

β -lactam剤は、動物細胞には無い細菌の細胞壁の合成を特異的に阻害するが、その選択毒性の強さから、ヒトには安全性の高い物質として発達が顕著である。しかし一方では、compromised hostの増加と、MRSAやMDRP: Multi-Drug-Resistant-*Pseudomonas* (多剤耐

性緑膿菌)の出現により、感染症は一層難治化の傾向にあり、より抗菌力の強いもの、よりスペクトラムの広いものが求められている。

カルバペネム系抗生剤はIPM/CSがすでに臨床に使用され、優れた薬剤として評価が高いが、腎にあるDHP-Iによって不活性化されるため、その阻害剤であるCSとの合剤となっている。また、現在臨床治験が終了したばかりのCS-976は、カルバペネムのもつ腎毒性を減少させる目的でCS-443を配合したもので

ある。

本剤はDHP-Iに安定で、腎毒性も比較的低いことから、CSやCS-443などの補助剤を必要とせずに単剤にて使用可能となったもので、合成上の困難性と製剤の安定性をクリアしたのものとして注目されている。

本剤の特徴は種々であるが、その中で他のカルバペネムとの交叉耐性については興味があるところである。我々が検討したところによると、*S. aureus*の感受性で見ると、IPMとは交叉耐性を示すことが判明した。

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of meropenem against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (100)	Meropenem	$\leq 0.2 \sim > 100$	1.56	50
	Imipenem	$\leq 0.2 \sim > 100$	0.39	50
	Cefazolin	$0.39 \sim > 100$	100	> 100
	Norfloxacin	$\leq 0.2 \sim > 100$	3.13	50
	Amikacin	$0.78 \sim > 100$	6.25	50
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (61)	Meropenem	$\leq 0.2 \sim > 100$	25	50
	Imipenem	$\leq 0.2 \sim > 100$	50	50
	Cefazolin	$0.78 \sim > 100$	> 100	> 100
	Norfloxacin	$\leq 0.2 \sim > 100$	25	100
	Amikacin	$0.78 \sim > 100$	25	100

Table 2. Clinical results of meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Isolated organism		Treatment		CRP	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	Clinical findings			Effect		Side-effects
			Before	After	Dose (mg)	Duration (days)				Fever ($^{\circ}\text{C}$)	Cough	Sputum	Bacteriological	Clinical	
1	72 M	Bronchiectasis + infection	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^7	(-)	500×2	14	3+ ↓	86 ↓	4500 ↓	(-) ↓	+ ↓	P (bloody) ↓	Eradicated	Good	(-)
2	35 F	Pneumonia DPB + Organized pneumonia	NF	NF	500×2	14	5+ ↓	95 ↓	19900 ↓	38.4 ↓	++ ↓	P (bloody) ↓		Good	GOT (23→42→13)
3	60 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	500×2	2 times	2+ ↓	64 ↓	9100 ↓	38.5 ↓	++ ↓	P ↓			Rash
4	22 F	Pneumonia (Mycoplasma)	NF	NF	500×2	10	6+ ↓		6900 ↓	37.0 ↓	++ ↓	PM ↓		Good	(-)
5	61 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	NF	500×2	15	4+ ↓	135 ↓	12000 ↓	38.0 ↓	++ ↓	P ↓		Good	GOT (18→42→23) GPT (19→40→25)
6	36 F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> 6×10^7	(-)	500×2	12	4+ ↓	94 ↓	25100 ↓	38.8 ↓	++ ↓	P ↓	Eradicated	Excellent	(-)
7	70 M	Chronic bronchitis (Honeycomb lung)	NF	NF	500×2	15	4+ ↓		8100 ↓	38.1 ↓	++ ↓	P ↓		Good	(-)

NF: normal flora DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings of meropenem

No.	Age (y) Sex		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	72 M	B	346	11.0	33.3	4500	2	22.2	21	3	76	19.3	1.2
		A	328	10.5	31.1	4400	2	29.9	22	6	98	24.9	1.2
2	35 F	B	505	12.5	38.8	19900	0	45.5	23	11	162	11.8	0.8
		A	425	10.8	33.6	9200	2	55.4	13	8	106	15.2	0.4
3	60 M	B	408	13.0	37.0	9100	1	13.2	18	6	143	19.0	0.7
		A	403	12.7	35.8	7200	1	10.2	18	4	141	21.6	0.8
4	22 F	B	321	11.3	32.8	6900	0	41.3	17	10	103	12.5	0.8
		A	359	10.6	33.1	3200	4	35.0	22	13	82	13.7	0.6
5	61 M	B	402	14.2	42.2	12000	2	44.3	18	19	137	14.0	0.8
		A	363	12.7	37.4	9500	2	37.8	23	25	124	19.8	0.7
6	36 F	B	400	11.9	36.0	25100	0	20.6	16	11	53	13.8	0.8
		A	364	11.0	32.5	3900	8	40.1	17	5	55	14.6	0.8
7	70 M	B	371	11.7	35.0	8100	2	20.0	15	6	116	15.2	0.7
		A	357	11.0	33.5	6100	1	27.9	21	11	136	15.5	0.8

B: before A: after

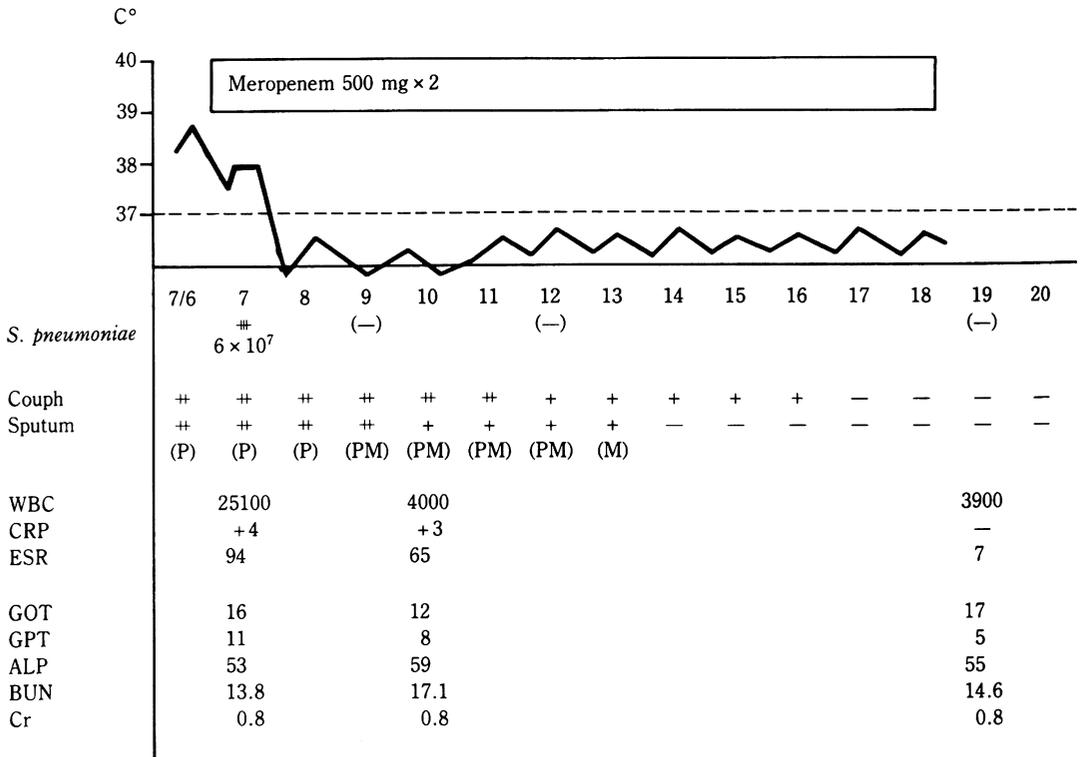


Fig. 1. M.S. 36 y.o., female pneumonia (No. 6).

すでにMRSAに多く見られるIPM/CS耐性株は本剤にも耐性であり、使用上注意を要する。

一般臨床での効果は、我々の成績では全例有効以上であり、気管支拡張症に併発した*P. aeruginosa*による感染例でも、*P. aeruginosa*の除菌が得られている。新薬シンポジウムの内科の成績を見ると、肺炎の有効率は286/323(88.5%)、慢性気道感染症でも80%以上の有効率が得られており、本剤の有効性がわかる。除菌率を見ても*S. pneumoniae* 96.1%、*Haemophilus influenzae* 100%、*Klebsiella pneumoniae* 90.5%、*Branhamella catarrhalis* 100%と高い。しかし、期待された*S. aureus*には75.0%、*P. aeruginosa*には44.0%と高くはない。投与方法、投与量などの改善による*P. aeruginosa*感染症に対するアプローチが要求されると思われる。

*P. aeruginosa*感染症57例中、臨床上的有効例は43例(75.4%)であるのに、除菌率が44.0%であるということは、菌量が減少し、臨床上的効果はあがったが、完全な除菌までは至っていないということが考えられ、慢性気道感染症に対する緑膿菌感染症の工夫が要求される。ひとつの工夫としてアミノ糖剤の吸入療法が奏効する⁸⁾と思われる。

*P. aeruginosa*感染症には抗菌剤の大量療法、併用療法などが必要とされるが、本剤は単剤療法で一步前進した感がある。

カルバペネム剤はIPM/CSに見られるように腎毒性と神経障害が要注意とされる。本剤は腎毒性が少ない⁵⁾とされるが、新薬シンポジウム⁷⁾の成績では臨床検査値の変動はBUN 11/1449(0.8%)、血清クレアチニン9/1408(0.6%)、クレアチニンクリアランス2/102(2.0%)と特別高いものではなく、今のところ腎毒性は問題ないと思われる。神経障害についても、1543例中頭重感3例、幻覚・不穏1例とわずかで、この点に関しても安全性は問題ないと思われる。我々の症例で発疹を伴うアレルギー反応を呈したものが1例認められたが、全体で13例(0.8%)であり、本剤の主なる副作用と考えられた。

本剤の投与方法についてであるが、本剤の体内動態から、β相での半減期は約60分と考えられる。Post Antibiotic Effect (PAE)⁷⁾の検討から*P. aeruginosa*には認められるとのことであり、1日2回の投与で良いと思われる。投与量は*P. aeruginosa*、MRSA以外には1回500mgで十分と思われた。

β-lactam剤の進歩は更に見込まれるが、カルバペネム系抗生剤の一つとして本剤は重要な位置づけを持つことになると思われる。

文 献

- 1) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vivo* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987
- 2) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β-lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 3) Ueno K, Watanabe K, Katoh K, Muto Y, Bandoh K: *In vitro* and *in vivo* activity of SM-7338, a new carbapenem abainst anaerobic bacteria. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 232, 1989
- 4) Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T: Comparison of two carbapenems, SM-7338 and imipenem: Affinities for penicillin-binding proteins and morphological changes. *J Antibiot* 43: 314~320, 1990
- 5) Topham J C, Murgatroyd LB, Jones DV, Goonetilleke URP, Wright J: Safety evaluation of meropenem in animals: Studies on the kidney. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl A: 287~306, 1989
- 6) Fukasawa M, Matsumura H, Ohno Y, Nakamura M, Sunagawa M: Meropenem, a novel lβ-methyl carbapenem with low neurotoxic side-effects: Structure-activity relationship for convulsive liability. 31st ICAAC, Chicago. Abstract no. 167, 1991
- 7) 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
- 8) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉, 岡本宏明: 抗生物質の併用に関する研究 II 緑膿菌に対するCefsulodinとAminoglycosideの併用に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 30: 770, 1982

MEROPENEM: ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST
STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND CLINICAL EFFICACY IN
RESPIRATORY INFECTION

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai and Masao Ichiki
Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, Japan 170

Kikuo Onuma and Miki Hasuike
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

We tested the *in vivo* antibacterial activity of five antimicrobial agents, meropenem (MEPM), imipenem (IPM), cefazolin, norfloxacin and amikacin, against 100 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*.

Sixty-one of the strains (61%) showed multiple drug resistance. Cross resistance against MRSA was seen in IPM, another carbapenem.

Clinical evaluation of MEPM was performed in 7 patients with respiratory tract infection: 4 males and 3 females, 22~72 years old.

MEPM was given DI at a dose of 500 mg twice a day. Two strains, one each of *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae*, were isolated from the sputum of patients. All pathogens were eradicated after treatment. The clinical efficacy rate was 100%: excellent in one case and good in five. Rash was seen in one case.