

呼吸器感染症に対するMeropenemの基礎的・臨床的研究

角 優・日野二郎・木村雅司・橋口浩二

沖本二郎・二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しい注射用カルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)について、基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離株9菌種360株に対する抗菌力を測定し、imipenem(IPM), ceftazidime(CAZ), cefmenoxime(CMX), cefuzonam(CZON)およびpiperacillin(PIPC)と比較した。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)に対して、MEPMのMIC₅₀およびMIC₉₀は共に0.05 μg/mlであり、IPMより劣るもの他の対照薬剤より優れていた。Methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)に対しては、何れの薬剤も抗菌力は非常に弱かった。グラム陰性菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*および*Pseudomonas aeruginosa*に対して、本剤は比較薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*Acinetobacter calcoaceticus*に対してはIPMより若干劣っていた。

2) 臨床的検討：肺炎を中心とする呼吸器感染症7症例に対するMEPMの臨床効果は、有効5例、無効1例、判定不能1例であった。細菌学的効果は、起炎菌が確定された2例のうち1例で消失を認めた。臨床的副作用は特に認められず、臨床検査値異常では、GOT、GPTの軽度上昇が1例に認められた。

Key words : Meropenem, カルバペネム, 呼吸器感染症, 抗菌力

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は1β位にmethyl基を有し、これにより、腎臓に存在してカルバペネム系抗生物質を分解することが知られているdehydropeptidase I (DHP-I)¹⁾に対する安定性が向上したとされ²⁾、このためDHP-I阻害剤の併用なしに臨床応用が試みられている。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有しており、特に*Pseudomonas aeruginosa*に対する強い活性が特徴である³⁻⁵⁾。更に、殆どの種類のβ-lactamaseに極めて安定であり、セフェム系抗生物質に耐性を示すβ-lactamase産生株に対しても強い抗菌力を有することが報告されている^{4,6)}。

今回我々は、各種臨床分離株に対するMEPMの抗菌力を、各種β-ラクタム剤と比較検討すると共に、肺炎を中心とした呼吸器感染症に対し本剤を使用し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 対象ならびに方法

1) 抗菌力

使用菌株は教室保存のmethicillin-sensitive *Staphylo-*

coccus aureus (MSSA) (20株), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (30株), *Escherichia coli* (50株), *Klebsiella pneumoniae* (50株), *Enterobacter cloacae* (30株), *Serratia marcescens* (30株), *Proteus mirabilis* (30株), *Proteus vulgaris* (20株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株), *Acinetobacter calcoaceticus* (50株)である。

MICの測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い平板希釈法で行い、接種菌量は10⁶ CFU/mlとした。同時にimipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefmenoxime (CMX), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC)と比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は、1989年4月から1990年5月に川崎医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症患者で、性別は男性6例、女性1例の計7例であった。対象疾患の内訳は、肺炎5例、胸膜肺炎1例、下気道感染症1例で、全例基礎疾患を有していた。基礎疾患としては、2例に肺繊維症、気管支喘息、塵肺と気管支喘息、気管支拡張症に伴う慢性呼吸不全と慢性肝炎、水疱性類天疱瘡と陈旧性肺結核、および肝硬変症が認められた。

*〒701-01 倉敷市松島577

これらに対し本剤1回250～500mgを生理食塩液100mlに溶解し1日2回それぞれ60分間で点滴静注した。投与期間は2～14日間で総投与量は1～14gであった。なお、本試験に先立ち、本試験の主旨、本剤の効果、副作用などについて患者に十分説明し、本人から口頭で同意を得た後に投与を行った。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、赤沈値の正常化ないし改善の程度、さらに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の4段階に判定した⁸⁾。細菌学的効果は、菌の消長により、消失(Eradicated)、減少(Decreased)、不変(Persisted)、菌交代(Replaced)、判定不能(Unknown)と判定した。また本剤の副作用については、投与期間中の自覚症状とともに、投与前後の臨床検査成績について検討し安全性を評価した。

II. 成 績

1) 抗菌力

各種臨床分離株に対する抗菌力をTable 1に示した。MSSAに対する本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は共に0.05 μg/mlで、IPMより劣るものの、対象薬剤として用いた第3世代セフェム系薬剤およびPIPCより優れていた。MRSAに対する本剤のMICは3.13～50 μg/mlに分布し、MIC₅₀およびMIC₉₀は50 μg/mlであったが⁸⁾、何れの対照薬剤も同様に抗菌力は弱かった。*E. coli*と*K. pneumoniae*に対する本剤のMICは比較薬剤中最も優れ、MIC₅₀およびMIC₉₀は両菌種共に≤0.0125 μg/mlであり、MIC rangeが極めて狭いことが特徴的であった。*E. cloacae*および*S. marcescens*に対する本剤のMIC₉₀は各々0.05 μg/mlと0.025 μg/mlであり、比較薬剤中最も優れた成績であった。この両菌種には、CAZ、CMX、CZONおよびPIPCに対して高度耐性を示す株が存在したが、本剤はこれらの菌株に対しても感受性株と同様の抗菌力を有していた。*P. mirabilis*、*P. vulgaris*に対しても、本剤は、0.05 μg/ml以下で、全株の発育を阻止し、最も優れた成績であった。*P. aeruginosa*に対しても本剤は最も優れた抗菌力を示し、そのMIC₉₀は0.39 μg/mlでIPMより2管優れていた。なお、対照薬剤として用いたセフェム系薬剤およびPIPCのMIC₉₀は100 μg/mlないし、それ以上であった。*A. calcoaceticus*に対する本剤のMIC₉₀は0.78 μg/mlで、IPMより若干劣るものの他のセフェム系薬剤やPIPCより明らかに優れていた。

2) 臨床成績

本剤投与症例7例の臨床効果、細菌学的効果および副作用をTable 2に、本剤投与前後の臨床検査値を

Table 3に示した。

7例の臨床効果は、有効5例、無効1例で、1例が判定不能であった。細菌学的検査成績では、起炎菌が分離されたものが2例(2株)あり、このうち*K. pneumoniae* 1株は消失し、*S. aureus* 1株は残存した。また、投与後に新たな菌が出現した症例が3例(4株)あり、常在菌→*E. cloacae*、常在菌→*Xanthomonas maltophilia*、*S. aureus*→*S. aureus*、*S. epidermidis*、*Flavobacterium* sp. 各1例ずつであった。500mg、2回の投与で中止した症例5は、急速に病状悪化が認められ他剤に変更したため判定不能としたものである。副作用は全例に認められず、臨床検査値では1例で軽度の肝機能異常が認められた。

III. 考 察

Meropenemは、カルバペネム母核の2位に5-dimethylcarbamoyl pyrrolidinを、1β位にmethyl基を導入した化合物である。同じカルバペネム系抗生物質のIPM同様にMEPMは、ペニシリン系あるいはセフェム系抗生物質に比べて飛躍的に抗菌スペクトルが拡大し、また抗菌活性も著しく増大した。更に、本剤はIPMに比べてグラム陰性菌に対する抗菌力が一段と強く^{3,4)}、各種の細菌が産生するβ-lactamaseに対してもIPMより安定であることが報告されている^{4,6)}。また、本剤はIPMの弱点であったヒトDHP-Iに対する不安定性が改善されてDHP-I阻害剤の併用なしに臨床使用が試みられている。

今回我々が行った臨床分離株に対する抗菌力の検討においても、これら本剤の特徴が確認された。即ち、グラム陰性菌の*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*S. marcescens*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*および*P. aeruginosa*に対して、MEPMは比較薬剤中最も優れた抗菌力を示した。このうち*E. cloacae*、*S. marcescens*ではCAZ、CMX、CZONおよびPIPCに対して、高度耐性を示す株が存在したが、本剤はこれらの株に対しても感受性株と同様の抗菌力を示した。また、*P. aeruginosa*に対しても優れた抗菌活性を示し、そのMIC₉₀は0.39 μg/mlで、IPMより2管優れていた。

一方、臨床効果は、7例中、有効5例、無効1例で、1例が判定不能であった。この成績は本剤の抗菌力を考慮するとやや不満足であったが、対象となった症例が全例基礎疾患を有していたこと、また本剤の*in vitro*における優れた抗菌力を期待して比較的重症度の高い感染症例に多く使用されたことも影響していると考えられた。なお、判定不能の1例は急速な病状悪化のため本剤投与2回で中止し他の抗菌剤の併用に変更したものである。

Table 1. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (20)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.05	0.05
	imipenem	≤ 0.0125	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	ceftazidime	25 ~ 200	100	200
	cefmenoxime	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	cefuzonam	0.18 ~ 0.39	0.18	0.39
	piperacillin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (30)	meropenem	3.13 ~ 50	50	50
	imipenem	0.78 ~ 100	100	100
	ceftazidime	> 200	> 200	> 200
	cefmenoxime	25 ~ 200	200	200
	cefuzonam	25 ~ 200	200	200
	piperacillin	50 ~ 200	200	200
<i>E. coli</i> (50)	meropenem	≤ 0.0125	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	imipenem	0.025 ~ 3.13	0.1	0.1
	ceftazidime	0.1 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefmenoxime	$\leq 0.0125 \sim 0.18$	0.025	0.05
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 0.18$	0.025	0.05
	piperacillin	0.025 ~ >200	0.78	200
<i>K. pneumoniae</i> (50)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.025$	≤ 0.0125	0.0125
	imipenem	0.05 ~ 0.78	0.1	0.39
	ceftazidime	0.1 ~ 6.25	0.78	3.13
	cefmenoxime	$\leq 0.0125 \sim 0.39$	0.05	0.1
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 0.18$	0.025	0.05
	piperacillin	0.78 ~ >200	3.13	12.5
<i>E. cloacae</i> (30)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.18$	≤ 0.0125	0.05
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.1	0.1
	ceftazidime	0.1 ~ >200	0.39	200
	cefmenoxime	$\leq 0.0125 \sim 50$	0.1	50
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 200$	0.1	100
	piperacillin	0.1 ~ >200	0.78	200
<i>S. marcescens</i> (30)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.025
	imipenem	0.1 ~ 0.78	0.1	0.39
	ceftazidime	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	cefmenoxime	0.025 ~ 6.25	0.18	0.78
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 12.5$	0.18	0.78
	piperacillin	0.39 ~ >200	6.25	200
<i>P. mirabilis</i> (30)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.0125	0.025
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.05 ~ 0.18	0.1	0.1
	cefmenoxime	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.0125	0.05
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.025
	piperacillin	0.025 ~ 3.13	0.1	0.39
<i>P. vulgaris</i> (20)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.025
	imipenem	0.1 ~ 3.13	0.1	1.56
	ceftazidime	0.025 ~ 0.18	0.1	0.1
	cefmenoxime	$\leq 0.0125 \sim 0.18$	0.025	0.05
	cefuzonam	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.1
	piperacillin	0.025 ~ 1.56	0.18	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (50)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 1.56$	0.1	0.39
	imipenem	0.1 ~ 6.25	0.78	1.56
	ceftazidime	0.78 ~ >200	6.25	100
	cefmenoxime	0.1 ~ >200	12.5	200
	cefuzonam	0.1 ~ >200	25	>200
	piperacillin	0.05 ~ >200	3.13	200
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	meropenem	$\leq 0.0125 \sim 50$	0.18	0.78
	imipenem	0.05 ~ 25	0.1	0.18
	ceftazidime	1.56 ~ 100	12.5	25
	cefmenoxime	0.78 ~ 100	12.5	50
	cefuzonam	1.56 ~ 100	25	50
	piperacillin	0.78 ~ >200	12.5	50

Medium: Mueller-Hinton agar

Table 2. Clinical summary of meropenem treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effect	Comment
		Underlying disease	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
1	47 M	Lower respiratory tract infection	0.5 × 2	14	14	NF ↓ NF	Good	Unknown	—	—
		Bronchiectasis, Chronic hepatitis Chronic respiratory failure								
2	61 M	Pneumonia	0.5 × 1	9	8.5	NF ↓ NF	Good	Unknown	—	—
		Pulmonary fibrosis	0.5 × 2							
3	67 M	Pleuropneumonia	0.5 × 2	4	4	NF ↓ <i>E. cloacae</i>	Poor	Unknown	—	—
		Liver cirrhosis								
4	75 M	Pneumonia	0.5 × 2	14	14	NF ↓ <i>X. maltophilia</i>	Good	Unknown	—	—
		Bullous pemphigoid Old pulmonary tuberculosis								
5	35 M	Pneumonia	0.5 × 1	2	1	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus, S. epidermidis</i> <i>Flavobacterium sp.</i>	Undecided	Unknown	—	—
		Pulmonary fibrosis								
6	60 F	Pneumonia	0.5 × 2	14	14	NF ↓ NT	Good	Unknown	—	—
		Bronchial asthma								
7	68 M	Pneumonia	0.25 × 2	13	6.5	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	Good	Eradicated	—	—
		Pneumoconiosis Bronchial asthma								

NF: normal flora NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with meropenem

Case No.	Age (y) Sex		RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	47 M	B	360	10.0	35.3	4400	2	71	10.9	51	46	91	15	0.5
		A	338	9.3	32.5	3500	1	63	10.8	39	34	76	17	0.5
2	61 M	B	432	13.7	39.9	9900	0	74	15.9	17	9	46	13	0.9
		A	437	13.6	39.2	4900	2	61	18.4	25	19	56	12	0.8
3	67 M	B	431	13.7	40.5	15500	0	87	10.2	25	30	71	11	1.0
		A	389	12.4	36.0	13200	0	86	11.4	22	18	50	12	0.8
4	75 M	B	474	10.5	36.7	5500	7	80	22.3	13	12	70	15	0.8
		A	531	12.6	42.1	4900	7	47	27.0	14	17	78	15	0.7
5	35 M	B	480	13.3	38.2	19800	2	90	16.4	27	28	98	13	0.6
		A	490	13.5	41.4	14400	0	84	40.5	21	28	164	11	0.6
6	60 F	B	415	12.2	38.2	10900	0	90	23.8	9	8	48	15	0.7
		A	410	12.0	38.1	4700	3	63	33.5	13	12	43	11	0.6
7	68 M	B	463	14.3	42.4	6400	2	63	26.3	—	—	—	—	—
		A	406	13.0	38.5	4800	5	62	22.0	35	70	44	18	0.8

B: before A: after

細菌学的検査成績では、起炎菌が確定されたものが2例(2株)あり、このうち*K. pneumoniae* 1株は消失し、*S. aureus* 1株は残存したが、後者は他の抗生剤の併用により2日間で投与を中止した症例であった。また、投与後に新たな菌が出現した症例が3例(4株)あり、常在菌→*E. cloacae*, 常在菌→*X. maltophilia*, *S. aureus* →*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Flavobacterium* sp. が各1例ずつであった。

副作用は全例に認められず、臨床検査値では、1例で軽度のGOT, GPTの上昇が認められた。

以上の成績より、本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を有し、今後一般臨床の場において有用な治療効果を期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Mitsuhashi S, Fuse A, Mikami H, Saino Y, Inoue M: Purification and characterization of human renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 587~588, 1988
- 2) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990
- 3) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-

7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987

- 4) 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
- 5) Ueno K, Watanabe K, Katoh K, Muto Y, Bandoh K: *In vitro* and *in vivo* activity of SM-7338, a new carbapenem against anaerobic bacteria. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 232, 1989
- 6) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 7) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 8) 副島林造: 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方, 特に呼吸器感染症について。 *最新医学* 44: 2481~2489, 1989

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Masaru Sumi, Jiro Hino, Masashi Kimura, Koji Hashiguchi, Niro Okimoto, Yoshihito Niki
and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki-shi 701-01, Japan

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

1) Antibacterial activity: The antibacterial activity of MEPM against 9 species (clinical isolates) was compared with those of imipenem (IPM), ceftazidime, cefmenoxime, cefuzonam and piperacillin.

Against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MEPM was 4-fold less active than IPM, with an MIC₉₀ of 0.05 µg/ml. Against methicillin-resistant *S. aureus*, none of the drugs tested was effective. Against gram-negative bacteria of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*, MEPM exhibited the most potent activity. Against *Acinetobacter calcoaceticus*, MEPM was 4-fold less active than IPM, with an MIC₉₀ of 0.78 µg/ml.

2) Clinical efficacy: MEPM was administered to 7 patients with respiratory tract infections, mainly pneumonia. Clinical efficacy was evaluated as good in 5 patients, poor in 1 patient and unknown in 1 patient. Bacteriologically, 2 causative strains were isolated in 2 cases and 1 was eradicated. No side effects were observed, but the abnormal laboratory finding of slight elevations of GOT and GPT was noted in 1 case.