

Meropenemの試験管内抗菌力と臨床効果に関する研究

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文
中野喜久雄・大宇根晃雅・大石あをい
国立呉病院内科*

野崎公敏
国立呉病院放射線科

土井秀之・河野通子・下中秋子・近藤満子
国立呉病院臨床検査科

丸山泰助・古居 順
国立呉病院薬剤科

甲田徹三・市村 宏・田村偉久夫
国立呉病院臨床研究部

新たに開発されたカルバペネム系 β -ラクタム剤のmeropenem(MEPM)について抗菌力および臨床効果について検討した。

抗菌力：下記の菌種473株について最小発育阻止濃度を測定した。グラム陽性菌：*Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*。グラム陰性菌：*Escherichia coli*他腸内細菌科に属する菌種14種、その他*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio fluvialis*, *Haemophilus influenzae*。

グラム陽性菌に対するMEPMの抗菌力はmethicillin耐性*S. aureus*, *E. faecalis*を除き他の菌種に対し優れていた。グラム陰性菌に対しては*X. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. 以外の菌種に対して強い抗菌力を示した。

臨床効果、細菌学的効果および副作用：肺炎7例、気管支拡張症3例、肺化膿症1例、腎盂腎炎1例に投与した。1回投与量は250mg 5例、500mg 7例、1日2回点滴静注で投与した。投与日数は5日から17日に、総投与量は5.0gから17.0gにわたる。臨床的には肺炎の1症例を除き、有効以上の効果が得られた。喀痰より単独に分離された有意の菌種の消長については*S. aureus* 2株のうち1株は消失、1株は*P. aeruginosa*に交代、*S. pneumoniae*は*Enterococcus* spp.に交代、*H. influenzae*は消失した。複数菌分離例では同時分離された*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Branhamella* spp.はいずれも消失し、*P. aeruginosa*, *S. aureus*同時分離例では両菌種とも残存した。尿から分離された*E. coli*は消失した。副作用はみられなかったが、臨床検査値異常として2例に一過性の肝機能検査値異常が認められた。

Key words：Meropenem(MEPM)、抗菌力、臨床効果

新たに開発されたmeropenem(MEPM)は注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤で、幅広い抗菌スペクトル

と強い抗菌力を示す¹⁾。

今回われわれはMEPMの試験管内抗菌力を測定する

*〒737 呉市青山町3番1号

と共に、臨床効果ならびに副作用について検討した。

I. 抗 菌 力

1. 対象

国立呉病院に保存されている下記の臨床分離株である。

グラム陽性球菌：Methicillin (DMPPC)-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19株, DMPPC-resistant *S. aureus* (MRSA) 36株, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 20株, *Streptococcus pneumoniae* 10株, *Streptococcus pyogenes* 15株, *Streptococcus agalactiae* 15株, *Enterococcus faecalis* 15株。計130株。

グラム陰性桿菌：*Escherichia coli* 15株, *Citrobacter freundii* 15株, *Enterobacter cloacae* 15株, *Klebsiella pneumoniae* 15株, *Salmonella typhi* 15株, *Salmonella* spp. (*S. typhi*を除く) 15株, *Shigella* spp. 15株, *Proteus vulgaris* 15株, *Proteus mirabilis* 15株, *Providencia rettgeri* 15株, *Proteus inconstans* (*Providencia stuartii* 13株, *Providencia alcalifaciens* 6株) 19株, *Morganella morganii* 15株, *Hafnia alvei* 14株, *Serratia marcescens* 15株, *Pseudomonas aeruginosa* 15株, *Pseudomonas cepacia* 15株, *Xanthomonas maltophilia* 15株, *Flavobacterium* spp. 15株, *Acinetobacter calcoaceticus* 15株, *Vibrio parahaemolyticus* 15株, *Vibrio alginolyticus* 11株, *Vibrio fluvialis* 14株, *Haemophilus influenzae* 15株。計343株。

2. 方法

化学療法学会標準法に従い、平板希釈法を用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した²⁾。培地は感受性 disc用培地(栄研)を使用し、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には3%の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10^6 CFU/mlで37℃、24時間および48時間培

養し、集落形成の有無について観察した。

3. 結果

グラム陽性球菌に対するMEPMの抗菌力をTable 1に示した。MSSAに対しMICは0.05μg/mlから0.39μg/mlに分布し、ピークは0.2μg/mlにあった。しかしMRSAに対する抗菌力は弱かった。CNSに対して検討した20株中4株に対するMICは25μg/ml以上に分布し、MIC₉₀は25μg/mlにあった。検討した株数は少なかったが、*S. pneumoniae*に対する抗菌力は強く、MICは0.0125μg/mlから0.39μg/mlに分布した。*S. pyogenes*に対する抗菌力はさらに強く、MICは0.0062μg/mlから0.0125μg/mlに分布し、ピークは0.0125μg/mlであった。*S. agalactiae*に対する抗菌力も強く、MICのピークは0.05μg/mlにあった。*E. faecalis*に対する抗菌力は弱く、MICのピークは6.25μg/mlにあった。

腸内細菌科に属する菌種に対する抗菌力をTable 2に示した。MEPMは全般的に強い抗菌力を示した。MIC₉₀をみると*E. coli*の0.025μg/mlが最も低く、*C. freundii*, *K. pneumoniae*, *S. typhi*, *Shigella* spp.に対しては0.05μg/ml, *E. cloacae*, *S. typhi*以外の*Salmonella* spp., *P. vulgaris*, *H. alvei*, *S. marcescens*に対しては0.1μg/mlにあり、*P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*に対しては0.2μg/ml, 最も弱かった*M. morganii*に対しても0.39μg/mlと優れていた。

Table 3には腸内細菌科以外のグラム陰性桿菌に対するMEPMの抗菌力を示した。*P. aeruginosa*に対してもMEPMのMICは0.1μg/mlから3.13μg/mlに分布し、ピークは0.78μg/mlと優れていた。*P. cepacia*に対してもMICは0.78μg/mlから6.25μg/mlに分布した。*X. maltophilia*, *Flavobacterium* spp.に対する抗菌力は弱かったが、*A. calcoaceticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. algi-*

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to meropenem

Gram-positive cocci

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Organism	No. of strains	MIC (μg/ml)			
		MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
MSSA	19	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39	0.2
MRSA	36	12.5 ~ 50	50	50	50
CNS	20	0.1 ~ 50	0.39	25	0.2
<i>S. pneumoniae</i>	10	0.0125 ~ 0.39	0.025	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i>	15	0.0062 ~ 0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
<i>S. agalactiae</i>	15	0.05 ~ 0.2	0.05	0.1	0.05
<i>E. faecalis</i>	15	3.13 ~ 50	6.25	12.5	6.25

MSSA: methicillin-senstive *Staphylococcus aureus*

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

nolyticus, *V. fluvialis*, *H. influenzae*に対する抗菌力は強く、それぞれのMIC₉₀は0.78 µg/ml, 0.025 µg/ml, 0.05 µg/ml, 0.39 µg/ml, 1.56 µg/mlであった。

II. 臨床効果

1. 対象

平成2年1月から平成2年11月にかけて当院に入院し、試験参加について同意の得られた呼吸器感染症11例と腎盂腎炎1例に投与した。呼吸器感染症には7例の肺炎、3例の気管支拡張症の感染、1例の肺化膿症が含まれる。肺炎症例のなかの2例には基礎疾患として肺線維症および糖尿病がそれぞれ1例づつあり、また気管支拡張症の1例には基礎に肺結核がある。年齢は28歳から88歳に分布し、そのうち7例は70歳以上である。性別は男性7例、女性5例である。分離された菌種のなかで、有意の菌と考えられたのは単独菌分離例として*S. aureus* 2例、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E.*

*coli*それぞれ1例、複数菌分離例として*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Branhamella* spp.同時分離例、*P. aeruginosa*, *S. aureus*同時分離例それぞれ1例である。

2. 投与量および投与方法

1回投与量は250mgが5例、500mgが7例である。1日の投与回数は2回で、全例点滴静注で投与した。投与日数は5日から17日に、また総投与量は5.0gから17.0gにわたる。

3. 判定方法

有効性の判定に関しては、本剤投与後の自覚症状、X線所見を含む臨床検査成績などの推移、有意分離菌の消長を参考に行った主治医の判定に従った。

4. 結果

症例の概要と臨床成績をTable 4に、MEPM投与後の臨床検査の成績をTable 5に表示した。肺炎7例中2例で著効、4例で有効、1例で無効であった。感染を

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to meropenem

Enterobacteriaceae

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

Organism	No. of strains	MIC (µg/ml)			
		MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>E. coli</i>	15	0.025~0.05	0.025	0.025	0.025
<i>C. freundii</i>	15	0.025~0.05	0.025	0.05	0.025
<i>E. cloacae</i>	15	0.025~0.2	0.05	0.1	0.05
<i>K. pneumoniae</i>	15	0.025~0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. typhi</i>	15	0.025~0.05	0.025	0.05	0.025
<i>Salmonella</i> spp.	15	0.025~0.1	0.05	0.1	0.05
<i>Shigella</i> spp.	15	0.025~0.05	0.05	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i>	15	0.025~0.1	0.05	0.1	0.05
<i>P. mirabilis</i>	15	0.05~0.39	0.1	0.2	0.1, 0.2
<i>P. rettgeri</i>	15	0.05~3.13	0.1	0.2	0.1
<i>P. instans</i>	19	0.05~0.2	0.1	0.2	0.1
<i>M. morgani</i>	15	0.1~0.39	0.2	0.39	0.1
<i>H. alvei</i>	14	0.05~0.2	0.05	0.1	0.05
<i>S. marcescens</i>	15	0.05~0.1	0.05	0.1	0.05

Table 3. Susceptibility of clinical isolates to meropenem

Gram-negative bacilli other than *Enterobacteriaceae*

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml

Organism	No. of strains	MIC (µg/ml)			
		MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>P. aeruginosa</i>	15	0.1~3.13	0.78	1.56	0.78
<i>P. cepacia</i>	15	0.78~6.25	3.13	3.13	3.13
<i>X. maltophilia</i>	15	6.25~100	100	100	100
<i>Flavobacterium</i> spp.	15	12.5~100	100	100	100
<i>A. calcoaceticus</i>	15	0.39~0.78	0.39	0.78	0.39
<i>V. parahaemolyticus</i>	15	0.0125~0.05	0.025	0.025	0.025
<i>V. alginolyticus</i>	11	0.025~0.05	0.05	0.05	0.05
<i>V. fluvialis</i>	14	0.2~0.39	0.2	0.39	0.2
<i>H. influenzae</i>	15	0.025~1.56	0.1	1.56	0.1

伴った気管支拡張症3例中1例に著効，他の2例で有効であった。肺化膿症に対しては著効を示した。従って今回MEPMの呼吸器感染症に対する効果は11例中著効4例，有効6例，無効1例となった。腎盂腎炎例に対しては有効であった。

表中に示した喀痰中の菌量は(≡)が 10^6 CFU/ml以上，(+)が 10^{4-5} CFU/ml，(+)が 10^3 CFU/ml，(⊥)が 10^{2-3} CFU/mlにはば該当する。喀痰中より分離された菌種のうち，単独に分離された*S. aureus* 2例はともに菌数は少なかったが，病原性を考慮して主治医は

有意菌と判断した。そのうち1例は除菌され，他の1例は*P. aeruginosa*に交代した。*S. pneumoniae*分離例は*Enterococcus* spp.に交代した。*H. influenzae*は除菌された。複数菌分離例中*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Branhamella* spp.が分離された例は，いずれの菌種も消失した。しかし*P. aeruginosa*と*S. aureus*が分離された例では，臨床的に有効例ではあったがいずれの菌種も残存した。腎盂腎炎例の尿から分離された*E. coli*は除菌された。

全例に副作用は認められなかった。臨床検査値については2例に肝機能検査値(GOT, GPT, γ -GTP, LAP上

Table 4. Clinical effects of meropenem treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying Disease)	Treatment			Isolate Before After	Effect		Side-effects
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total (g)		Clinical	Bacteriological	
1	58	F	45	Pneumonia	250 × 2	12	5.75	<i>S. aureus</i> (⊥) NF	Good	Eradicated	None
2	88	M	50.5	Pneumonia (Pulmonary fibrosis)	250 × 2	13	6.5	<i>S. pneumoniae</i> (++) <i>Enterococcus</i>	Good	Replaced	None
3	72	M	45	Pneumonia	500 × 2	17	16.5	NF NF	Good	Unknown	None
4	75	F	43	Pneumonia	500 × 2	15	15.0	<i>P. aeruginosa</i> (≡) <i>S. aureus</i> (≡) <i>P. aeruginosa</i> (≡) <i>S. aureus</i> (++)	Good	Unchanged	None
5	82	M	48	Pneumonia (DM)	500 × 2	17	16.5	NF NF	Excellent	Unknown	None
6	58	M	35	Pneumonia	250 × 2	15	7.25	<i>H. influenzae</i> (≡) NF	Excellent	Eradicated	None
7	80	M	52	Pneumonia	500 × 2	5	5.0	NF NF	Poor	Unknown	None
8	72	F	39.5	Bronchiectasis (Pulmonary tuberculosis)	250 × 2	14	7.0	<i>E. coli</i> (≡) <i>P. aeruginosa</i> (≡) <i>Branhamella</i> spp. (≡) NF	Good	Eradicated	None
9	69	M	42	Bronchiectasis	250 × 2	17	8.5	<i>S. aureus</i> (⊥) <i>P. aeruginosa</i> (≡)	Good	Replaced	None
10	76	F	41	Bronchiectasis	500 × 2	17	17.0	NF ND	Excellent	Unknown	None
11	43	M	61	Pulmonary abscess	500 × 2	16	15.0	NF NF	Excellent	Unknown	None
12	28	F	46	Pyelonephritis	500 × 2	11	10.5	<i>E. coli</i> 3×10^9 (-)	Good	Eradicated	None

DM: diabetes mellitus NF: normal flora ND: not done

Table 5. Laboratory findings before and after meropenem treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	ALP (U/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	MP CF	CRP	ESR (h)
1	Before	375	11.6	36.3	9100	4	0	62	24	8	24.9	10	8	4.9	0.3	11.4	1.2	< 8	23.2	113
	After	403	12.6	39.6	5700	6	0	54	35	4	42.9	20	30	5.3	0.3	16.1	1.0	< 8	1.5	82
2	Before	456	13.8	43.0	8900	0	0	98	0	2	23.9	16	12	7.7	0.7	21.0	1.2	40	22.9	81
	After	422	12.2	39.2	4700	2	0	71	19	8	25.3	14	8	6.5	0.9	10.4	1.0	< 8	2.6	ND
3	Before	489	14.2	44.7	4300	2	0	73	15	10	25.1	53	12	10.3	2.6	11.7	0.9	ND	3.6	26
	After	469	13.7	43.3	5300	2	0	71	13	14	31.1	25	11	12.5	0.6	22.9	1.0	ND	2.8	35
4	Before	423	10.5	35.7	11800	3	0	78	10	9	43.8	8	3	9.3	0.8	6.4	0.7	ND	14.5	62
	After	439	10.7	37.5	6500	3	0	70	22	7	49.3	19	6	11.3	0.4	8.5	0.5	ND	2.1	32
5	Before	420	12.6	39.2	15200	0	0	86	8	4	23.3	14	12	4.8	1.7	29.7	0.9	<40	39.3	61
	After	445	13.6	42.2	11300	1	1	69	24	3	42.5	24	38	7.2	0.6	15.2	0.9	<40	0.5	21
6	Before	439	13.9	43.1	14400	0	0	85	6	9	26.1	11	5	5.4	1.3	37.6	0.8	<40	11.5	93
	After	410	12.3	40.9	7200	2	0	69	20	9	33.8	18	15	4.6	0.5	18.3	0.8	<40	0.7	22
7	Before	445	13.1	41.2	7300	0	0	86	4	5	17.2	34	16	4.7	1.0	15.6	1.1	<40	58	97
	After	440	12.8	40.1	11100	0	0	88	6	5	29.1	43	92	25.4	1.1	12.0	0.8	ND	23	93
8	Before	423	13.3	42.8	9100	3	0	79	9	9	20.7	14	9	5.6	0.7	13.6	0.9	<40	20.0	ND
	After	533	16.5	54.1	5500	3	3	75	16	3	32.0	22	11	7.2	0.4	12.5	0.9	<40	0.4	ND
9	Before	474	15.0	46.6	14300	0	0	91	2	7	16.6	58	44	9.0	1.1	25.4	1.4	<40	17.9	47
	After	474	14.5	47.9	9900	2	2	69	16	8	29.9	17	21	6.1	1.5	22.6	1.1	40	0.5	ND
10	Before	412	12.4	40.1	3200	0	0	83	11	6	12.9	40	19	6.2	0.2	13.9	0.9	40	7.8	43
	After	376	11.4	36.7	4800	0	0	58	38	4	33.1	40	34	7.1	0.5	13.8	0.8	40	0.3	28
11	Before	442	14.0	43.2	14300	0	0	71	17	12.0	40.5	20	23	8.1	0.7	17.5	1.2	<40	16.9	82
	After	426	13.2	41.3	7100	4	1	38	50	7.0	39.5	28	42	8.3	0.2	9.9	0.8	<40	0.3	22
12	Before	501	14.8	41.1	10100	0	0	83	10	7	27.9	10	9	5.2	0.8	10.3	0.7	ND	2.7	19
	After	445	13.0	36.5	5100	1.9	0.6	52.6	40.2	4.7	28.2	15	13	0.5	0.4	11.1	0.6	ND	0.2	12

ND: not done

昇1例, GPT上昇1例)の異常が認められたが, 投与中止後正常化した。

Ⅲ. 考 察

カルバペネム系β-ラクタム剤は最初にthienamycin (TM)が発見され, peptidoglycan合成阻害が認められたが, TMそのものが不安定であったために実用に供されず, imipenem (IPM)の出現によりはじめて臨床の場での評価が行われるようになった³⁾。しかしIPMも腎のdehydropeptidaseにより不活化されるため, 同酵素の阻害剤cilastatin (CS)と併せて使用することにより, すぐれた抗生剤として重症感染症を中心として広く細菌感染症の治療に使用されるようになった。あらたに開発されたカルバペネム系β-ラクタム剤のMEPMはヒト腎のdehydropeptidaseに対しIPMに比して安定で⁴⁾, 同酵素の阻害剤を添加することなく投与

が可能であり, 環境の変化に対してもIPMに比して安定であるとされている⁵⁾。われわれは今回MEPMとIPMの抗菌力を同時に測定したが, IPMのMICは*S. aureus*, *A. calcoaceticus*を除いてMEPMより3管以上劣った。この結果は培地作製より菌の接種までに経過した時間がIPMにより大きく影響した可能性が強く, 本報告中で両剤の抗菌力の比較検討することが出来なかった。

MEPMの試験管内抗菌力をグラム陽性球菌6菌種, グラム陰性桿菌24菌種について検討したが, MRSA, CNS, *E. faecalis*, *X. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. に対する抗菌力は弱かったものの, その他の菌種に関しては, *P. aeruginosa*を含めて幅広く強い抗菌力を示した。

今回11例の呼吸器感染症にMEPMを投与したが, 4

例の著効例を含む10例に有効以上の効果が認められ、臨床的には有用性の高い薬剤であることが想像出来た。喀痰から分離され、その菌数より有意の菌と考えられた菌種は、複数菌検出例を含めて *S. pneumoniae* 1株、*P. aeruginosa* 2株、*H. influenzae* 1株、*E. coli* 1株、*Branhamella* sp. 1株、また菌数は少ないもののその病原性を考慮し、主治医が起炎菌と判断した *S. aureus* 2株である。このうちMEPM投与後に消失したのは、*S. aureus* 2株、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*E. coli*、*P. aeruginosa* 1株、*Branhamella* sp. で、本剤の抗菌スペクトルの広さが臨床面に反映したものといえる。しかし症例4では臨床的に有効例であるにもかかわらず、投与前に分離された *P. aeruginosa* と *S. aureus* は投与終了時に、菌量も殆ど変化することなく残存した。この症例では本剤を投与するほぼ1ヵ月前にも喀痰より2日つづけて *S. aureus* が分離されているが、いずれもdisc法ではMSSAであり、今回投与前に分離された株もMSSAであった。しかし投与1日後には喀痰からMRSAが分離され、その後分離された *S. aureus* はすべてMRSAであった。MEPM投与がMRSAを誘導した可能性があるが、MEPMのMRSAに対する抗菌力は弱く、本症例で *S. aureus* が除菌されずに残存したものと考えられる。*P. aeruginosa* も除菌されなかったが投与開始時38.1℃あった体温は3日後より全く正常となり、末梢血中白血球数、CRP値、赤沈値、胸部X線所見等の推移より、臨床的には明らかにMEPMは有効であった。したがって本症例の起炎菌は他の菌種であった可能性もある。*S. pneumoniae* が *Enterococcus* spp. に交代した例については、*Enterococcus* spp. に対するMEPMの抗菌力から理解できる。しかし症例9でも交代菌として出現した *P. aeruginosa* に対して、MEPMの除菌効果は試験管内抗菌力を反映しているとはいいがたい。今後 *P. aeruginosa* もMEPMの投与対象菌種と考えるなら、投与量、投与期間などさらに検討する必要がある。

副作用はみられなかったが、症例7でGOT、GPT、

ALP、 γ -GTP、LAP値の上昇がみられた。各検査値は投与前にはそれぞれ34 IU/l、16 IU/l、4.7 KAU、11 IU/l、33 IU/lであったが、投与2日後にはそれぞれ368 IU/l、273 IU/l、25.4 KAU、106 IU/l、98 IU/lと上昇した。MEPMの投与は継続し、臨床的に効果がみられないため4日後にMEPMの投与を中止した。ALP、LAPについての検索は欠落したが、この時点でGOT 43 IU/l、GPT 92 IU/l、 γ -GTP 65 IU/lと正常化の傾向がみられた。投与を継続したにもかかわらず検査値がさらに悪化しなかったことより、MEPM投与が直接に関与したか否かは判然としない。安全性についてはまず問題のない薬剤と言えるのではなからうか。

文 献

- 1) 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, 1981
- 2) 日本化学療法学会：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) Kahan F M, Kropp H, Sundelof J G, Birnbaum J : Thienamycin: Development of imipenem-cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 12 Suppl D: 1~35, 1983
- 4) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S : SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal dehydropeptidase- I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 5) Jones R N, Gardiner R V : Stability of SM-7338 a new carbapenem in mediums recommended for the susceptibility testing of anaerobic bacteria and gonococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12 : 271, 1989

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF MEROPENEM

Osamu Kurimura, Hideo Sasaki, Hirofumi Fukuhara, Kikuo Nakano, Akio Ooune
and Aoi Ooishi

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
3-1 Aoyama-cho, Kure 737, Japan

Kimitoshi Nozaki

Department of Radiology, Kure National Hospital

Hideyuki Doi, Michiko Kono, Akiko Shimonaka and Mitsuko Kondo

Department of Clinical Laboratory, Kure National Hospital

Taisuke Maruyama and Jun Furui

Department of Pharmacy, Kure National Hospital

Tetsuzo Koda, Hiroshi Ichimura and Ikuo Tamura

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

The antimicrobial activity and clinical efficacy of meropenem (MEPM), a new carbapenem, were investigated and the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity: The activity of MEPM was investigated using an inoculum size of 10^6 CFU/ml against 473 clinically isolated strains of 29 species including *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and 13 other species of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio fluvialis* and *Haemophilus influenzae*.

MEPM showed potent antimicrobial activity against gram-positive cocci except for methicillin-resistant *S. aureus* and *E. faecalis*. MEPM showed excellent activity against every strain of *Enterobacteriaceae* in the study. Against the other gram-negative rods, including *P. aeruginosa*, the activity was strong except for *X. maltophilia* and *Flavobacterium* spp.

2) Clinical efficacy: Seven patients with pneumonia, 3 with infected bronchiectasis, one with pulmonary abscess and one with pyelonephritis were treated with MEPM at a doses of 250~500 mg b.i.d. by drip infusion for 5 to 17 days. The clinical response was excellent in 3 cases of pneumonia and one of pulmonary abscess and was good in the remaining cases except for one case of pneumonia. As for isolated strains from monomicrobial respiratory tract infection cases, one of 2 strains of *S. aureus* and one of *H. influenzae* were eradicated, and another strain of *S. aureus* and one of *S. pneumoniae* were changed to *P. aeruginosa* and *Enterococcus* spp., respectively, after treatment. Simultaneously, isolated strains of *E. coli*, *P. aeruginosa* and *Branhamella* spp. were eradicated, while *P. aeruginosa* and *S. aureus* remained after therapy. The strain of *E. coli* isolated from the urine of the pyelonephritis case disappeared after therapy.

Though no subjective adverse reaction was observed, transient liver dysfunction occurred in two cases.