

Meropenemの基礎的・臨床的検討

澤江義郎*・下野信行・三角博康

江口克彦

九州大学医学部第一内科,

医療技術短期大学部**

田北 淳・樋口和行

国家公務員共済浜の町病院内科

岡田 薫

福岡市医師会成人病センター内科

滝井昌英

北九州市立小倉病院内科

福岡道雄

筑豊労災病院内科

二宮 清・大島 司

九州厚生年金病院内科

隅田穰男・井上孝利

唐津赤十字病院内科

熊谷幸雄

西有田共立病院内科

石丸敏之

佐世保共済病院内科

新しく開発された注射用carbapenem系抗生物質のmeropenem(MEPM)について、基礎的・臨床的検討を行った。

MEPMの臨床分離菌の11菌種、243株に対する抗菌力を、imipenem(IPM), piperacillin(PIPC), cefoperazone(CPZ), ceftazidime(CAZ)を対照として測定した。

MEPMのMIC₉₀は*Staphylococcus aureus* 6.25, *Enterococcus faecalis* 25, *Escherichia coli* ≤0.05, *Klebsiella pneumoniae* 0.10, *Enterobacter cloacae* 1.56, *Enterobacter aerogenes* 3.13, *Serratia marcescens* 0.39, *Proteus* spp. 0.10, *Citrobacter freundii* 0.78, *Pseudomonas aeruginosa* 50μg/mlであった。この抗菌力は、グラム陽性菌ではIPMに劣るものの、殆どのグラム陰性菌に対して最も優れており、*P. aeruginosa*ではCAZと大差がなかった。

九州大学第一内科および関連施設にて、肺炎21例、気管支炎5例、皮膚化膿症1例の計27例にMEPMを1日1.0g～2.0g、5～17日間使用したところ、著効9例、有効12例、やや有効3例、無効2例、判定不能1例であり、有効率は80.8%であった。細菌学的効果は、7株が消失、*P. aeruginosa*の1株が不変であった。副作用は何らみられなかった。臨床検査成績でGOT, GPT, ALP, γ-GTPが1例およびGOT, GPT上昇が2例、血小板増加が1例に認められ、全体の14.8%に変動が認められた。

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

Meropenem(MEPM)は新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質で、1β位にmethyl基が導入され、2位はdimethylcarbamoyl pyrrolidinで修飾されている。ヒト腎デヒドロペプチターゼ-I(DHP-I)に安定であることからDHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤を配合することなく単剤での投与が可能である¹⁾。抗菌スペク

トラムはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲であり、特に*Pseudomonas aeruginosa*に対しても優れた抗菌力がある²⁾。また、中枢神経系に対する作用はマウス(静脈内、脳室内投与)およびウサギ(静脈内投与)において、imipenem(IPM), imipenem/cilastatin(IPM/CS)に比して格段に低いことが報告されている³⁾。

*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

そこで、MEPMの臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの臨床効果と安全性について検討した。

I. 材料および方法

1) 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から主として昭和63年6月から平成元年6月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 27株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 28株, *Enterobacter cloacae* 18株, *Enterobacter aerogenes* 8株, *Serratia marcescens* 27株, *Proteus mirabilis* 8株, *Proteus vulgaris* 19株, *Citrobacter freundii* 27株, *P. aeruginosa* 27株について、日本化学療法学会標準法¹⁾に準じて、MEPMと対照薬としてのIPM, piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ)の最小発育阻止濃度(MIC)を同時に測定した。なお、測定培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い、接種菌液には感受性用ブイヨン(栄研)で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈して用いた。

2) 臨床効果と安全性の観察

平成元年10月から平成2年7月までの間に九州大学第一内科およびその関連施設にて加療された患者のうち、本試験に参加の同意を得られた呼吸器系を中心とした感染症患者の27例にMEPMを投与し、その臨床効果と安全性について検討した。

MEPMの投与量、投与方法は原則として、1回0.5～1.0g(力価)を朝夕の1日2回、生理食塩液100mlに溶解して、30～60分かけて点滴静注した。なお、投与開始前にMEPMの皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。投与期間は原則として3～14日間とし、患者の状態により適宜変更した。

臨床効果の判定は自覚症状と炎症局所所見の改善、起炎菌の消長、臨床検査成績の正常化などにより総合的に行った。すなわち、自覚症状と炎症局所所見の改善とともに、起炎菌の消失、白血球数、CRP、血沈値(ESR)、尿所見などの臨床検査値の正常化がみられたものを「有効」とし、特に3日間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状や、炎症局所所見の改善がみられても、臨床検査成績の改善が不十分であったものを「やや有効」とした。自覚症状や炎症局所所見、起炎菌、臨床検査値の正常化が全く認められなかったものを「無効」とした。また、重篤な基礎疾患のために感染症状の推移の観察が明確にできなかったものを「判定不能」とした。

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、「菌消失」「菌減少」「菌不変」「菌交代」とし、起炎菌が明らかでな

く、菌の消長が明らかにできなかったものは「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり、菌検索できなくなったときも「菌消失」とした。

安全性については、患者の訴えを、よく聴取するとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を出来るだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定したMEPM, IPM, PIPC, CPZ, CAZのMIC分布範囲、MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

*S. aureus*では、MEPMは0.39～>100μg/mlに分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は0.78, 6.25μg/mlで、大部分の株が0.78μg/mlであった。これはIPMの抗菌力により4管近く劣るものの、PIPC, CPZより1管、CAZより4管優れていた。

*E. faecalis*では、MEPMは3.13～>100μg/mlに分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は6.25, 25μg/mlで、大部分の株が6.25～12.5μg/mlであった。これはIPM, PIPCの抗菌力より1～2管劣るものの、CPZ, CAZより2～3管優れていた。

*E. coli*では、MEPMは全株が0.05μg/ml以下で、IPMはじめ、すべての対照薬より2管以上優れていた。

*K. pneumoniae*では、MEPMは≤0.05～6.25μg/mlに分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は0.05, 0.10μg/mlで、大部分の株が0.10μg/ml以下と*E. coli*同様に、すべての対照薬より3管以上優れていた。

E. cloacae, *E. aerogenes*では、MEPMは全株が1.56μg/mlおよび3.13μg/ml以下に分布し、MIC₅₀はいずれも0.10μg/ml, MIC₉₀は1.56と3.13μg/mlであり、IPMのMIC₉₀とは差がなかったが、MIC₅₀は3管優れており、他の対照薬より耐性株がなかった。

*S. marcescens*では、MEPMは全株が6.25μg/ml以下に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は0.10, 0.39μg/mlと優れており、これはMIC₉₀においてIPMより1管、CAZ, CPZより5～7管、PIPCより9管も優れていた。

*P. mirabilis*および*P. vulgaris*では、MEPMは全株が6.25μg/ml以下に分布し、IPMより5管優れた抗菌力で、CAZ, CPZより1～2管、PIPCより1～4管優れていた。

*C. freundii*では、MEPMは全株6.25μg/ml以下に分布し、MIC₅₀は0.10μg/ml, MIC₉₀は0.78μg/mlであり、これはIPMよりやや優れ、CAZ, CPZ, PIPCより5～7管以上優れていた。

*P. aeruginosa*では、MEPMは0.39μg/mlから100μg/ml以上に幅広く分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は、3.13, 50μg/mlであった。MIC₅₀においてCAZと同等、IPM,

Table 1. Antibacterial activity of meropenem against clinical isolates

Organism (No. of Isolates)	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (27)	Meropenem	0.39 ~ >100	0.78	6.25
	Imipenem	0.05 ~ 100	0.05	0.10
	Piperacillin	0.78 ~ >100	1.56	6.25
	Cefoperazone	1.56 ~ >100	1.56	12.5
	Ceftazidime	6.25 ~ 100	12.5	25
<i>E. faecalis</i> (27)	Meropenem	3.13 ~ >100	6.25	25
	Imipenem	0.78 ~ >100	1.56	3.13
	Piperacillin	0.78 ~ >100	3.13	3.13
	Cefoperazone	12.5 ~ >100	25	100
	Ceftazidime	25 ~ >100	50	100
<i>E. coli</i> (27)	Meropenem	~ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Imipenem	0.10 ~ 0.8	0.20	0.20
	Piperacillin	0.20 ~ 50	0.39	50
	Cefoperazone	0.05 ~ 0.20	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (28)	Meropenem	0.05 ~ 6.25	0.05	0.10
	Imipenem	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
	Piperacillin	0.39 ~ >100	1.56	>100
	Cefoperazone	0.20 ~ 50	0.20	25
	Ceftazidime	0.10 ~ 50	0.39	3.13
<i>E. cloacae</i> (18)	Meropenem	0.05 ~ 1.56	0.10	1.56
	Imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Piperacillin	0.39 ~ >100	0.78	50
	Cefoperazone	0.20 ~ 100	0.20	1.56
	Ceftazidime	0.20 ~ 100	0.39	100
<i>E. aerogenes</i> (8)	Meropenem	0.05 ~ 3.13	0.10	3.13
	Imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Piperacillin	0.78 ~ 50	0.78	50
	Cefoperazone	0.20 ~ 6.25	0.20	6.25
	Ceftazidime	0.20 ~ 100	0.39	100
<i>S. marcescens</i> (27)	Meropenem	0.05 ~ 6.25	0.10	0.39
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	0.78	0.78
	Piperacillin	0.39 ~ >100	1.56	>100
	Cefoperazone	0.20 ~ >100	0.39	50
	Ceftazidime	0.10 ~ 100	0.20	3.13
<i>P. vulgaris</i> (19)	Meropenem	0.05 ~ 6.25	0.05	0.10
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13
	Piperacillin	0.10 ~ 6.25	0.10	3.13
	Cefoperazone	0.05 ~ 12.5	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>P. mirabilis</i> (8)	Meropenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	Piperacillin	0.10 ~ 3.13	0.10	3.13
	Cefoperazone	0.20 ~ 0.78	0.20	0.78
	Ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.10	1.56
<i>C. freundii</i> (27)	Meropenem	0.05 ~ 6.25	0.10	0.78
	Imipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Piperacillin	0.39 ~ >100	3.13	>100
	Cefoperazone	0.05 ~ >100	0.39	25
	Ceftazidime	0.05 ~ 100	0.39	100
<i>P. aeruginosa</i> (27)	Meropenem	0.39 ~ >100	3.13	50
	Imipenem	1.56 ~ 50	12.5	25
	Piperacillin	0.78 ~ >100	12.5	100
	Cefoperazone	0.78 ~ >100	6.25	50
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	3.13	12.5

CPZより1管優れていたが、MIC₉₀はCAZ、IPMにやや劣っていた。

2) 臨床効果と安全性

Table 2に示すような肺炎21例(肺化膿症の1例を含む)、急性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪4例、皮膚化膿症1例の計27例にMEPMを使用した。症例は17歳から84歳までの男性18名、女性9名で、60歳以上の高齢者が半数を占めていた。また、肺炎の5例を除くと、いずれも基礎疾患を有しており、誘因となっているか、重篤な難治性要因といえるものであった。

起炎菌として明らかにできたものは、呼吸器感染症26例のうち7例にすぎず、*S. aureus* 1例、*S. pneumoniae* 2例、*K. pneumoniae* 2例、*P. aeruginosa* 1例、*X.*

maltoophilia 1例で、糖尿病にともなう皮膚化膿症からは*S. aureus*と*Streptococcus milleri*の2菌種が検出された。そのほかでは2例が*Candida*のみ、11例が常在菌のみであり、検査できなかったものが6例であった。

MEPMの使用量および使用期間は1日1.0g~2.0g、5~17日間であった。

臨床効果の判定できた26例の臨床効果をみると、肺炎例は21例では著効7例、有効10例、やや有効、無効各2例で、有効率は81.0%であった。急性および慢性気管支炎の急性増悪5例では著効1例、有効2例、やや有効1例、判定不能1例で有効率75.0%であった。皮膚感染症の1例は著効であった。総症例における有効率は、80.8%であった。本剤投与開始時より、DIC

Table 2-1. Clinical results of cases treated with meropenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects	Antibiotic given before meropenem treatment
		Underlying disease		Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical		
1	75 M	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	6	6	NF	Unknown	Excellent	GOT GPT	CFIX 0.4 × 1 (unknown)
		(-)					ND (sputum -)				
2	33 M	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	8	8	NF	Unknown	Excellent	(-)	(-)
		(-)					ND (sputum -)				
3	67 M	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	8	7.5	NF	Unknown	Excellent	(-)	(-)
		(-)					NF				
4	35 F	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	8	8	NF	Unknown	Good	(-)	MINO 0.2 × 4 (poor)
		Paranasal sinusitis					NF				
5	52 F	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	9	8.5	NF	Unknown	Good	(-)	(-)
		Bronchial asthma					ND (sputum -)				
6	76 F	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	10	10	-	Unknown	Excellent	(-)	(-)
		(-)					-				
7	62 M	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	10	10	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(-)	(-)
		Bronchiectasis					NF				
8	67 M	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	11	10	-	Unknown	Good	(-)	(-)
		DM, Hemiparesis					-				
9	73 M	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	12	12	NF (<i>Candida</i>)	Unknown	Good	GOT GPT ALP γ-GTP	(-)
		Pulm. tuberculosis					-				
10	51 F	Pneumonia pleuritis	Moderate	0.5 × 2	12	12	NF	Unknown	Fair	(-)	CCL 0.75 × 1 (unknown)
		Hepatic cirrhosis Pleuritis					NF				
11	56 M	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	13.5	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
		DM, Chronic hepatitis					ND (sputum -)				
12	55 F	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	14	14	NF	Unknown	Good	(-)	(-)
		(-)					ND (sputum -)				

Pulm.: pulmonary DM: diabetes mellitus NF: normal flora PS: pulmonary stentis ND: not detected
CFIX: cefixime MINO: minocycline CCL: cefaclor

Table 2-2. Clinical results of cases treated with meropenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects	Antibiotic given before meropenem treatment
		Underlying disease		Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical		
13	50 M	Pneumonia	Mild	0.5 × 2	13	13	NF	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑	AZT 4.0 × 5 (poor)
		Old pulm. tuberculosis					ND (sputum -)				
14	63 M	Pneumonia	Severe	0.5 × 2	15	14.5	NF (<i>Candida</i>)	Unknown	Excellent	(—)	(—)
		Bronchial asthma, PS					ND (sputum -)				
15	57 M	Pneumonia (Lung abscess)	Moderate	0.5 × 2	15	15	NF	Unknown	Good	(—)	CPDX-PR 0.4 × 3 (poor)
		Bronchial asthma					NF				
16	17 M	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	17	16.5	—	Unknown	Good	(—)	(—)
		Down's syndrome					—				
17	21 F	Pneumonia	Moderate	0.5 × 2	17	17	—	Unknown	Excellent	(—)	(—)
		Bronchial asthma					—				
18	84 M	Pneumonia	Severe	1.0 × 2	5	10	<i>X. maltophilia</i>	Unknown	Poor	(—)	CPZ 2.0 × 5 AMK 0.2 × 5 (poor)
		Congestive heart failure					Not done				
19	60 F	Pneumonia	Severe	1.0 × 2	8	16	<i>S. aureus</i>	Replaced	Fair	(—)	CPZ 4.0 × 2 MINO 0.1 × 2 (poor)
		Lung cancer					<i>Candida</i>				
20	35 M	Pneumonia	Severe	1.0 × 2	16	32	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Poor	(—)	FMOX 4.0 × 2 ASTM 0.4 × 2 (poor)
		Acute promyelocytic leukemia, Hepatitis					<i>P. aeruginosa</i>				
21	50 M	Pneumonia	Moderate	1.0 × 2	17	33	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	Plt. 23.8→95.0	(—)
		Interstitial pneumonitis					NF				
22	72 M	Acute exacerbation Bronchitis	Mild	0.5 × 2	6	5.5	NF	Unknown	Excellent	(—)	(—)
		Pneumoconiosis Old pulm. tuberculosis					ND (sputum -)				
23	74 M	Acute bronchitis	Moderate	0.5 × 2	7	7	—	Unknown	Unknown	(—)	CPZ 2.0 × 4 (poor)
		Chronic lymphatic leukemia, DIC					—				
24	68 F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Moderate	0.5 × 2	9	9	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(—)	(—)
		(—)					NF				
25	75 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Mild	0.5 × 2	12	12	NF	Unknown	Good	(—)	(—)
		Old pulm. tuberculosis, Cor pulmonary					NF				
26	67 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Mild	0.5 × 2	13	12.5	NF	Unknown	Fair	(—)	(—)
		Aplastic anemia					NF				
27	58 F	Panaritium	Mild	0.5 × 2	11	11	<i>S. aureus</i> <i>S. milleri</i>	Eradicated	Excellent	(—)	(—)
		DM, Chronic hepatitis IHD					—				

Pulm.: pulmonary DM: diabetes mellitus NF: normal flora IHD: ischemic heart disease ND: not detected
AZT: aztreonam CPDX-PR: cefpodoxime proxeil CPZ: cefoperazone FMOX: flomoxef ASTM: astromicin

Table 2-3. Laboratory findings in cases treated with meropenem

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)					Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT	LDH	AL-P (K) (IU)	γ -CTP T-Bil	BUN	S-Cr	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR	CA·T	Mp-HA		
					Neut.	Eosi.	Baso.	Mono.	Lymp.								Na	K	Cl						
1	B 363	12.5	37.2	8970	57	0	1	15	27	10.3	100	64	543	170	77	1.51	26.0	0.88	140	3.7	108	9.6	54	4	40
	A 412	14.3	42.2	4280	63	2	0	9	26	13.9	166	157	569	178	51	1.00	15.6	0.58	137	4.4	103	<0.1	52		
2	B 452	14.2	42.9	15900	70	2	1	7	20	22.9	7	5	235	139	15	0.8	10.1	0.8	138	4.1	103	15.0	66	16	<40
	A 460	14.5	44.0	6400	32	5	0	3	60	29.4	17	26	225	148	14	0.2	8.3	0.7	142	4.2	109	<0.2	14	16	<40
3	B 490	16.6	46.0	9400	58	0	0	3	38	18.6	20	17	268	10.7	13	0.7	11.6	1.3	140	4.1	103	8.9	26	32	4 (CF)
	A 472	16.2	44.1	6900	48	2	0	3	47		29	32		10.3		13.0	1.1	143	4.2	109	0.4	13			
4	B 428	13.3	40.0	21500	87	0	1	4	7	12.9	15	12	316	182	7	0.6	14.3	0.7	134	3.5	96	>20	104	64	40
	A 362	11.1	34.1	5300	47	2	1	8	42	43.2	20	21	222	127	15	0.5	17.0	1.0	139	4.9	102	0.7	86	64	40
5	B 416	14.2	41.7	10500	74	0	1	6	19	27.6	30	29	368	9.1		1.4	12	0.7	143	3.9	103	11.3		32	<40
	A 443	14.4	43.4	5900	42	2	3	4	47	38.9	20	19	319	9.6		0.5	12	0.8	143	4.1	102	0.4			
6	B 361	11.3	32.4	9100	69	5	1	5	20	2.3	20	25	304	219	28	0.40	15.2	0.79	140	4.1	107	14.8	61		
	A 387	11.6	33.6	4200	54	8	1	7	30	35.1	35	25	345	206	17	0.22	16.6	0.63	142	4.5	107	0.2	12		
7	B 424	12.7	39	11600	69	0	0	11	20	17.0	18	9	352	6.4	24	1.3	11.1	0.9	140	2.9	100	8.6	31	8	20
	A 427	12.6	39.9	4500	54	1	0	15	30	19.2	13	6	269	6.5	14	0.4		0.9				0.1	29		
8	B 444	13.8	39.9	6500						19.0	37	20	309	48	30	0.97	25	1.3	131	3.5	92	6+		8	40
	A 424	13.0	39.3	4200	68	0	0	5	26	49.0	71	60	247			14	0.9	136	4.4	105	—				
9	B 412	11.0	35.0	12090	87	0	0	4	9	23.9	26	30	301	121	12	0.31	10.1	0.59	141	4.5	107	21.6	102		
	A 377	10.5	32.0	4240	65	3	0	4	27	34.3	113	151	322	483	103	0.6	9.8	0.53	137	4.5	102	2.5	95		
10	B 378	12.6	36.2	9700	80	0	0	6	13	11.3	62	69	386	8.2		1.6	13	0.6	140	3.5	103	12.3	73	32	40
	A 391	12.9	38.5	5500	43	0	0	11	46	18.0	91	74	333	8.4		1.4	12	0.5	134	4.2	98	4.6	68		
11	B 420	13.6	39.5	7300	57	0	0	9	34	12.0	168	95	1008	224	108	1.0	11.8	1.0	124	3.4	88	2+	66	128	<40
	A 414	14.2	42.4	7100	47	2	0	7	44	3.3	94	72	507	279	78	0.8	10.8	0.8	140	4.1	102	—	30	32	<40
12	B 430	12.6	37.5	15100	81	0	0	3	16	22.8	32	22	280	17.3	49	0.7	17.5	1.0	137	3.9	101	9.7	92	16	4 (CF)
	A 430	12.7	37.2	5400	54	0	0	5	38	34.4	22	19		17.8	39	0.4	16.5	0.9	140	4.1	109	0.2	43	16	4 (CF)
13	B 391	12.8	39.8	12800	61	1	0	7	29	38.3	40	72	238	14.4		0.5	14	0.5				8.6	60	64	<40
	A 415	14.4	41.4	10500	45	0	0	7	48	24.6	48	94	232	9.4		0.4	16	0.6				<0.2	11	64	<40

B: before A: after

Table 2-4. Laboratory findings in cases treated with meropenem

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)					Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	LDH	Al-P (K) (IU)	γ -GTP	T-Bil	BUN	S-Cr	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR	CA-T	Mp-HA
					Neut.	Eosi.	Baso.	Mono.	Lymph.										Na	K	Cl				
14	B	479	14.7	44.4	11400	78	0	0	6	16	22	12	322	3.6	16	0.21	23	2.0	139	4.0	97	6+	46	4	<40
	A	437	13.3	41.6	6600	62	1	0	5	32	18	12	247	4.0	16	0.40	20	1.2	143	3.6	96	—	10	4	<40
15	B	407	12.6	38.5	8400	81	0	0	4	15	27	42	433	118	43	0.5	14.1	0.6	136	2.8	91	>20	42	<8	<40
	A	387	11.6	36.5	6500	54	0	0	9	37	27	30	350	133	33	0.4	11.8	0.6	141	2.7	94	0.6	5		
16	B	488	15.2	46.3	31200	93	0	0	0	7	36	23	363	229	16	1.8	24.2	1.3	140	4.6	100	20.3	62	4	80
	A	438	12.9	41.0	4500	33	1	0	5	61	33	32	227	190	12	0.7	13.8	1.0	138	4.4	103	0.2	21		
17	B	479	13.5	39.3	26870	79	0	0	6	15	33	32	383	205	15	0.41	10.7	0.66	137	3.9	99	22.6	62	32	<40
	A	436	12.2	36.5	5180	43	3	0	5	49	16	19	270	156	9	0.17	9.4	0.70	143	4.1	106	0.1	8	64	<40
18	B	309	9.5	27.3	13870	92	1	0	3	4	142	95	579	217	23	0.4	14.9	0.5	129	3.5	94	22.4	11	32	<40
	A	277	8.3	25.1	34260	97	0	0	2	1	117	76	1170	366		0.9	22.4	0.5	129	4.5	94	18.4	6	64	<40
19	B	9.9	28.6		700	33	3	1	5	68	14	11	246	173	52	0.5	16	0.5				9.6	18	64	<40
	A																					0.6	6	<64	<40
20	B	254	7.8	22.4	1700						85	90	303	303	280	0.9	24	1.2	135	2.9	92	1.9			
	A	192	6.1	16.9	14000						28	72	610	335	355	0.7	21	1.0	135	3.5	93	13.2			
21	B	472	11.6	36.4	3300	67	0	0	0	26	122	664	331	2.6		1.6	7	0.8	123	4.2	77	8.4		64	<40
	A	370	9.0	29.2	8500	54	0	0	11	32	17	17	251	6.4		0.4	8	0.6	140	4.2	102	2.1			
22	B	475	13.4	42.1	13200	89	0	0	1	10	23	15	237	7.4	18	0.35	13	0.9	140	4.1	103	1+	34	4	40 (CF)
	A	474	13.1	42.3	6200	73	1	0	2	24	17	8	214	5.6	12	0.24	11	0.9				—	31		
23	B	187	6.6	17.6	500	32	0	0	0	68	75	56	772	237	28	0.3	15	1.0	133	3.4	105	1.2			
	A	218	7.2	20.8	500	20	0	0	0	80	410	232	6915	798	183	26	1.2	132	3.1		1.2				
24	B	437	13.8	40.4	11000	76	0	2	8	14	13	16	380	148	25	0.8	7.4	0.6	140	3.4	103	16.2	94	32	<40
	A	353	11.1	33.0	4600	46	4	1	14	35	13	13	273	116	14	0.6	6.4	0.4	141	3.8	105	0.3	46	16	<40
25	B	447	13.4	43.4	4200	57	0	1	3	39												6.8	34	4	<40
	A	413	12.1	38.6	5200	60	1	0	4	35	21	16	305	132	8	0.7	14.9	0.6	141	4.4	93	5.7	13		
26	B	296	9.6	28.0	7400	59	11	0	3	26	18	14	345	347	10	0.3	13.1	0.9	136	3.1	102	16.4			
	A	271	8.7	27.5	5600	51	8	2	4	35	26	31	316	285	12	0.3	12.0	1.0	137	4.8	100	5.4		64	40
27	B	488	13.8	41.5	9380	56	2	1	5	36	10	10	429	236	9	0.24	24.3	1.19	136	5.2	100	1+	60		
	A	470	13.0	37.0	7230	64	0	0	4	32	20	14	452	258	6	0.36	25.2	1.24	138	4.6	102	—	54		

B: before A: after

(disseminated intravascular coagulation)を合併していた1例は判定不能とした(Table 3)。

やや有効および無効であった肺炎4例と慢性気管支炎の急性増悪1例はいずれも基礎疾患に急性前骨髄性白血病, 再生不良性貧血, 肺癌, 肝硬変症, および重篤な慢性心不全があり, その中の4例は前投与に第3世代セフェム系, アミノ配糖体系, テトラサイクリン系抗生物質が投与され, いずれも無効であった例で, 本剤投与後もアミノ配糖体, G-CSF等も併用したが無効であった。また, 起炎菌は*P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *S. aureus*であった。

細菌学的効果は, *P. aeruginosa*が検出された上記の肺炎1例を除き8株中7株は除菌され, 菌消失率は87.5%であった(Table 4)。

安全性に関しては, 自・他覚症状の副作用はみられず, 臨床検査成績では, GOT, GPT, ALP, γ -GTPの上昇が1例およびGOT, GPTの上昇が2例, 血小板の上昇が1例みられた。血小板の増加がみられた1例は肺炎で, 基礎疾患に特発性間質性肺炎を有しており, プレドニソロンが併用されていた。投与開始時 $23.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ であったが, 投与中に59.0, 95.0と上昇しており, 本剤との関連があると判断された。投与中止後,

特に異常は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質であるMEPMは, 既存のカルバペネム系抗生物質同様, 幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を示している²⁾。またDHP-Iに安定であることから, 単剤で投与が可能になった初めてのカルバペネム系抗生物質である¹⁾。

われわれの臨床分離株に対するMEPM抗菌力の検討成績をみると, 特にグラム陰性菌に対して優れた抗菌力があり, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*の大部分の株が $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり, 一部のものが $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下になっている。これらの抗菌力は対照薬のIPM, CPZ, CAZ, PIPCのいずれよりも優れたものであった。しかし, *P. aeruginosa*に対しては, MIC_{50} , MIC_{90} は, 3.13, $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, CAZ, CPZ, IPMとはほぼ同等の抗菌力であった。

また, グラム陽性菌に対しては, *S. aureus*, *E. faecalis*の MIC_{90} が 6.25 , $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ でIPMには劣るものの, CAZ, PIPC, CPZよりも優れていた。MEPMは*S. aureus*には十分な抗菌力があるといえた。

Table 3. Clinical results of meropenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)*
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Pneumonia	21	7	10	2	2		81.0
Bronchitis	5	1	2	1		1	3/4
Skin infection	1	1					1/1
Total	27	9	12	3	2	1	80.8

*(Excellent + Good)/(No. of cases — Unknown)

Table 4. Bacteriological response of isolated organisms to meropenem therapy

Organisms	No. of cases	Bacteriological response			Eradication rate (%)*
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/2
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		1/0
<i>X. maltophilia</i>	1			1	
(Skin infection)					
<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
<i>S. milleri</i>	1	1			1/1
Total	9	7	1	1	87.5

*Eradicated strains/(No. of strains — No. of unknown strains)

Table 5. Clinical result of meropenem treatment classified by serverity of disease

Severity	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)*
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Mild	9	5	3	1			8/9
Moderate	14	3	9	1		1	92.3
Severe	4	1		1	2		1/4
Total	27	9	12	3	2	1	80.8

*(Excellent + Good)/(No. of cases — Unknown)

われわれが検討できなかった菌種のMIC₉₀について、*S. pneumoniae*は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、*Haemophilus influenzae*は $0.20 \mu\text{g/ml}$ と報告されており、IPMのMIC₉₀はそれぞれ ≤ 0.025 、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、*H. influenzae*に対するMEPMの抗菌力が、IPMより優れている⁵⁾。

われわれのMEPM使用例は総計27例であったが、MEPM1日1.0～2.0g、5～17日間の使用で、著効9例、有効12例、やや有効3例、無効2例、判定不能1例であり、有効率は80.8%であった(Table 5)。やや有効および無効の4例はいずれも難治性となる基礎疾患を有しており、アミノ配糖体や、G-CSF等を併用しても無効であり、化学療法の限界とも考えられる症例であった。全国集計でみられた内科領域での有効率は全体で86.2%で、肺炎では88.5%、慢性気管支炎では85.7%となっており⁵⁾、これらの成績と比較するとわれわれの成績はやや劣っていると考えられる。また、内科領域の尿路感染症、胆道感染症では100%の有効率が得られており⁵⁾、幅広い疾患に使用できると考えられる。

MEPMの吸収・排泄については検討できなかったが、0.5gの30分間点滴静注では $26.90 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度が得られ、血中半減時間は約1時間、このときの尿中排泄率が約60.0%とされている⁶⁾。また、喀痰、膿汁などの体液・組織移行性も良好と報告されている⁵⁾。

細菌学的効果としては、*P. aeruginosa*の1株を除き、グラム陽性、陰性菌いずれも消失していた。これは臨床分離菌に対する抗菌力を反映したものといえる。

安全性に関しては、われわれのMEPM使用例では自・他覚症状の副作用は認めなかった。MEPMについて、これまで、わが国で使用された全症例では⁵⁾、1.8%に副作用が認められているが、その主なものは、発疹等のアレルギー症状のほか下痢などの消化器症状

である。臨床検査値の異常変動として、GOT、GPTの上昇のほか好酸球増多などが主として認められている。われわれの使用例でもGOT、GPT上昇が2例に認められたが、投与中止後には正常値に復していた。また、血小板増多を1例に認めた。

MEPMはその抗菌力より、compromised hostなどに併発する感染症に対して安全に使用でき、有用性が期待できる薬剤であると考ええる。

文 献

- 1) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤 益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 40 (S-1): 123～131, 1992
- 2) 住田能弘, 三橋 進, 井上松久: 新規カルバペネム系抗菌剤Meropenemの細菌学的評価。Chemotherapy 40 (S-1): 1～15, 1992
- 3) Sunagawa M, Matsumura H, Ohno Y, Nakamura M, Fukasawa M: Meropenem, a novel 1 β -methyl carbapenem with low neurotoxic side-effects: Structure-activity relationship for convulsive liability, 31th ICAAC, Chicago. Abstract no. 167, 1991
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 上野一恵: Meropenemの第 I 相臨床試験。Chemotherapy 40 (S-1): 258～275, 1992

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM

Yoshiro Sawae, Nobuyuki Shimono, Hiroyasu Misumi and Katsuhiko Eguchi
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences,
Kyushu University
3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Atsushi Takita and Kazuyuki Higuchi
Department of Internal Medicine, Hamanomachi Hospital

Kaoru Okada
Department of Internal Medicine, Seijinbyo-center Hospital

Masahide Takii
Department of Internal Medicine, Kokura City Hospital

Michio Fukuma
Department of Internal Medicine, Chikuho-Rosai Hospital

Kiyoshi Ninomiya and Tsukasa Oshima
Department of Internal Medicine, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

Ikuo Sumita and Takatoshi Inoue
Department of Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital

Yukio Kumagai
Department of Internal Medicine, Nishiarita-Kyoritsu Hospital

Toshiyuki Ishimaru
Department of Internal Medicine, Sasebo-Kyosai Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on meropenem (MEPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, with the following results.

1. Antibacterial activity

The MICs of MEPM against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cell/ml. The MIC₉₀ was 6.25 μ g/ml for *Staphylococcus aureus*, 25 for *Enterococcus faecalis*, ≤ 0.05 for *Escherichia coli*, 0.1 for *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*, 1.56 for *Enterobacter cloacae*, 3.13 for *Enterobacter aerogenes*, 0.39 for *Serratia marcescens*, 0.78 for *Citrobacter freundii* and, 50 for *Pseudomonas aeruginosa*. Its activity against gram-positive cocci was less than that of imipenem (IPM), but against gram-negative rods other than *P. aeruginosa* its activity was more potent than IPM, ceftazidime (CAZ) cefoperazone (CPZ), and piperacillin (PIPC). Its activity against *P. aeruginosa* was the same as that of IPM and CAZ, but more active than CPZ and PIPC.

2. Clinical efficacy

Twenty-one patients with pneumonia, 5 with bronchitis, and 1 with paronychia were treated with MEPM at a daily dose of 1.0~2.0 g for 5~17 days. Clinical response was excellent in 9, good in 12, fair in 3, poor in 2 and unknown in 1 patient. The causative organisms of *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus milleri* and *K. pneumoniae* were eradicated, but *P. aeruginosa* persisted. No side effects were observed, but elevation of GOT, GPT, ALP, γ -GTP and platelets were noted in 4 patients.

From the results, we consider that MEPM is one of the most useful antibiotics for the treatment of infectious diseases.