

呼吸器感染症におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討

杉本勇二・松本行雄・寺本英己・小西龍也

阪田拓哉・千酌浩樹・櫃田 豊

佐々木孝夫

鳥取大学第三内科*

新しいカルバペネム系抗生物質meropenemの呼吸器病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症に対する臨床効果ならびに有用性について検討を行い、下記の結果を得た。

呼吸器臨床分離株に対する本剤のMIC₈₀はmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.1 μ g/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 25 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.05 μ g/ml以下, *Haemophilus influenzae* 0.1 μ g/ml, *Branhamella catarrhalis* 0.05 μ g/ml以下, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13 μ g/mlであった。

呼吸器感染症10例(肺炎2例, びまん性汎細気管支炎7例・気管支拡張症1例)における本剤の臨床効果は著効1例, 有効8例, 不明1例で, 有効率は100%であった。自覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値では2例に好酸球の軽度増加を認めた。

以上より本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : Meropenem, 呼吸器感染症

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物質であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌活性を示すとされる。特にグラム陰性菌に対する抗菌力が強く, 緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵性グラム陰性菌に対しても imipenem (IPM) や第三世代セフェム剤よりも優れた抗菌活性を示し, また本剤は腎のデヒドロペプチダーゼに安定で, はじめて単剤での投与が可能となっている¹⁾。

今回, 我々は本剤の臨床分離株に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

呼吸器疾患患者の喀痰より分離した *Staphylococcus aureus* 42株 (MSSA 22株, MRSA 20株), *Streptococcus pneumoniae* 20株, *Haemophilus influenzae* 20株, *Branhamella catarrhalis* 21株, *Pseudomonas aeruginosa* 16株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。薬剤は MEPM と対照として IPM, ceftazidime (CAZ), methicillin (DMPPC) を使用した。MIC は日本化学療法学会標準法²⁾ に準じて寒天平板希釈法により接種菌量 1×10^6 CFU/ml で測定した。測定培地として *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% ウサ

ギ脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton agar (BBL) を用い, ミクロプランター MIT-27P (佐久間製作所) を使用し被検菌を接種した。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象は平成元年10月から平成2年7月にかけて鳥取大学第三内科に入院し, 治験参加の同意の得られた呼吸器感染症10例でその内訳は肺炎2例, びまん性汎細気管支炎7例, 気管支拡張症1例であった。男性9例, 女性1例で, 年齢は35~77歳であった。投与法は本剤1回0.5から1.0gを生理食塩液100から250mlに溶解し, 1日2回点滴静注し, 投与期間は原則として7日~14日前後とした。

臨床効果の判定は起炎菌の消長, 喀痰量, 発熱, 白血球数, CRP³⁾ に加え, 胸部X線写真の経過から, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階で判定した。副作用については症状を厳密に観察し, 臨床検査値異常を示した症例について本剤との関連性を検討した。

II. 成績

1. 抗菌力 (Table 1)

MSSA に対する MEPM の MIC₅₀, MIC₈₀ はそれぞれ 0.05 μ g/ml 以下, 0.1 μ g/ml で CAZ, DMPPC に比し優れていたが, IPM には劣る成績であった。MRSA に対しては MIC₅₀, MIC₈₀ とも 25 μ g/ml で, IPM よりやや優れ

*〒683 米子市西町36-1

ていた。

*S. pneumoniae*に対してはMEPM, IPMも全ての株がMIC 0.05 μ g/ml以下にあり, CAZに比し優れていた。*H. influenzae*に対するMEPMのMIC₈₀は0.1 μ g/mlでIPMのMEPMのMIC₈₀の1.56 μ g/mlより優れた成績であり, またCAZよりも優れていた。*B. catarrhalis*に対するMEPMのMICは全ての株で0.05 μ g/ml以下で, IPM, CAZより優れていた。*P. aeruginosa*に対するMEPMのMIC₅₀およびMIC₈₀は, それぞれ0.39 μ g/ml, 3.13 μ g/mlで, IPM, CAZより数段優れた成績であった。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

本剤を投与した症例の診断名, 投与量, 細菌検査結果, 臨床効果, 副作用をTable 2に, 投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。投与期間は5~16.5日間であった。

臨床効果は著効1例, 有効8例, 不明1例で, 有効率100%であった。不明と判定したCase 5はびまん性汎細気管支炎例で, 咳嗽, 喀痰の増加, 微熱, 呼吸困難の増強をきたし感染増悪と考え本剤を投与したが改善がみられず, 本剤中止後ステロイド剤にて改善し, 最終的には膠原病の合併によるものと診断し, 効果判定

から除外した。

起炎菌を推定しえたものは7例8株で, *S. pneumoniae* 2株, *H. influenzae* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *P. aeruginosa* 4株であり, *P. aeruginosa* 3株を除き除菌された。

自覚的には副作用を認めなかったが, 臨床検査値の異常としてCase 2, 7の2例で末梢血好酸球の軽度増加を認めたが投与終了後正常値に復した。

Ⅲ. 考 察

従来のカルバペネム系抗生物質であるIPMはグラム陽性, グラム陰性の好気性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を示し, 各種 β -ラクタマーゼに対し極めて安定で, 多くの多剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有しているが, 腎のデヒドロペプチダーゼにより代謝され不活化されるためcilastatin (CS)の配合を必要としている¹⁾。しかしながらMEPMは腎のデヒドロペプチダーゼに安定であることから, 単剤での投与が可能となり, IPMと同様の幅広い抗菌スペクトラムを有することが報告されている¹⁾。

今回の我々の成績においても, 本剤は*S. aureus* (MSSA), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶ CFU/ml)

| Strain (No. of strains) | Drug | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | | ≤ 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| MSSA (22) | Meropenem | 13 | 5 | 2 | 2 | | | | | | | | | |
| | Imipenem | 22 | | | | | | | | | | | | |
| | Ceftazidime | | | | | | | 1 | 16 | 5 | | | | |
| | Methicillin | | | | | 8 | 10 | 2 | 2 | | | | | |
| MRSA (20) | Meropenem | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 16 | | | |
| | Imipenem | | | | 1 | | | | 1 | 3 | 2 | 13 | | |
| | Ceftazidime | | | | | | | | | | | 1 | 1 | 18 |
| | Methicillin | | | | | | | | | 1 | 1 | | | 18 |
| <i>S. pneumoniae</i> (20) | Meropenem | 20 | | | | | | | | | | | | |
| | Imipenem | 20 | | | | | | | | | | | | |
| | Ceftazidime | | 2 | 9 | 7 | 2 | | | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> (20) | Meropenem | 3 | 16 | 1 | | | | | | | | | | |
| | Imipenem | | | | 4 | 9 | 7 | | | | | | | |
| | Ceftazidime | 1 | 11 | 8 | | | | | | | | | | |
| <i>B. catarrhalis</i> (21) | Meropenem | 21 | | | | | | | | | | | | |
| | Imipenem | 18 | 3 | | | | | | | | | | | |
| | Ceftazidime | 15 | 6 | | | | | | | | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> (16) | Meropenem | | 3 | 2 | 4 | | 3 | 1 | 1 | 2 | | | | |
| | Imipenem | | | | | 3 | 4 | | 4 | 3 | 2 | | | |
| | Ceftazidime | | | | | 4 | 3 | 3 | | 2 | 3 | 1 | | |

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

に優れた抗菌力を示し、特にIPMの抗菌力が比較的弱かった*H. influenzae*ではIPMに比し数段優れ、CAZと同等以上と良好な成績であった。また呼吸器感染症で問題となる*P. aeruginosa*に対してもIPMより優れ、効果の期待できる良好な抗菌力を示した。

本剤の臨床効果は、不明1例を除き全て有効以上(著効1例、有効8例)であった。*P. aeruginosa*の関与した4例も臨床効果は全て有効以上であったが、細菌学的には3例の*P. aeruginosa* (Case 10のMIC 3.13 μ g/mlで、2株のMICは不明)は喀痰より除菌できず、菌

の消長と臨床効果とが一致しなかった。除菌された*P. aeruginosa*1株のMICは0.1 μ g/mlと良好であった。*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*が起炎菌と考えられたものは全て除菌され臨床効果も有効以上の成績を示した。

自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値では2例に末梢血好酸球の軽度増加がみられたが、本剤投与終了後速やかに正常値に復した。

以上より本剤は、呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

Table 2. Clinical effect of meropenem treatment

| Case no. | Age Sex | Clinical diagnosis (Underlying disease) | Daily dose and duration (g \cdot times \cdot days) | Causative organisms | B.T. ($^{\circ}$ C) | WBC (/mm ³) | CRP (mg/dl) | ESR (1 h) | Clinical effect | Side-effects |
|----------|---------|---|--|--|----------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 1 | 77 M | Pneumonia (CPE) | 0.5 \times 2 \times 16.5 | <i>S. pneumoniae</i> 1 \times 10 ⁸ ↓ (-) | 37.4 ↓ 37.0 | 6500 ↓ 6700 | 10.33 ↓ 0.49 | 16 ↓ 10 | Good | None |
| 2 | 70 M | Bronchiectasia | 0.5 \times 2 \times 7.5 | <i>H. influenzae</i> 1 \times 10 ⁹ <i>P. aeruginosa</i> 4 \times 10 ⁷ ↓ (-) | 38.0 ↓ 36.3 | 12000 ↓ 5000 | 9.18 ↓ 1.05 | 36 ↓ 28 | Excellent | Eo. \uparrow |
| 3 | 35 M | DPB | 0.5 \times 2 \times 16 | <i>P. aeruginosa</i> 2 \times 10 ⁸ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 \times 10 ⁷ | 36.9 ↓ 36.7 | 8500 ↓ 9000 | 4.90 ↓ 2.20 | ↓ ↓ 66 | Good | None |
| 4 | 45 M | DPB | 0.5 \times 2 \times 13 | <i>P. aeruginosa</i> 1 \times 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 5 \times 10 ⁶ | 36.7 ↓ 35.7 | 10900 ↓ 6900 | 1.43 ↓ 0.20 | 14 ↓ 9 | Good | None |
| 5 | 64 M | DPB (Collagen disease) | 0.5 \times 2 \times 5 | Unknown | 37.0 ↓ 37.4 | 13900 ↓ 16500 | 7.65 ↓ 9.90 | 2 ↓ 2 | Unevaluable | None |
| 6 | 71 M | DPB | 0.5 \times 2 \times 13 | Unknown | 37.0 ↓ 36.5 | 8600 ↓ 8200 | 8.08 ↓ 1.72 | 95 ↓ 77 | Good | None |
| 7 | 41 F | DPB | 0.5 \times 2 \times 7 | <i>S. pneumoniae</i> 3+ ↓ (-) | 37.2 ↓ 36.6 | 16200 ↓ 6300 | 0.63 ↓ 0.12 | 16 ↓ 17 | Good | Eo. \uparrow |
| 8 | 75 M | DPB | 0.5 \times 2 \times 11 | <i>K. pneumoniae</i> 9 \times 10 ⁸ ↓ (-) | 36.8 ↓ 36.5 | 6400 ↓ 4000 | 3.85 ↓ 0.52 | 122 ↓ 114 | Good | None |
| 9 | 47 M | Pneumonia (Alcoholic liver disease) | 0.5 \times 2 \times 15.5 | Unknown | 38.5 ↓ 35.8 | 14500 ↓ 5800 | 1.12 ↓ 0.07 | 1 ↓ 20 | Good | None |
| 10 | 36 M | DPB | 1.0 \times 2 \times 7 | <i>P. aeruginosa</i> 2 \times 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 \times 10 ⁷ | 37.2 ↓ 36.6 | 7400 ↓ 8500 | 1.87 ↓ 0.12 | 85 ↓ 37 | Good | None |

CPE: chronic pulmonary emphysema DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with meropenem

| Case no. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eo. (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (U/L) | GPT (U/L) | ALP (U/L) | LDH (U/L) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------|---------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------------|
| 1 B | 345 | 11.1 | 34.7 | 6500 | 0 | 15.4 | 402 | 202 | 58 | 614 | 41 | 1.7 |
| 1 A | 338 | 11.0 | 33.5 | 6700 | 0 | 31.8 | 40 | 51 | 103 | 213 | 17 | 0.6 |
| 2 B | 511 | 16.2 | 49.0 | 12000 | 4 | 17.9 | 11 | 12 | 100 | 136 | 17 | 0.8 |
| 2 A | 445 | 13.8 | 42.5 | 5000 | 12 | 22.8 | 18 | 12 | 86 | 116 | 10 | 0.8 |
| 3 B | 421 | 12.5 | 37.1 | 8500 | 3 | 33.6 | 15 | 6 | 71 | 118 | 6 | 0.6 |
| 3 A | 460 | 13.1 | 39.7 | 9000 | 8 | 35.4 | 20 | 17 | 93 | 114 | 9 | 0.7 |
| 4 B | 525 | 15.4 | 46.4 | 10900 | 2 | 31.5 | 18 | 18 | 96 | 119 | 8 | 0.7 |
| 4 A | 494 | 14.4 | 44.0 | 6900 | 2 | 27.0 | 28 | 36 | 99 | 117 | 12 | 0.7 |
| 5 B | 698 | 17.4 | 55.5 | 13900 | 2 | 29.0 | 25 | 26 | 61 | 191 | 19 | 1.2 |
| 5 A | 667 | 16.5 | 52.2 | 16500 | 2 | 29.1 | 18 | 13 | 51 | 178 | 17 | 0.8 |
| 6 B | 435 | 11.4 | 35.3 | 8600 | 3 | 41.0 | 16 | 12 | 87 | 124 | 14 | 0.7 |
| 6 A | 477 | 12.4 | 38.5 | 8200 | 5 | 43.8 | 27 | 32 | 120 | 150 | 12 | 0.6 |
| 7 B | 530 | 10.8 | 35.4 | 16200 | 2 | 52.0 | 8 | 9 | 88 | 135 | 7 | 0.6 |
| 7 A | 497 | 10.0 | 33.3 | 6300 | 11 | 40.9 | 11 | 6 | 80 | 159 | 7 | 0.6 |
| 8 B | 364 | 10.4 | 32.5 | 6400 | 4 | 28.0 | 104 | 123 | 99 | 194 | 20 | 0.9 |
| 8 A | 405 | 11.7 | 36.7 | 4000 | 3 | 30.8 | 90 | 107 | 114 | 198 | 19 | 1.0 |
| 9 B | 390 | 14.2 | 41.3 | 14500 | 0 | 14.0 | 120 | 150 | 150 | 195 | 17 | 1.4 |
| 9 A | 323 | 11.3 | 34.5 | 5800 | 2 | 34.1 | 39 | 75 | 119 | 141 | 10 | 0.6 |
| 10 B | 404 | 11.6 | 35.9 | 7400 | 7 | 30.0 | 11 | 11 | 79 | 139 | 12 | 0.7 |
| 10 A | 379 | 11.6 | 34.3 | 8500 | 6 | 22.3 | 20 | 22 | 85 | 141 | 7 | 0.4 |

B: before A: after

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) MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 兵戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 4) 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 II。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN RESPIRATORY INFECTIONS

Yuji Sugimoto, Yukio Matsumoto, Hidemi Teramoto, Tatsuya Konishi, Takuya Sakata,
Hiroki Chikumi, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

We performed laboratory and clinical studies on meropenem(MEPM), a new carbapenem, in respiratory infections, with the following results.

The MICs of MEPM against clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 CFU/ml. The MIC₈₀ was 0.1 μ g/ml for *Staphylococcus aureus* (MSSA), 25 μ g/ml for *S. aureus* (MRSA), ≤ 0.05 μ g/ml for *Streptococcus pneumoniae*, 0.1 μ g/ml for *Haemophilus influenzae*, ≤ 0.05 μ g/ml for *Branhamella catarrhalis* and 3.13 μ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*.

Clinical evaluation of MEPM in 10 patients with respiratory infections was excellent in 1, good in 8 and unknown in 1, the efficacy rate being 100%. No side effects were observed, but mild eosinophilia was noticed in two patients.

These results suggest that MEPM is a useful antibacterial agent for respiratory infections.