

## Meropenemの腎障害患者における体内動態および 呼吸器感染症に対する臨床成績

青木信樹・薄田芳丸・甲田 豊・高沢哲也

信楽園病院内科\*

若林伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子

信楽園病院薬剤科

渡辺京子

信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者14例にmeropenem 0.5gを30分間で点滴静注した際の血中濃度と尿中回収率を測定し、腎機能の程度で軽度障害群(I群)5例、中等度障害群(II群)4例、高度障害群(III群)3例、透析導入群(IV群)2例に分類し検討した。最高血中濃度は腎機能障害の程度にかかわらず点滴終了直後にあり、その値に大差はみられなかった。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるに伴い遅延し、高度障害例、特に血液透析導入例において極めて緩徐となった。血中濃度半減期がそれを裏付けており、I群1.70時間、II群2.53時間、III群6.55時間、IV群8.07時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血漿濃度曲線下面積(AUC<sub>0-24</sub>)もI群55.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、II群104.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、III群212.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、IV群328.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と腎機能低下に伴い高値となった。24時間までの尿中回収率はI群49.0%、II群48.5%、III群27.0%とIII群で明らかな低下を認めた。

呼吸器感染症60例、皮下膿瘍1例に使用し、著効2例、有効53例、無効3例、判定不能3例、有効率94.8%の結果を得た。副作用は1例で発熱・発疹がみられ、検査成績上15例で肝機能異常、2例で好酸球増多、1例でBUNの上昇、4例でプロトロンビン活性度の低下、1例で直接クームス試験の陽性化を認めたが、いずれも軽度のものであった。

**Key words** : Meropenem, 呼吸器感染症, 体内動態

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社により開発された注射用carbapenem系剤で、既存の同系薬剤と異なりDHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要としない単剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し、極めて広範囲の抗菌スペクトルを有し、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)に対してはimipenem(IPM)と同等の抗菌活性を示し、さらに*Pseudomonas aeruginosa*に対しては特に優れている<sup>1)</sup>。

今回我々は種々の腎機能障害患者14例に本剤を点滴静注した時の血中濃度と尿中回収率を測定し薬物動態から投与計画を検討した。また61例の感染症例に本剤を投与して臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

### I. 試験方法

1. 腎機能障害患者における薬物動態(Table 1~4, Fig. 1, 2)

治験参加に同意の得られた軽度から高度までの種々の程度の腎機能障害患者を対象に、平成2年7月より3年6月の間に行った。腎機能の障害の程度で4群に分類、I群はクレアチニンクリアランス(以下Ccr)40ml/min以上、II群20ml/min $\leq$ Ccr $<$ 40ml/min、III群Ccr20ml/min未満、IV群透析導入例(非透析日)とした。I群5例(Ccr各々67.1, 63.3, 55.9, 49.1, 47.7, 平均56.6ml/min)、II群4例(Ccr各々39.6, 38.9, 37.7, 31.5, 平均36.9ml/min)、III群3例(Ccr各々15.6, 15.4, 6.4, 平均12.5ml/min)、IV群2例においてMEPM 0.5gを生理的食塩水100mlに溶解し30分間

\*〒950-21 新潟市西有明1-27

で点滴静注した時のMEPMとその代謝物であるUK-1の血中濃度と尿中濃度を測定した(IV群では尿中濃度の測定は施行していない)。採血は投与前、点滴終了時、点滴終了後0.5時間(点滴開始後1時間)、1.5時間、3.5時間、5時間、5時間、11.5時間、23.5時間後に行い、採尿は点滴前、点滴開始直後から32時間まで(0~2)、2~4時間、4~6時間、6~12時間、12~24時間に行った。MEPMの濃度測定は*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌とするペーパーディスク法、UK-1のそれはHPLC法で行い、各症例の血中濃度をもとにtwo compartment modelに従いMEPMの薬動学的定数を算出した。

## 2. 臨床成績(Table 5~7)

### 1) 対象

平成1年5月より平成3年7月までの間に信楽園病院において入院治療を行い本治験参加に同意の得られた61例(男性34例、女性27例、22歳~88歳まで平均70.6歳)の呼吸器感染症60例、皮下膿瘍1例、計61例の感染症患者に使用した。

呼吸器感染症の内訳は急性扁桃炎1例、肺炎32例(胸膜炎ないし膿胸を随伴したもの5例を含む)、肺化膿症2例、慢性気管支炎の急性増悪2例、気道感染を伴った気管支喘息4例、肺気腫二次感染2例、気管支

拡張症二次感染5例、陳旧性肺結核症に気道感染をきたしたもの8例、膿胸3例、胸膜炎(後に結核性のものと判明)1例である。

起炎菌は呼吸器感染症60例のうち34例で判明し、29例が単独菌、5例が複数菌感染であった。単独菌として*S. aureus*が8例、*Streptococcus pneumoniae*が6例、*Streptococcus milleri*が1例、*P. aeruginosa*が6例、*Klebsiella pneumoniae*が3例、*Proteus mirabilis*が2例、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Enterobacter cloacae*が各々1例より検出され、複数菌として*S. pneumoniae* + *P. aeruginosa*、*S. pneumoniae* + *H. influenzae*、*S. aureus* + *E. coli*、*S. aureus* + *H. influenzae*、*P. aeruginosa* + *Pseudomonas cepacia*がそれぞれ1例から分離された。また、皮下膿瘍例からは*S. aureus*が検出された。

### 2) 使用法、使用量

全例点滴静注にて使用し、0.25gないし0.5gを1日2回使用した。0.25g 2回使用したもの20例、0.5g 2回40例、0.25gから0.5g 2回に増量したもの1例で、使用期間は症例8の1日が最短、症例61の22日が最長、使用量も症例8の1.0gが最少、症例61の22.0gが最多であった。

### 3) 効果判定基準、副作用の検討

Table 1. Background of patients studied

Group	Case No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Underlying disease	Mean value of group		
							Age (y)	BW (kg)	Ccr (ml/min)
I	1	62	M	45	67.1	Bronchial asthma	69.4	45.7	56.6
	2	55	F	48	63.3	Bronchial asthma			
	3	68	M	41	55.9	Bronchial asthma			
	4	74	M	53	49.1	Pulmonary emphysema			
	5	88	M	51	47.7	Old tuberculosis, Hypertension			
II	6	65	M	69	39.6	Cerebral infarction, Bronchiectasis	80.0	49.8	35.7
	7	94	F	49	38.9	Cerebral infarction			
	8	85	M	39	37.7	Cerebral infarction			
	9	76	M	42	31.5	Bronchial asthma			
III	10	82	M	53	15.6	Neprosclerosis, Old tuberculosis	78.3	57.0	12.5
	11	86	F	39	15.4	Neprosclerosis, Cerebral infarction			
	12	67	F	79	6.4	Diabetic nephropathy			
IV	13	68	M	51	<5	CRF (off HD)	71.0	41.0	<5
	14	74	M	31	<5	CRF (off HD)			

Table 2. Serum levels of meropenem and its metabolite (UK-1) after 0.5 g i.v.d. administration to patients with various degrees of renal function

Group	Case No.	Serum level of meropenem ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		pre	0	0.5 h	1.5 h	3.5 h	5.5 h	11.5 h	23.5 h
I	1	—	34.1	18.9	8.73	2.55	0.59	0.0	0.0
	2	—	38.7	21.3	7.23	1.92	0.56	0.0	0.0
	3	—	35.2	18.2	7.76	1.71	0.40	0.0	0.0
	4	—	27.6	18.3	6.65	1.97	0.99	0.0	0.0
	5	—	36.4	19.2	14.1	5.76	2.46	0.40	0.0
II	6	—	36.9	22.6	12.3	5.06	2.18	0.19	0.0
	7	—	37.0	25.1	16.5	8.35	6.28	1.24	0.08
	8	—	29.3	22.5	13.0	8.54	4.27	0.72	0.0
	9	—	62.7	43.5	21.0	8.42	4.43	0.49	0.0
III	10	—	22.3	16.4	15.6	13.6	9.24	4.58	0.75
	11	—	70.5	41.3	33.6	25.0	18.1	7.33	0.0
	12	—	20.2	21.6	16.3	10.9	10.4	5.61	1.97
IV	13	—	31.8	29.9	21.0	18.6	10.6	5.41	(38.2)
	14	—	37.0	26.3	22.8	19.7	18.1	12.0	6.11

Group	Case No.	Serum level of UK-1 ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		pre	0	0.5 h	1.5 h	3.5 h	5.5 h	11.5 h	23.5 h
I	1	—	4.9	3.5	—	0.8	0.7	—	—
	2	—	4.9	3.8	2.1	0.9	—	—	—
	3	—	3.8	4.9	3.2	0.5	—	—	—
	4	—	3.3	4.6	2.0	1.1	—	—	—
	5	—	12.5	9.5	5.0	2.9	1.9	1.7	—
II	6	—	6.3	3.5	2.5	1.1	0.9	—	—
	7	—	13.0	8.6	5.3	3.8	4.0	1.6	0.6
	8	—	1.6	1.5	1.6	1.5	0.7	—	—
	9	—	4.1	2.6	2.3	2.3	1.0	—	—
III	10	—	1.5	2.1	2.0	0.6	2.6	3.0	2.4
	11	—	3.5	3.1	4.1	5.2	6.6	6.8	—
	12	—	2.9	3.4	2.9	2.9	2.9	3.5	3.3
IV	13	—	1.4	2.3	3.3	3.9	5.2	0.5	(5.8)
	14	—	0.6	0.6	0.9	1.4	1.8	3.4	4.6

臨床効果の判定は臨床症状、検査成績、胸部レントゲン所見の改善度、起炎菌の消長などをもとに総合的に行い、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階評価および判定不能(Undetermined)とした。起炎性を考えられる菌を膿性痰から多数(3+, 2+)認められた場合を起炎菌とし、その消長によって細菌学的効果を消失(Eradicated)、減少(部分消失を含む)(Decreased)、不変(Persisted)、交代(Replaced)の4段階評価および判定不能(Unknown)とした。副作用については使用期間中の発熱、発疹、悪心、嘔吐、下痢、下血、めまい、けいれんなどの発現に留意し、本剤使用前後における腎機能(血清尿素窒素:BUN, クレアチニン:Cr)、肝機能(血清トランスアミナーゼ:GOT, GPT, アルカリフォスターゼ:ALP, 総ビリルビン:T. Bil), 骨髄機能(末梢血ヘマトクリット:Ht, 血小板数:Platelet, 白血球数:WBC, 好中球百分比:Neutro.), 末梢血好酸球百分比:Eosino., 直接クームス試験:Direct Coombs, プロトロンビン活性度:PT act)の変動について検討した。

## II. 成績

### 1. 腎機能障害患者における薬物動態

MEPMの血中濃度のpeak値は13例で点滴終了時、1

例で30分後に得られ、腎機能障害の程度による差はみられず、平均値でI群34.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、II群で41.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、III群38.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、IV群34.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。 $T_{1/2\beta}$ は平均値でI群は1.70時間、II群2.53時間、III群6.55時間、IV群8.07時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血清濃度曲線下面積(AUC<sub>0</sub><sup>24</sup>)も平均値でI群55.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、II群104.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、III群212.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、IV群328.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と腎機能低下に伴い高値となった。24時間までの尿中回収率(平均値)はI群49.0%、II群48.5%、III群27.0%で、I群、II群においては差が無かったが、III群で明らかに回収率の低下を認めた。

UK-1の血中濃度のpeak値はI群、II群は点滴終了時、III群、IV群は点滴終了5.5時間ないし11.5時間後にみられ24時間までの尿中回収率は腎機能低下が高度になるに従い低下する傾向がみられた。

### 2. 臨床効果

全対象61例において著効2例、有効53例、無効3例、判定不能3例で、有効率94.8%であった。

呼吸器感染症では著効2例、有効52例、無効3例、判定不能3例であった。

急性扁桃炎の症例はcefotiam hexetilを600mg投与したが40℃以上の高熱が持続するため入院となったも

Table 3. Pharmacokinetic parameters of meropenem after 0.5 g d.i.v. administration to patients with various degree of renal function

Group	Case No.	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)	AUC <sub>0</sub> <sup>24</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )
I	1	34.1	1.11	51.8
	2	38.7	1.75	52.3
	3	35.2	0.92	47.9
	4	27.6	2.94	45.4
	5	36.4	1.78	78.7
II	6	36.9	1.63	74.4
	7	37.0	2.83	115.5
	8	29.3	2.83	91.7
	9	62.9	2.83	134.4
III	10	22.3	6.07	156.7
	11	70.5	4.45	305.0
	12	21.6	9.13	176.5
IV	13	31.8	4.74	—
	14	37.0	11.40	328.9

ので、本剤に変更4日後に解熱し有効であった。

症例2から症例33までの32例は肺炎例で、著効1、有効27、無効2、判定不能2例で93.3%の有効率であった。判定不能とした2例のうち症例8は脳梗塞後遺症(左片麻痺)を有する患者が再度脳梗塞を発症したのち重篤な心不全状態に陥り、右下肺に肺炎の合併もきたし、cefazolinを使用した効果がみられず、本剤に

変更したものである。心不全状態がさらに重篤となったため翌日中止した。症例12は、投与開始後の検査で抗体値上昇を認め、マイコプラズマ肺炎であったため中止した。無効の症例9は右上葉の扁平上皮癌例で、胸部X線上両側下肺野に浸潤影を認め、喀痰から*P. aeruginosa*が分離され、ceftazidime (CAZ)で効果が得られず、本剤を使用してみたが、DIC、消化管出血の

Table 4. Urinary excretion of meropenem and its metabolite (UK-1) after 0.5 g i.v.d. administration to patients with various degrees of renal function

Group	Case No.	Urinary excretion of meropenem (%)					
		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~12 h	12~24 h	0~24 h
I	1	38.24	8.49	4.19	1.62	0.34	52.84
	2	39.20	17.33	3.33	1.20	0.09	61.15
	3	31.84	22.88	4.28	1.82	0.12	60.95
	4	16.40	11.60	3.93	2.18	0.34	34.45
	5	7.27	13.89	8.65	4.42	1.43	35.66
II	6	17.37	8.82	15.67	7.25	1.77	50.88
	7	2.96	10.69	5.01	5.80	1.70	26.16
	8	20.10	18.20	11.47	12.50	2.09	63.86
	9	21.28	29.28	13.62	6.16	0.74	53.00
III	10	10.58	4.55	5.73	8.79	1.16	30.81
	11	4.93	5.11	6.10	7.62	0.55	24.31
	12	2.96	10.24	2.84	5.69	4.09	25.82

Group	Case No.	Urinary excretion of UK-1 (%)					
		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~12 h	12~24 h	0~24 h
I	1	8.00	3.10	1.66	—	—	12.76
	2	13.51	7.88	1.25	—	—	22.64
	3	7.81	7.37	2.00	2.11	—	19.29
	4	8.16	6.37	2.59	2.62	—	19.74
	5	2.08	3.86	3.25	3.28	—	17.38
II	6	3.95	2.63	4.44	3.13	—	14.15
	7	1.50	2.14	1.82	1.23	—	6.70
	8	1.59	1.94	1.94	1.00	1.50	9.97
	9	2.06	4.02	2.46	1.34	—	10.34
III	10	—	0.43	0.43	—	0.53	1.39
	11	0.36	0.58	0.91	3.38	—	5.23
	12	0.39	1.14	0.57	1.02	1.44	4.56

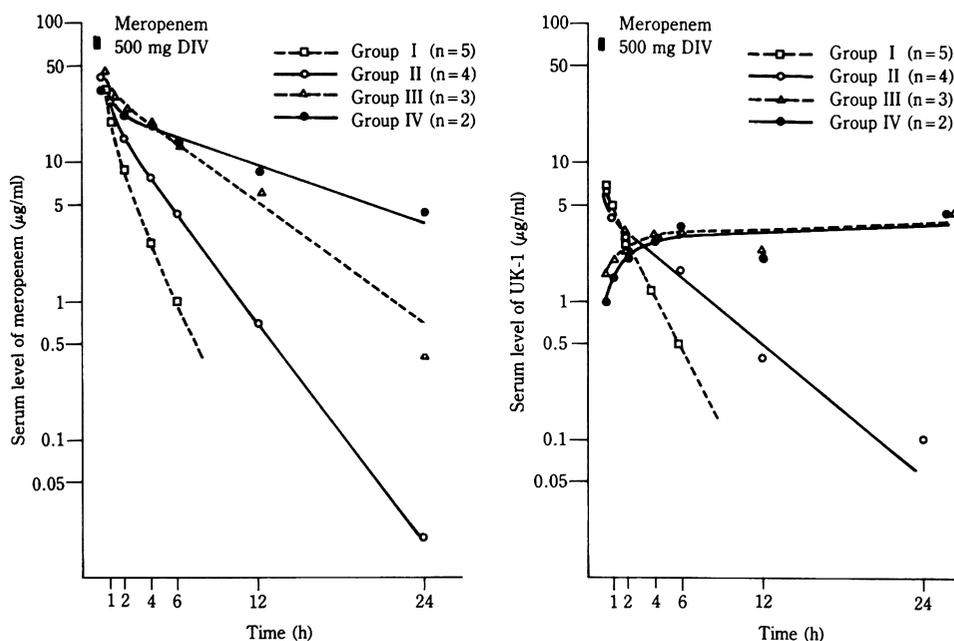


Fig. 1. Mean serum level of meropenem and its metabolite (UK-1) after d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function.

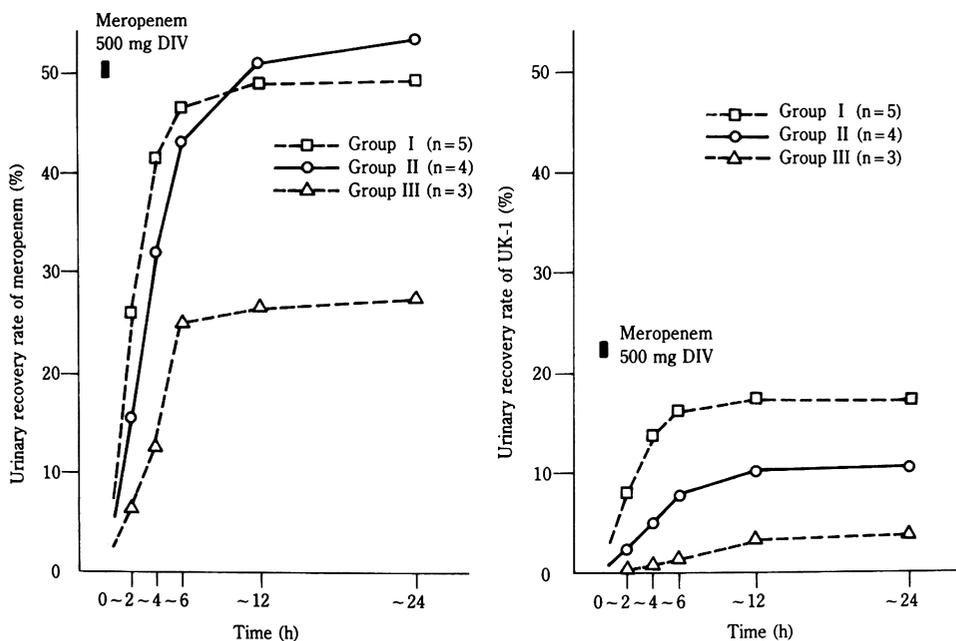


Fig. 2. Mean urinary excretion of meropenem and its metabolite (UK-1) after 0.5 g d.i.v. administration to patients with various degrees of renal function.

Table 5-1. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & Complication	Isolated* organisms (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration				BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
						Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacterio- logical	Clinical	
1	27 M	66	Act. tonsillitis (-)	<i>H. parainfluenzae</i> (++) ND	CTM/HE	0.5 × 2	IVD	7	7.0	40.4 <37.0	54 36	5+ 2+	10000 8300	Unknown	Good	
2	23 M	69	Pneumonia Chr. hepatitis	⊙ <i>H. influenzae</i> (++) NF	(-)	0.25 × 2	IVD	12	6.0	39.2 <37.0	80 1	5+ -	7300 5000	Eradicated	Excellent	
3	70 F	37	Pneumonia Pleural scar	⊙ <i>S. aureus</i> (++) <i>A. antitratu</i>	DQ-2556	0.5 × 2	IVD	7	7.0	38.8 <37.0	58 90	2+ -	5800 7700	Eradicated	Good	
4	74 F	49	Pneumonia Old tbc & Hypertension	NF NF	(-)	0.25 × 2	IVD	11	5.5	38.3 <37.0	58 38	4+ -	10600 4000	Unknown	Good	GOT ↑
5	61 M	54	Pneumonia DM, Chr. hepatitis	NF <i>E. faecalis</i> (++)	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	38.3 <37.0	116 85	6+ ±	14100 6500	Unknown	Good	
6	64 F	77	Pneumonia DM, Hypertension Diabetic nephropathy	NF <i>S. epidermidis</i> (+) <i>E. faecalis</i> (++)	(-)	0.5 × 2	IVD	7	7.0	38.8 <37.0	130 185	2+ 1+	8300 8800	Unknown	Good	
7	71 F	34	Pneumonia (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> (++) NF	(-)	0.25 × 2	IVD	14	7.0	39.1 <37.0	93 52	6+ -	28700 5500	Eradicated	Good	
8	65 M	43	Pneumonia CVD & Heart failure	<i>A. anitratu</i> (+) <i>E. faecalis</i> (-) ND Not done	CEZ	0.5 × 2	IVD	1	1.0	38.5 36.7	33	6+	12600	Unknown	Undeter- mined	
9	81 M	35	Pneumonia Lung cancer, Osteoporosis & DIC	⊙ <i>P. aeruginosa</i> (++) (6.25) <i>P. aeruginosa</i> (#)	CAZ	0.25 × 2	IVD	15	7.5	<37.0 <37.0	2 3	3+ 3+	10200 7400	Persisted	Poor	
10	88 M	55	Pneumonia Old tbc. & Hypertension	⊙ <i>S. pneumoniae</i> (≤0.025) <i>E. faecalis</i> (+)	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.5 <37.0	63 42	6+ ±	9000 6800	Eradicated	Good	GOT ↑ BUN ↑
11	70 M	47	Pneumonia Gastric cancer	<i>K. oxytoca</i> (+) NF	(-)	0.5 × 2	IVD	9	8.5	37.4 <37.0	55 28	4+ 3+	8200 8700	Unknown	Good	
12	85 M	47	Pneumonia Bronchiectasis	NF <i>E. faecium</i> (+)	SCE-2787	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.2 <37.0	101 16	2+ ±	6400 6900	Unknown	Undeter- mined	P.T. act. ↓
13	80 F	44	Pneumonia Hypertension	NF ND	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.6 <37.0	65 21	5+ -	9800 5300	Unknown	Good	
14	53 F	44	Pneumonia Malignant thymoma & Myasthenia gravis	NF NF	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.3 <37.0	67 55	3+ 1+	6600 5500	Unknown	Good	
15	84 F	28	Pneumonia CVD & Nephrosclerosis	⊙ <i>S. aureus</i> (##) (0.05) <i>S. aureus</i> (#)	CAZ +MINO	0.5 × 2	IVD	13	12.5	38.0 37.5	55 13	5+ 3+	12600 11000	Persisted	Good	GOT, GPT ALP, LDH ↑

⊙: causative organism DM: diabetes mellitus CVD: cardiovascular disease DIC: disseminated intravascular coagulation ND: not detected  
NF: normal flora CTM/HE: cefotiam hexetil CEZ: cefazolin CAZ: ceftazidime MINO: minocycline

\*: Before therapy  
\*: After therapy

Table 5-2. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis		Isolated* organisms (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration				BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication				Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacterio- logical	Clinical	
16	83 M	38	Pneumonia Pulm. emphysema & Rectal cancer		◎ <i>S. aureus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	$\frac{37.1}{<37.0}$	$\frac{56}{22}$	$\frac{3+}{2+}$	$\frac{6900}{4900}$	Eradicated	Good	GOT ↑
17	74 M	42	Pneumonia (-)		<i>E. faecalis</i> (++) <i>E. faecalis</i> (++)	SCE-2787	0.5 × 2	IVD	7	7.0	$\frac{38.3}{<37.0}$	$\frac{125}{126}$	$\frac{2+}{1+}$	$\frac{4500}{5400}$	Unknown	Good	
18	75 F	27	Pneumonia Old tbc.		◎ <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	(-)	0.5 × 2	IVD	7	7.0	$\frac{37.5}{<37.0}$	$\frac{100}{105}$	$\frac{3+}{±}$	$\frac{16300}{8400}$	Persisted	Good	Respirator
19	83 M	38	Pneumonia Pulm. emphysema & Rectal cancer		◎ <i>S. aureus</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (+)	CAZ +FOM	0.25 × 2	IVD	7	3.5	$\frac{39.5}{38.3}$	$\frac{57}{97}$	$\frac{6+}{5+}$	$\frac{8500}{6200}$	Eradicated	Good	GOT, GPT ALP ↑
20	57 M	54	Pneumonia Old tbc.		<i>P. cepacia</i> (+) <i>Acinetobacter</i> sp. (+) <i>S. aureus</i> (++) <i>Acinetobacter</i> sp. (+)	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	$\frac{39.0}{<37.0}$	$\frac{161}{170}$	$\frac{5+}{2+}$	$\frac{18100}{6300}$	Unknown	Good	Respirator
21	72 ?	35	Pneumonia CVD		◎ <i>K. pneumoniae</i> (++) (≤0.025) <i>P. aeruginosa</i> (+)	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	$\frac{<37.0}{<37.0}$	$\frac{142}{92}$	$\frac{6+}{+}$	$\frac{4700}{3300}$	Eradicated	Good	GOT, GPT ALP, γ-GTP↑ LAP ↑
22	88 F	?	Pneumonia Senile dementia		◎ <i>K. pneumoniae</i> (++) ND	(-)	0.5 × 2	IVD	18	17.5	$\frac{37.6}{<37.0}$	$\frac{72}{33}$	$\frac{6+}{-}$	$\frac{15200}{5100}$	Eradicated	Good	GPT ↑
23	81 M	39	Pneumonia Heart failure		◎ <i>S. pneumoniae</i> (++) NF	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	$\frac{39.0}{<37.0}$	$\frac{64}{27}$	$\frac{6+}{+}$	$\frac{9600}{4000}$	Eradicated	Good	
24	85 M	39	Pneumonia CVD		◎ <i>P. mirabilis</i> (++) NF	TFLX	0.5 × 2	IVD	14	14.0	$\frac{37.6}{37.1}$	$\frac{103}{89}$	$\frac{5+}{2+}$	$\frac{9800}{5800}$	Eradicated	Good	ALP ↑
25	71 M	65	Pneumonia Old tbc.		NF <i>A. calcoaceticus</i> (+)	(-)	0.5 × 2	IVD	15	14.5	$\frac{37.7}{<37.0}$	$\frac{103}{118}$	$\frac{6+}{2+}$	$\frac{12500}{7600}$	Unknown	Good	
26	81 M	51	Pneumonia DM, CVD, Cholelithiasis & Old tbc.		◎ <i>S. aureus</i> (++) NF	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	$\frac{38.5}{37.0}$	$\frac{60}{35}$	$\frac{5+}{3+}$	$\frac{12500}{5200}$	Eradicated	Good	
27	86 F	34	Pneumonia CVD, Anemia & Nephrosclerosis		◎ <i>S. aureus</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (++)	CAZ	0.5 × 2	IVD	11	11.0	$\frac{38.2}{37.4}$	$\frac{183}{60}$	$\frac{3+}{+}$	$\frac{2200}{4100}$	Eradicated	Good	Tracheotomy Eosino. ↑
28	71 M	38	Pneumonia DM & CVD		◎ <i>S. aureus</i> (++) NF	(-)	0.5 × 2	IVD	11	10.5	$\frac{39.0}{37.1}$	$\frac{84}{104}$	$\frac{6+}{2+}$	$\frac{7200}{4800}$	Eradicated	Good	GOT, GPT ALP ↑

◎: causative organism CVD: cardiovascular disease DM: diabetes mellitus ND: not detected NF: normal flora

CAZ: ceftazidime FOM: fosfomicin TFLX: tosufoxacina

\*:  $\frac{\text{Before therapy}}{\text{After therapy}}$

Table 5-3. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis		Isolated* organisms (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration				BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication				Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacterio- logical	Clinical	
29	86 M	42	Pneumonia with pleuritis CVD & Hypertension	<i>S. epidermidis</i> (##) <i>E. faecalis</i> (##) <i>S. epidermidis</i> (++) <i>E. faecalis</i> (+) <i>A. anthracis</i> (+)	DQ-2556	0.5 × 2	IVD	14	14.0	38.9 37.0	99 82	3+ ±	7200 5600	Unknown	Good		
30	64 M	49	Pneumonia with pleuritis CVD & Glomerulonephritis	ND Not done	CZX	0.5 × 2	IVD	7	6.5	37.2 37.8	103 35	6+ 5+	13200 13900	Unknown	Good	Fever Eruption P.T. act. ↓	
31	80 F	27	Pneumonia with pleuritis Osteoporosis	⊙ <i>E. coli</i> (++) ⊙ <i>S. aureus</i> (##) <i>S. aureus</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (##)	CPZ	0.5 × 2	IVD	15	15.0	37.7 37.5	12 6	3+ 3+	12100 12900	Replaced	Poor	CAZ+MINO Good	
32	76 M	46	Pneumonia with pleuritis Hypertension	NF NF	DQ-2556	0.5 × 2	IVD	7	7.0	37.4 <37.0	40 23	+ -	4800 4200	Unknown	Good		
33	75 M	60	Pneumonia with pyothorax (-)	⊙ <i>S. aureus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	0.5 × 2	IVD	14	14.0	39.1 <37.0	75 100	6+ 5+	33000 7200	Eradicated	Good	Respirator	
34	62 F	58	Pulm. abscess DM & Fatty liver	<i>K. pneumoniae</i> (##) NF	(-)	0.25 × 2	IVD	14	7.0	37.8 <37.0	96 66	6+ +	12700 5600	Unknown	Good		
35	53 M	56	Pulm. abscess DM	<i>H. parahaemolyticus</i> (##) ND	CMZ	0.5 × 2	IVD	14	14.0	38.5 <37.0	118 19	5+ -	9500 5500	Unknown	Good	GOT, GPT ↑	
36	79 F	41	Chr. bronchitis (-)	NF NF	ME-1207	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.2 <37.0	128 30	2+ +	6400 7300	Unknown	Good		
37	80 F	40	Chr. bronchitis (-)	⊙ <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	(-)	0.5 × 2	IVD	7	7.0	37.4 <37.0	106 155	3+ 2+	10100 7000	Persisted	Good		
38	80 M	45	Br. asthma + RTI Old tbc.	⊙ <i>S. pneumoniae</i> (##) ⊙ <i>H. influenzae</i> (##) NF	(-)	0.5 × 2	IVD	12	12.0	38.0 <37.0	41 21	6+ ±	16100 5800	Eradicated	Good		
39	72 F	37	Br. asthma + RTI Hypertension	⊙ <i>S. pneumoniae</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) ND	(-)	0.25 × 2	IVD	9	4.5	37.2 <37.0	56 10	5+ -	12700 6600	Eradicated	Excellent		
40	85 F	45	Br. asthma + RTI DM	⊙ <i>H. parainfluenzae</i> (##) <i>S. epidermidis</i> (++)	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.8 <37.0	39 18	3+ ±	15400 6900	Eradicated	Good		
41	80 M	46	Br. asthma + RTI Old tbc.	NF <i>E. faecalis</i> (+)	(-)	0.25 × 2	IVD	7	3.5	37.4 <37.0	10 10	2+ ±	4900 7000	Unknown	Good		

⊙: causative organism CVD: cardiovascular disease RTI: respiratory tract infection DM: diabetes mellitus NF: normal flora ND: not detected  
 CZX: ceftizoxime CPZ: cefopemzone CMZ: cefmetazole

\*: Before therapy  
 After therapy

Table 5-4. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & Complication	Isolated* organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )	Invalid preceding therapy	Administration				BT* ( $^{\circ}\text{C}$ )	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
						Daily dose (g $\times$ times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacterio- logical	Clinical	
42	76 M	41	Pulm. emphysema + RTI	NF	(-)	0.5 $\times$ 2	IVD	12	12.0	37.5	2	5+	6000	Unknown	Good	
			Gastric ulcer & Chr. hepatitis	<i>S. aureus</i> (+)						<37.0						
43	73 M	40	Pulm. emphysema + RTI	◎ <i>S. pneumoniae</i> (##) ( $\leq 0.025$ )	(-)	0.25 $\times$ 2	IVD	7	3.5	37.4	30	5+	6000	Eradicated	Good	
			Pneumothorax	NF						<37.0						
44	64 F	52	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>H. influenzae</i> (##) (0.10)	(-)	0.25 $\times$ 2	IVD	7	3.5	38.3	56	5+	10600	Eradicated	Good	GOT, GPT↑
			(-)	◎ <i>S. aureus</i> NF						<37.0						
45	73 M	31	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>K. pneumoniae</i> (##)	(-)	0.5 $\times$ 2	IVD	16	15.5	38.6	146	5+	7500	Eradicated	Good	Eosino. ↑
			(-)	<i>S. epidermidis</i> (+)						37.0						
46	68 F	39	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>S. pneumoniae</i> (##)	(-)	0.5 $\times$ 2	IVD	7	7.0	38.0	87	2+	12500	Eradicated	Good	
			(-)	NF						<37.0						
47	68 M	71	Bronchiectasis + RTI	NF	ABPC	0.5 $\times$ 2	IVD	8	7.5	38.3	141	6+	7200	Unknown	Good	
			Old tbc. & Fatty liver	NF						<37.0						
48	77 F	32	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>P. mirabilis</i> (##)	(-)	0.5 $\times$ 2	IVD	13	12.5	37.4	47	3+	8700	Eradicated	Good	GOT, ALP, LDH ↓ P.T. act. ↓
			(-)	<i>P. fluorescens</i> (+)						<37.0						
49	70 F	27	Old tbc. + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i> (##)	(-)	0.25 $\times$ 2	IVD	7	3.5	37.7	70	2+	7700	Decreased	Good	Respirator
			Heart failure	◎ <i>P. cepacia</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (+)						<37.0						
50	57 M	57	Old tbc. + RTI	NF	(-)	0.5 $\times$ 2	IVD	11	11.0	37.6	45	+	10200	Unknown	Good	GOT ↑ Respirator
			(-)	<i>E. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)						<37.0						
51	74 F	27	Old tbc. + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i> (##)	(-)	0.25 $\times$ 2	IVD	7	10.5	37.8	69	3+	8100	Persisted	Good	GOT, GPT, ALP, LAP ↑ Respirator
			Heart failure	(1.56) <i>P. aeruginosa</i> (++)						<37.0						
52	75 F	30	Old tbc. + RTI	◎ <i>S. pneumoniae</i> (##)	(-)	0.25 $\times$ 2	IVD	7	3.5	37.7	136	6+	9800	Decreased	Good	Respirator
			Heart failure	( $\leq 0.025$ ) ◎ <i>P. aeruginosa</i> (++) (3.13) <i>P. aeruginosa</i> (##)						<37.0						

◎: causative organism RTI: respiratory tract infection NF: normal flora ABPC: ampicillin

\*.: Before therapy

\*.: After therapy

合併も認め、胸部X線所見の改善がみられず他剤に再度変更した。症例31は胸膜炎を伴っており、cefoperazoneが無効で本剤を使用したところ、一時胸部X線所見は改善し、喀痰から分離された*E. coli*, *S. aureus*のうち*E. coli*の消失をみたが、*S. aureus*は消失せず交代菌として*P. aeruginosa*が出現、胸部X線所見も再増悪したため無効とした。CAZとminocyclineの併用が有効であった。症例2は慢性肝炎患者が両側下葉に肺炎の合併をみたもので、本剤250mg 1日2回の使用で、2日目に解熱、起炎菌である*H. influenzae*は

消失し、その他の臨床症状、胸部X線所見の急速な改善を得たため著効とした。他27例は有効であった。分離された*S. aureus* 8株、*S. pneumoniae* 3株、*H. influenzae* 1株、*P. aeruginosa* 2株、*K. pneumoniae* 2株、*P. mirabilis* 1株のうち、*S. aureus* 1株、*P. aeruginosa* 2株を除きいずれも徐菌された。

慢性気管支炎例の症例36、37は同一症例でいずれも有効であったが、症例37の*P. aeruginosa*は存続した。

症例38~41の気管支喘息例はいずれも有効以上で、分離された*S. pneumoniae* + *H. influenzae*, *S.*

Table 5-5. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis		Isolated* organisms (MIC: µg/ml)	Invalid preceding therapy	Administration				BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (/mm <sup>3</sup> )	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication				Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacterio- logical	Clinical	
53	71 F	33	Old tbc. + RTI (-)	◎ <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	SCE-2787	0.25 x 2	IVD	7	3.5	37.6 <37.0	58 108	2+ +	8100 6500	Persisted	Good	Respirator	
54	57 M	55	Old tbc. + RTI (-)	◎ <i>E. cloacae</i> (++) <i>S. aureus</i> (++) <i>P. cepacia</i> (++)	DR-3355	0.5 x 2	IVD	14	14.0	37.6 <37.0	118 146	5+ 2+	7000 4600	Replaced	Good	Respirator	
55	57 M	54	Old tbc. + RTI (-)	◎ <i>S. milleri</i> (++) <i>S. aureus</i> (+) <i>Acinetobacter</i> sp. (+)	OFLX	0.5 x 2	IVD	9	8.5	37.2 <37.0	86 116	3+ (5+) 2+	7400 7200	Eradicated	Good	Respirator	
56	75 F	27	Old tbc. + RTI Heart failure	◎ <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. cepacia</i> (+)	(-)	0.5 x 2	IVD	9	8.5	37.4 <37.0	85 104	2+ ±	11000 9400	Persisted	Good	Respirator	
57	69 M	44	Pyothorax Old tbc.	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>X. maltophilia</i> (+)	(-)	0.5 x 2	IVD	14	14.0	37.7 <37.0	55 44	5+ 3+	7500 8100	Unknown	Good	Coombs →(+) PT act. ↓	
58	60 F	50	Pyothorax Myasthenia gravis	NF <i>K. oxytoca</i> (+)	AT-4140	0.5 x 2	IVD	11	11.0	37.8 37.4	72 65	5+ 5+	8700 10100	Unknown	Poor	GPT ↑	
59	62 F	43	Pyothorax Chr. bronchitis	NF NF	AZT + CLDM-P	0.5 x 2	IVD	14	14.0	37.2 <37.0	105 65	1+ ±	6300 5600	Unknown	Good		
60	22 M	55	Tuberculous pleurisy (-)	ND ND Not done	(-)	0.5 x 2	IVD	6	6.0	38.2 37.3	88 85	5+ 3+	5700 5200	Unknown	Undeter- mined		
61	81 F	41	Subcutaneous abscess RA pulm. fibrosis Iron deficiency anemia & Hypertension	◎ <i>S. aureus</i> (++)  ND	(-)	0.5 x 2	IVD	22	22.0	37.6 <37.0	25 42	5+ ±	15400 4400	Eradicated	Good		

◎: causative organism RTI: respiratory tract infection NF: normal flora ND: not detected

OFLX: ofloxacin AZT: aztreonam CLDM: clindamycin

\*: Before therapy  
After therapy

*pneumoniae*, *H. parainfluenzae*はすべて消失をみた。肺炎腫例2例(症例42, 43)も有効で*S. pneumoniae*は除菌された。

症例44~48の5例は気管支拡張症例で4例で起炎菌が判明し、それぞれ*S. aureus* + *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*が検出されいずれも消失し、全例有効であった。

症例49~56の8例は陳旧性肺結核症に起因する低肺機能患者で、いずれもレスピレーターの装着を必要とした呼吸不全例である。起炎菌は1例で不明であったが、*P. aeruginosa*が3例、*S. milleri*, *E. cloacae*が各1例、*P. aeruginosa* + *P. cepacia*, *S. pneumoniae* + *P. aeruginosa*が各々1例より分離され、*P. aeruginosa*は残存したが*S. pneumoniae*, *S. milleri*, *E. cloacae*, *P. cepacia*は消失をみた。8例全例有効であった。

症例57~59は膿胸例で、症例57, 59は有効であった。症例58は基礎に重症筋無力症を有している患者でsparfloxacinが無効であったため本剤を使用したものであるが、胸部X線所見の増悪をきたし無効とした。Aztreonamとclindamycinの併用が有効であった。症例60は左胸膜炎に対して使用したが、のちに結核性のもとの判明したため判定不能とした。

症例61は左下腿の皮下膿瘍例で、膿からは*S. pneumoniae*が検出されたため本剤を500mg 1日2回2日間使用した。左下腿の疼痛、腫脹、浮腫は順調に改善し、菌の消失も得、有効であった。

疾患別の効果を見るとTable 6のごとく肺炎・肺化膿症で33例中31例(93.9%)、慢性気道感染症では21例全例(100%)が有効以上であり、全体の有効率が94.9%と極めて高い結果を得た。

起炎菌判明35例の細菌学的効果は消失24例、交代2

例、減少(一部分消失を含む)2例、不変7例で74.3%の除菌率であった。*S. pneumoniae* 8株(症例7, 10, 23, 38, 39, 43, 46, 52), *S. milleri* 1株(症例55), *H. influenzae* 3株(症例2, 38, 44), *H. parainfluenzae* 1株(症例40), *K. pneumoniae* 3株(症例21, 22, 45), *E. coli* 1株(症例31), *P. mirabilis* 2株(症例24, 48), *E. cloacae* 1株(症例54), *P. cepacia* 1株(症例49)はいずれも消失をみたが、*S. aureus* 11株は9株(症例2, 16, 19, 26, 27, 28, 33, 44, 61)消失、2株(症例15, 31)不変、*P. aeruginosa* 8株は1株(症例49)減少、7株(症例9, 18, 37, 51, 52, 53, 56)不変であった。

## 2) 副作用

1例(症例30)で治療3日目に発疹、6日目に発熱が出現したが、特に処置をせず本剤中止後改善をみている。

検査成績上GOTの上昇を3例(症例4, 16, 50), GPTの上昇を2例(症例22, 58), GOT, GPTの上昇を2例(症例35, 44), ALPの上昇を1例(症例24), GOT, BUNの上昇を1例(症例10), GOT, GPT, ALPの上昇を2例(症例19, 28), GOT, GPT, ALP, LDHの上昇を1例(症例15), GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, LAPの上昇を1例(症例21), GOT, GPT, ALP, LAPの上昇を1例(症例51), GOT, ALP, LDHの上昇, プロトロンビン活性度の低下を1例(症例48), プロトロンビン活性度の低下を2例(症例12, 30), プロトロンビン活性度の低下, 直接クームス試験の陽性化を1例(症例57), 好酸球増多2例(症例27, 45)で認めたがいずれも軽度のものであった。症例2, 5, 9, 11, 26, 35, 42, 47の肝機能異常は基礎疾患、症例42のヘマトクリットの低下は消化管出血によると考えられた。

Table 6. Overall clinical efficacy of meropenem treatment

Diagnosis		No. of cases	Global judgement					Overall efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	
RTI	Tonsillitis	1		1				1/1
	Pneumonia	32	1	27		2	2	28/30 (93.3)
	Pulm abscess	2		2				2/2
	COPD with RTI	21	1	20				21/21 (100.0)
	Pyothorax	3		2		1		2/3
	Others	1					1	
Sub-Total		60	2	52		3	3	54/57 (94.7)
Others		1		1				1/1
Total		61	2	53		3	3	55/58 (94.8)

RTI: respiratory tract infection COPD: chronic obstructive pulmonary disease

Table 7-1. Laboratory findings of meropenem before and after therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P. T. act. (%)
1	7.0	B	13	1.0	25	19	156	0.3	39.2	15.2	10000	77	0	(-)	>100
		A	15	0.6	19	28	197	0.3	39.9	36.0	8300	68	3	(-)	>100
2	6.0	B	18	0.8	75	101	222	0.9	44.2	14.4	7300	78	2	(-)	>100
		A	17	0.6	182	309	321	0.3	45.4	18.8	5000	57	1	(-)	92
3	7.0	B	14	0.4	15	6	125	0.2	34.7	34.8	5800	73	1	(-)	>100
		A	13	0.3	21	7	153	0.2	37.0	44.4	7700	77	0	(-)	>100
4	5.5	B	18	0.7	15	4	125	0.8	33.0	16.1	10600	86	0	(-)	>100
		A	20	0.7	37	29	130	0.3	34.0	22.7	4000	52	1	(-)	>100
5	14.0	B	20	0.9	52	77	630	0.7	43.2	32.6	14100	83	0	(-)	>100
		A	16	0.7	32	75	447	0.4	45.5	42.2	6500	54	3	(-)	84
6	7.0	B	17	1.2	19	14	209	0.1	34.0	24.2	8300	73	0	(-)	>100
		A	11	0.9	10	9	218	0.1	34.3	38.8	8800	57	0	(-)	>100
7	7.0	B	21	0.7	29	10	227	0.7	35.4	19.2	28700	93	0	(-)	>100
		A	11	0.5	16	11	159	0.3	32.9	51.1	5500	50	3	(-)	100
8	1.0	B	33	1.1	86	56	239		28.5	14.9	12600	94	0		72
9	7.5	B	10	0.2	34	16	364	1.8	36.3	6.4	10200	93	0	(-)	70
		A	9	0.2	63	39	493	1.8	33.0	4.5	7400	88	0	(-)	100
10	3.5	B	19	0.9	17	11	216	0.6	31.7	19.3	9000	86	0	(-)	>100
		A	25	0.8	41	31	230	0.3	31.8	27.6	6800	72	3	(-)	>100
11	8.5	B	14	0.9	102	42	346	0.5	34.4	19.7	8200	81	0	(-)	64
		A	15	0.9	77	26	358	0.7	31.3	14.3	8700	78	3	(-)	57
12	3.5	B	26	1.3	28	21	156	0.2	32.3	17.7	6400	68	4	(-)	>100
		A	26	1.1	28	24	157	0.3	35.0	18.7	6900	71	3	(-)	68
13	3.5	B	14	0.6	30	27	330	0.2	38.0	20.9	9800	94	0	(-)	>100
		A	13	0.6	29	23	293	0.1	35.4	28.6	5300	59	5	(-)	>100
14	3.5	B	17	1.0	34	24	627	0.9	39.8	33.8	6600	85	1	(-)	>100
		A	19	0.8	26	19	541	0.8	37.1	26.0	5500	93	0	(-)	82
15	12.5	B	25	0.3	18	8	212	0.3	26.0	42.8	12600	88	0	(-)	32.5
		A	50	0.3	69	68	746	0.7	32.3	13.1	11000	87	0	(-)	44
16	3.5	B	8	0.4	24	12	180	0.3	26.9	37.1	6900	88	4	(-)	>100
		A	10	0.3	38	19	191	0.6	37.1	24.6	4900	66	2	(-)	>100
17	7.0	B	20	0.8	17	6	272	0.3	27.1	38.5	4500	72	1	(-)	>100
		A	24	0.8	17	7	328	0.3	29.3	36.9	5400	78	1	(-)	>100
18	7.0	B	19	0.4	20	12	277	0.2	37.6	19.2	16300	79	3	(-)	>100
		A	17	0.4	26	11	251	0.3	34.2	21.3	8400	70	1	(-)	>100
19	3.5	B	46	0.4	23	19	212	0.6	25.4	28.0	8500	82	0	(-)	>100
		A	37	0.3	75	59	287	0.5	24.3	35.4	6200	80	0	(-)	>100
20	14.0	B	17	0.5	25	20	297	0.3	30.5	17.2	18100	88	1	(-)	
		A	14	0.5	20	16	283	0.5	27.8	23.4	6300	63	2	(-)	>100
21	14.0	B	35	0.7	49	22	334	0.5	32.2	28.0	4700	91	0	(-)	
		A	13	0.4	131	98	842	0.2	25.3	28.5	3300	77	0	(-)	>100
22	17.5	B	35	1.1	39	24	185	0.4	35.0	26.7	15200	87	0	(-)	>100
		A	21	0.6	30	37	197	0.3	34.2	34.9	5100	62	0	(-)	>100
23	14.0	B	45	1.5	126	35	245	0.6	39.1	8.2	9600	82	0	(-)	>100
		A	16	0.8	21	16	245	0.3	32.8	35.6	4000	48	3	(-)	>100
24	14.0	B	33	0.9	18	15	230	0.3	31.1	18.0	9800	91	0	(-)	>100
		A	21	0.7	21	24	330	0.2	32.0	30.6	5800	79	1	(-)	>100
25	14.5	B	17	1.0	63	52	256	0.5	39.8	25.6	12500	81	1	(-)	>100
		A	14	0.8	33	42	205	0.3	37.4	38.6	7600	83	2	(-)	>100
26	14.0	B	13	0.5	146	227	1527	1.8	28.0	19.1	12500	75	1	(-)	>100
		A	9	0.5	20	17	491	0.6	29.6	20.0	5200	49	1	(-)	>100
27	11.0	B	89	1.2	51	27	580	0.5	18.0	17.9	2200	26	6		
		A	74	0.9	25	23	590	0.9	24.5	12.8	4100	53	13	(-)	80
28	10.5	B	63	1.5	26	28	256	0.5	43.1	10.2	7200	84	1	(-)	29
		A	13	0.4	50	67	300	0.2	29.3	31.2	4800	68	0	(-)	>100
29	14.0	B	31	1.3	12	5	247	0.2	27.6	24.7	7200	74	8	(-)	>100
		A	34	1.1	16	6	268	0.2	27.5	25.7	5600	68	2	(-)	92
30	6.5	B	25	1.1	13	4	167	0.5	35.6	31.3	13200	83	1	(-)	100
		A	14	1.2	17	14	235	0.3	33.3	31.7	13900	88	2	(-)	48
31	15.0	B	14	0.4	28	19	173	0.8	39.5	12.3	12100	93	0	(-)	>100
		A	12	0.4	24	19	262	0.4	38.9	23.6	12900	89	0	(-)	>100

B: before therapy A: after therapy

Table 7-2. Laboratory findings of meropenem before and after therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P.T.act. (%)
32	7.0	B	15	0.8	19	14	264	0.2	31.8	49.1	4800	53	4	(-)	>100
		A	17	0.7	18	9	244	0.2	31.2	29.7	4200	44	3	(-)	>100
33	14.0	B	107	3.4	183	38	434	1.7	31.8	23.6	33000	97	0	(-)	>100
		A	16	0.6	24	24	263	0.5	25.9	27.6	7200	80	1	(-)	100
34	7.0	B	21	0.7	28	38	188	0.2	40.8	35.9	12700	73	0	(-)	>100
		A	16	0.6	28	34	142	0.3	38.1	32.3	5600	63	3	(-)	>100
35	14.0	B	14	0.7	20	25	226	0.2	41.8	37.3	9500	78	0	(-)	>100
		A	13	0.8	46	56	226	0.3	41.1	48.3	5500	48	3	(-)	>100
36	3.5	B	20	0.6	16	7	177	0.3	33.8	25.3	6400	66	4	(-)	>100
		A	19	0.5	15	6	188	0.2	34.4	24.4	7300	67	3	(-)	>100
37	7.0	B	26	0.8	13	5	162	0.3	37.3	33.3	10100	86	1	(-)	>100
		A	23	0.9	14	4	157	0.2	32.9	29.8	7000	75	5	(-)	>100
38	12.0	B	18	0.9	26	12	116	1.3	42.0	15.1	16100	86	1	(-)	>100
		A	16	0.7	17	10	131	0.3	37.9	28.2	5800	62	5	(-)	>100
39	4.5	B	18	0.4	19	5	157	0.6	43.2	38.6	12700	74	1	(-)	>100
		A	20	0.3	17	2	127	0.4	41.3	24.2	6600	66	3	(-)	>100
40	3.5	B	22	0.8	11	7	288	0.3	34.1	31.2	15400	93	0	(-)	100
		A	18	0.8	18	14	220	0.2	31.2	38.1	6900	39	5	(-)	>100
41	3.5	B	19	0.9	22	9	129	0.4	45.3	15.1	4900	89	0	(-)	>100
		A	17	0.7	22	12	115	0.2	39.4	19.1	7000	64	3	(-)	>100
42	12.0	B	44	1.8	39	17	155	2.0	67.0	9.7	6000	87	0	(-)	23
		A	25	0.9	43	29	97	1.8	22.4	11.3	6400	72	2	(-)	52
43	3.5	B	17	0.6	25	14	181	0.7	38.5	17.2	6000	73	3	(-)	>100
		A	20	0.6	26	18	216	0.2	37.4	21.9	6000	69	8	(-)	>100
44	3.5	B	11	0.5	16	16	223	0.1	34.4	27.0	10600	64	1	(-)	>100
		A	16	0.5	46	47	210	0.2	35.8	36.9	7500	60	2	(-)	>100
45	15.5	B	10	0.6	12	5	113	0.3	29.4	14.7	7500	58	2	(-)	>100
		A	14	0.4	17	6	118	0.3	23.8	21.5	6000	31	11	(-)	>100
46	7.0	B	17	0.6	20	9	195	0.2	35.2	47.5	12500	73	0	(-)	>100
		A	10	0.5	23	10	203	0.2	35.4	37.7	8300	65	1	(-)	>100
47	7.5	B	14	0.8	67	84	512	0.6	41.1	22.5	7200	70	2	(-)	>100
		A	14	0.8	29	39	304	0.3	40.1	28.0	7500	61	4	(-)	>100
48	12.5	B	21	0.6	24	12	223	0.6	40.9	17.0	8700	91	0	(-)	>100
		A	11	0.7	49	18	326	0.5	41.5	19.2	4500	68	0	(-)	70
49	3.5	B	25	0.7	10	10	159	0.2	33.1	24.0	7700	81	2	(-)	>100
		A	21	0.6	14	1	140	0.1	29.1	27.5	7400	73	1	(-)	>100
50	11.0	B	12	0.4	16	9	176	0.3	41.9	13.6	10200	84	0	(-)	>100
		A	18	0.3	37	34	172	0.6	35.5	14.8	4100	52	4	(-)	76
51	10.5	B	22	0.2	23	7	260	0.5	40.3	15.5	8100	84	0	(-)	>100
		A	29	0.2	55	72	394	0.3	34.1	32.7	6500	75	1	(-)	>100
52	3.5	B	31	0.6	16	9	363	0.4	36.3	18.6	9800	80	0	(-)	>100
		A	17	0.4	20	10	330	0.1	34.6	24.3	5400	72	3	(-)	>100
53	3.5	B	15	0.6	16	11	190	0.4	28.6	31.0	8100	76	1	(-)	>100
		A	18	0.6	16	13	268	0.5	31.1	40.0	6500	75	5	(-)	>100
54	14.0	B	10	0.5	16	11	235	0.2	34.6	12.5	7000	73	1	(-)	>100
		A	14	0.5	26	22	233	0.4	29.3	19.1	4000	48	4	(-)	>100
55	8.5	B	12	0.7	13	8	209	0.3	37.2	11.3	7400	65	0	(-)	>100
		A	11	0.7	20	11	197	0.2	35.6	14.9	7200	68	3	(-)	>100
56	8.5	B	13	0.6	40	28	344	0.4	37.1	22.4	11000	86	0	(-)	>100
		A	17	0.6	28	16	311	0.3	33.4	21.6	9400	71	0	(-)	>100
57	14.0	B	20	0.7	16	7	182	0.5	32.4	20.7	7500	77	0	(+)	>100
		A	23	0.7	25	11	214	0.8	37.2	23.4	8100	83	0	(+)	60
58	11.0	B	29	0.6	16	12	283	0.7	40.2	23.3	8700	81	1	(-)	>100
		A	9	0.3	12	15	264	0.4	34.2	43.2	10100	84	0	(-)	>100
59	14.0	B	20	0.7	16	8	239	0.1	32.5	48.0	6300	64	4	(-)	64
		A	14	0.6	14	10	253	0.1	33.0	26.8	5600	56	5	(-)	100
60	6.0	B	13	0.8	17	18	158	0.4	42.8	32.3	5700	67	0	(-)	>100
		A	10	0.7	23	33	163	0.2	35.9	44.1	5200	62	2	(-)	79
61	22.0	B	22	0.9	22	10	206	0.3	21.1	42.7	15400	89	0	(-)	>100
		A	15	0.4	13	10	173	0.4	24.2	43.6	4400	51	3	(-)	>100

B: before therapy A: after therapy

### Ⅲ. 考 察

MEPM 0.5gを腎機能正常者に30分間で点滴静注した際の24時間後までの尿中回収率はおよそ65%<sup>2)</sup>で、主たる排泄経路は腎と考えられる。一方、呼吸器感染症を繰り返す患者の中には腎疾患の合併や加齢に伴う腎機能の低下を認める症例が多く、このような患者の治療にあたっては腎機能障害の程度にそった投与計画を検討しておく必要がある。そこで我々は種々の腎機能障害患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。血中濃度のpeakは点滴静注直後にみられ、腎機能障害の程度にかかわらず、値そのものは有意差がなかった。腎機能高度障害例のⅢ群、Ⅳ群では点滴静注3.5時間後より血中濃度がⅠ、Ⅱ群に比して高値を示し、その後の低下は極めて緩徐となり、血中濃度半減期もⅠ群1.70時間、Ⅱ群2.53時間、Ⅲ群6.55時間、Ⅳ群8.07時間とⅢ群、Ⅳ群で著しく延長した。24時間までの尿中回収率はⅠ群49.0%、Ⅱ群48.5%であったが、Ⅲ群は27.0%と腎機能低下が高度になるに従い尿中への排泄量が減少する傾向がみられた。

このように腎機能低下に伴い、腎からの排泄が低下して、血中に長時間滞留するため、MEPMの臨床使用の際に投与量とともに、投与間隔の考慮が必要となり、その最適な指標はCcrであると考えられる。すなわち、Ccrが20ml/min未満の患者、透析導入患者においては0.25gあるいは0.5gを24時間毎に使用することにより適応菌種による感染症には対応出来ると考えられ、又、Ccrが30ml/min以上の患者であれば常用量の通常の間隔での使用が可能と思われる。我々は以前、同じcarbapenem系抗生物質であるpanipenem(PAPM)<sup>3)</sup>に付いて同様の検討を行い腎機能の悪化につれて血中半減期が延長しCcrが30ml/minを境に投与間隔の考慮が必要になると報告したが、MEPMにおいても指標としてのCcrを考慮した投与計画が必要であろう。

本試験で薬物動態を検討した症例のうち3例は臨床投与試験を実施した症例であった。Table 1のCase No. 5およびNo. 24に対応するもので、前者は0.25gを1日2回、後者は0.5gを1日2回投与して臨床評価を終えた。その後も感染を繰り返し9ヵ月および2ヵ月後にCcrがそれぞれ47.7ml/minおよび37.7ml/minであった。MEPM再投与の可能性を考え、次回の投与に備えて薬物動態の検討を行った。また、Table 1のCase No. 11はTable 5のCase No. 15およびNo. 27に対応するものでともに0.5gを1日2回投与して臨床評価を終えた。その後も感染を繰り返し、腎機能の悪化が進んで2回目投与の3ヵ月後にCcrが15.4ml/minとなったので次回の投与に備えて薬物動態を検討したものである。

以上の3例はいずれも臨床投与時のCcrは20ml/minを越えるもので1日2回の投与が妥当と考えられるものであったが、腎機能障害が更に進んだ場合投与回数の削減を考慮しなければならないと考える。また、MEPMの腎機能喪失患者における成績をみると清水ら<sup>4)</sup>が慢性血液透析を受けている症例に0.5gを1日1回投与して8日後の血中濃度を測定し、和田ら<sup>5)</sup>が腹膜還流透析施行中の患者に0.25gを1日1回投与して3日後の血中濃度を測定しそれぞれ適正な濃度が得られ、臨床効果は有効であったと報告している。一方、我々が臨床投与試験を行った61例のうちCcrを測定しその値が70ml/min～40ml/minの症例は8例(No. 3, 4, 6, 10, 12, 40, 50, 51)、37.5ml/minが1例(No. 30)、21.4ml/minが1例(No. 29)で全て1日2回投与して有用性が評価できた。また、副作用を認めなかったことから血中濃度が適性であったことを示唆すると考えられる。

呼吸器感染症60例、皮下膿瘍1例に使用した結果は著効2例、有効53例、無効3例、判定不能3例で、全体の有効率は94.8%であり、特に慢性気道感染症においては21例全例有効で100%の有効率を得た。細菌学的効果は消失24例、交代2例、減少(部分消失を含む)2例、不変7例で74.3%の除菌率であった。しかし、*P. aeruginosa*は検出された8株いずれも除菌されなかった。しかし1例を除く7例で臨床効果は有効であった。本菌のような弱毒性の場合果たして当該症例の起炎菌であるかどうかの判定は極めて困難であるが本研究では膿性痰中から多数の菌が認められた時、明らかに起炎性を持たない場合を除いて起炎菌とし臨床効果とは独立して細菌学的効果を検討した。*P. aeruginosa* 3例でMICを測定したがそれぞれ6.25 $\mu$ g/ml、1.56 $\mu$ g/ml、3.13 $\mu$ g/mlであった。山口ら<sup>6)</sup>辻ら<sup>7)</sup>がMEPMの喀痰中濃度はそれぞれ、最高1.23 $\mu$ g/ml、3.90 $\mu$ g/mlであったと報告していることから呼吸器感染における除菌効果のbreak pointをこの近辺に設定できると考えた。いずれにしてもMEPMの臨床効果はこれまで我々が実施したIPM<sup>8)</sup>やPAPM<sup>5)</sup>の成績と比較しても遜色のないもので、下気道感染症の主たる原因菌である*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *P. aeruginosa*のいずれに対しても本剤が強力な抗菌活性を示し、喀痰中への移行も他のカルバペネム剤と比較して同等ないし優れていること<sup>2)</sup>から妥当な結果といえよう。

副作用として発熱、発疹が1例にみられ、検査成績上20例で、異常を認めたが、いずれも軽度なもので重篤なものはみられず、安全に使用出来る薬剤と考え

られる。

文 献

- 1) 五島嵯智子：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
- 2) 松本文夫：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) 青木信樹，薄田芳丸，甲田 豊，高沢哲也，若林伸人，林 清一，新田 功，本間千鶴子：Panipenem/betamipronの体内動態および臨床成績。Chemotherapy 39(S-3)：372～384，1991
- 4) 清水武昭，土屋嘉明，佐藤 攻：Meropenemの胆汁中移行および外科的感染症の臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1)：507～513，1992
- 5) 和田光一，川島 崇，鈴木紀夫，五十嵐謙一，荒川正昭，武田 元，高頭正長：Meropenemの臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1)：814～818，1992
- 6) 山口悦郎，古屋 乾，伊藤昭英，川上義和，秋江研志，藤原 豊，岡崎 望，武井秀昭，西原久司，鈴木章彦，山本宏志，黒田練介，西浦洋一，常田育宏，河合栄邦：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。Chemotherapy 40(S-1)：294～301，1992
- 7) 辻 忠克，中野 均，松本博之，大崎能伸，小野寺壮吉，廣島 孝，藤内 智，藤田結花，大木康生，藤兼俊明，佐々木信博，清水哲夫，坂井英一：呼吸器感染症におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1)：283～287，1992
- 8) 青木信樹，関根 理，薄田芳丸，湯浅保子，若林伸人，林 清一，新田 功，田中富美子：Imipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791)に関する臨床的研究。Chemotherapy 33(S-4)：433～441，1985

## CLINICAL PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF MEROPENEM

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Yutaka Koda and Tetsuya Takasawa

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiich Hayashi, Isao Nitta and Chizuko Honma

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Kyoko Watanabe

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed carbapenem, meropenem (MEPM), and obtained the following results.

1) Clinical, pharmacological studies of MEPM were conducted in 14 patients with renal dysfunction. The drug was injected intravenously at a dose of 0.5 g by drip infusion for 30 minutes, and its concentrations in serum and urine were determined by bioassay. The concentrations of its metabolite (UK-1) were determined by high-performance liquid chromatography. The patients were classified according to creatinine clearance (Ccr) values into group I (n=5,  $Ccr \geq 40$  ml/min), group II (n=4,  $20 \leq Ccr < 40$  ml/min), group III (n=3,  $Ccr < 20$  ml/min), group IV (n=2, uremic patients). The peak serum levels of MEPM did not differ greatly among the four groups.  $T_{1/2\beta}$  of MEPM was 2.00 hour in group I, 2.53 hour in group II, 6.55 hour in group III, 8.07 hour in group IV. Thus, the serum concentration decreased more slowly in patients with severely impaired renal function, than in those with slight or moderate renal dysfunction. The urinary recovery rate was 49.0% in group I and 48.5% in group II, but in patients with severely impaired renal function (group III), it was 27.0%.

2) MEPM was used to treat 60 patients with respiratory tract infections and 1 with subcutaneous abscess. Clinical response was excellent in 2, good in 53, poor in 3 and undetermined in 3. As an adverse reaction, fever and eruption were observed in one case. Laboratory tests revealed liver dysfunction in 15, eosinophilia in 2, elevation of BUN in 1, decline in prothrombin activity in 4, and change to a positive of direct Coombs test in 1. However, these findings were slight and no severe side effects caused by the drug were observed.