

## 呼吸器感染症に対するMeropenemの基礎的ならびに臨床的検討

宮崎義継・東山康仁・松田治子・吉富祐子  
 光武耕太郎・田中研一・岩本雅典・前崎繁文  
 山田 洋・古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
 長崎大学医学部第二内科学教室\*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫  
 長崎大学附属病院検査部細菌室

坂本 晃・宮崎幸重・林 敏明  
 長崎大学医学部第二内科関連病院

Meropenem(MEPM)について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株15菌種480株に対するMEPMの最小発育阻止濃度を測定し、他の5薬剤(imipenem: IPM, ceftazidime, ceftizoxime, cefuzonam, piperacillin)と比較検討した。その結果本剤はグラム陽性菌に対してはIPMにやや劣るものの、他のセフェム剤やペニシリン剤と比較すると、良好な抗菌作用を認めた。緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しては、最も優れた抗菌力を有していた。

2. 体液内濃度：気管支拡張症患者1例とびまん性汎細気管支炎患者1例(慢性腎不全合併例)において、血中および喀痰中薬剤濃度をBioassay法にて測定した。本剤500mg点滴静注直後の血中濃度は、それぞれ32 $\mu$ g/mlおよび27 $\mu$ g/ml, 最高喀痰中濃度は、それぞれ3~4時間後に0.37 $\mu$ g/mlおよび、6~7時間後に3.6 $\mu$ g/mlに達した。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症患者19例に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。総合効果判定は19例中、著効5例、有効8例、やや有効3例、判定不能3例で、有効率は81.3%と良好な成績を示した。副作用は全例に認めなかったが、臨床検査値異常として、肝胆道系酵素の上昇が4例、好酸球増多が2例、白血球減少が1例に認められた。いずれも軽度の異常で、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

**Key words** : Meropenem, 抗菌力, 喀痰内移行濃度, 呼吸器感染症

各種抗菌剤の中でも近年カルバペネム系薬剤の開発が盛んに進められている。しかし既存のカルバペネム剤に対しては、早くも $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性や誘導能の問題<sup>1)</sup>、ならびに耐性菌の報告<sup>2-4)</sup>がみられるようになった。今回私達は住友製薬株式会社で開発された新規のカルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)に関して、以下のことについて検討したので報告する。

基礎的検討としては、呼吸器感染症において重要と考えられる各種細菌に対する本剤の*in vitro*の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度をBioassay法にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者19例に本剤を投与し、その臨床効

果ならびに副作用について検討した。

## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力

#### 1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌4菌種150株 [methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 30株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 30株, *Enterococcus faecalis* 30株], およびグラム陰性菌11菌種330株, (*Escherichia coli* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 30株, *Haemophilus influenzae* 30株, *Pseudomonas aeruginosa* 30株, *Branhamella catarrhalis*

\*〒852 長崎市坂本町7-1

30株, *Proteus mirabilis* 30株, *Proteus vulgaris* 30株, *Morganella morganii* 30株, *Enterobacter cloacae* 30株, *Citrobacter freundii* 30株, *Acinetobacter anitratus* 30株)の計15菌種480株を用いて, MEPMおよび他5薬剤(imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC))の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 比較検討した。MICの測定はMIC 2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 接種菌量は $10^5$  CFU/mlとなるよう調整した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値測定法との間にはきわめて良好な相関性がみとめられている<sup>9)</sup>。

## 2) 実験成績

各種細菌に対する本剤および他5薬剤の抗菌活性の成績をMIC域, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値でTable 1に示した。

グラム陽性菌では, MSSAに対する本剤のMIC域は $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり, IPMより劣るものの, その他の薬剤より1~8管優れていた。MRSAに対するMIC域は $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC<sub>90</sub>値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で, IPMに1管劣るものの, 他の薬剤より2管以上優れていた。*S. pyogenes*に対してはMIC域, MIC<sub>90</sub>値とも $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であり, IPM, CZX, CZON, PIPCと共に最も優れていた。*S. pneumoniae*に対しても, MIC域およびMIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと同等, 他の薬剤より1~6管優れていた。*E. faecalis*に対するMIC域は $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で, IPM, PIPCに次ぐ成績で, その他の薬剤と比較すると, 優れた抗菌活性を示した。以上のようにグラム陽性菌に対する本剤のMICは, *Staphylococcus*属および*Enterococcus*属に対してはIPMよりやや劣るものの, 他の $\beta$ -ラクタム剤より優れ, *Streptococcus*属に対してはIPMと同様最も優れた成績であった。

グラム陰性菌では, *E. coli*および*K. pneumoniae*に対するMIC域とMIC<sub>90</sub>値は, 共に $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で, 最も優れた抗菌活性を認めた。*H. influenzae*に対するMIC域は $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, この値はCZON, CZXより1管劣るものの, CAZより1管, IPMより3管, PIPCより9管優れた成績であった。*P. aeruginosa*に対するMIC域は $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC<sub>90</sub>値は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と, 他の薬剤より2~5管優れていた。*B. catarrhalis*に対する抗菌力はMIC域が $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, IPMより1管劣るものの, CAZと同等で, その他の薬剤より2~3管優れていた。*P. mirabilis*

に対してはMIC域が $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ で, CAZ, CZXより1管劣るものの, CZONと同等であり, IPM, PIPCより2~3管優れた成績であった。*P. vulgaris*に対してはMIC域が $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値が $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり, 他の5薬剤と比較し, 最も優れた成績であった。*M. morganii*に対してはMIC域が $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC<sub>90</sub>は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で, 最も優れていた。*E. cloacae*に対してもMIC域が $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ で, 他の5薬剤より優れていた。*C. freundii*に対してはMIC域が $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値が $0.1 \mu\text{g/ml}$ と, 最も優れた成績であった。*A. anitratus*に対してはMIC域が $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>値が $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, IPMより1管劣るものの, 他の薬剤より3~6管優れていた。以上のように, グラム陰性菌に対する本剤の抗菌活性は全般的に優れており, とくに*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *E. cloacae*, *C. freundii*に対しては, 比較対照の5薬剤と同等あるいはそれ以上の成績であった。

## 2. 血中および喀痰中濃度

### 1) 測定方法

平成元年5月~6月に同意の得られた2例の呼吸器感染症患者に本剤500mgを点滴静注し, 点滴終了後, 1時間, 2時間, 4時間, 8時間目に採血を行った。また同時に点滴開始後1時間毎に全喀痰を蓄痰させ, 8時間目まで採取した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度を, Bioassay法にて測定した。なお, 検定菌として*E. coli*(NIH株)を, 培地にはheart infusion agarを用いた。

### 2) 測定成績

Fig. 1は気管支拡張症患者(63歳, 男性)で測定した成績で, 最高血中濃度は点滴終了直後 $32 \mu\text{g/ml}$ に達し, 以後漸減した。喀痰中濃度は, 投与1時間後の $0.3 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同じレベルを5時間後まで維持し, 最高喀痰中濃度は4時間後の $0.37 \mu\text{g/ml}$ であった。Fig. 2はびまん性汎細気管支炎の症例(58歳, 男性)で行ったもので, 最高血中濃度は投与直後の $27 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減したものの, 8時間後まで $13.7 \mu\text{g/ml}$ の高濃度を維持していた。また喀痰中濃度も高く, 投与1時間後の $1.56 \mu\text{g/ml}$ から漸増し, 7時間後には $3.6 \mu\text{g/ml}$ に達した。本症例でこのような高い血液および喀痰中濃度を呈した理由は, 基礎疾患として慢性腎不全を合併していたためと思われる, このような症例に対しては, 1日1回投与でも十分な体内濃度が維持されることが確認された。

Table 1-1. *In vitro* antibacterial activity of meropenem and other antibiotics against clinical isolates

| Bacteria (n=30)            | Drug         | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |             |             |
|----------------------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------|
|                            |              | Range                    | 50%         | 90%         |
| <i>S. aureus</i><br>(MSSA) | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.78$    | 0.1         | 0.39        |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Ceftazidime  | 3.13 ~ 25                | 6.25        | 12.5        |
|                            | Ceftizoxime  | 0.78 ~ 100               | 3.13        | 50          |
|                            | Cefuzonam    | 0.2 ~ 1.56               | 0.39        | 0.78        |
|                            | Piperacillin | 0.39 ~ >100              | 6.25        | 100         |
| <i>S. aureus</i><br>(MRSA) | Meropenem    | 0.1 ~ 12.5               | 0.39        | 12.5        |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05 \sim 12.5$    | $\leq 0.05$ | 6.25        |
|                            | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 100$     | 12.5        | 100         |
|                            | Ceftizoxime  | 1.56 ~ >100              | 100         | >100        |
|                            | Cefuzonam    | 0.39 ~ >100              | 1.56        | 50          |
|                            | Piperacillin | 0.78 ~ >100              | 50          | >100        |
| <i>S. pyogenes</i>         | Meropenem    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | 0.1         | 0.1         |
|                            | Ceftizoxime  | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Piperacillin | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
| <i>S. pneumoniae</i>       | Meropenem    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Ceftazidime  | 0.1 ~ 3.13               | 0.2         | 3.13        |
|                            | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim 0.39$    | $\leq 0.05$ | 0.39        |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 0.2$     | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                            | Piperacillin | $\leq 0.05 \sim 0.39$    | $\leq 0.05$ | 0.39        |
| <i>E. faecalis</i>         | Meropenem    | 0.78 ~ 12.5              | 3.13        | 6.25        |
|                            | Imipenem     | 0.2 ~ 0.78               | 0.39        | 0.78        |
|                            | Ceftazidime  | 1.56 ~ >100              | 100         | >100        |
|                            | Ceftizoxime  | 0.2 ~ >100               | 3.13        | >100        |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 50$      | 3.13        | 25          |
|                            | Piperacillin | 0.39 ~ 3.13              | 3.13        | 3.13        |
| <i>E. coli</i>             | Meropenem    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05 \sim 0.2$     | 0.1         | 0.1         |
|                            | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 1.56$    | 0.1         | 0.2         |
|                            | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim 3.13$    | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 1.56$    | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                            | Piperacillin | 0.78 ~ >100              | 1.56        | 12.5        |
| <i>K. pneumoniae</i>       | Meropenem    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05 \sim 0.78$    | 0.1         | 0.39        |
|                            | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 0.39$    | 0.1         | 0.2         |
|                            | Ceftizoxime  | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 0.39$    | $\leq 0.05$ | 0.2         |
|                            | Piperacillin | 3.13 ~ >100              | 6.25        | 25          |
| <i>H. influenzae</i>       | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.39$    | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                            | Imipenem     | $\leq 0.05 \sim 12.5$    | 0.78        | 0.78        |
|                            | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 0.2$     | 0.1         | 0.2         |
|                            | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Cefuzonam    | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                            | Piperacillin | $\leq 0.05 \sim >100$    | $\leq 0.05$ | 50          |

Table 1-2. *In vitro* antibacterial activity of meropenem and other antibiotics against clinical isolates

| Bacteria (n=30)       | Drug         | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |             |             |
|-----------------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------|
|                       |              | Range                    | 50%         | 90%         |
| <i>P. aeruginosa</i>  | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.39        | 6.25        |
|                       | Imipenem     | 0.39 ~ 50                | 1.56        | 25          |
|                       | Ceftazidime  | 0.78 ~ > 100             | 3.13        | 25          |
|                       | Ceftizoxime  | 3.13 ~ > 100             | 50          | > 100       |
|                       | Cefuzonam    | 1.56 ~ > 100             | 50          | > 100       |
|                       | Piperacillin | 0.39 ~ > 100             | 6.25        | 100         |
| <i>B. catarrhalis</i> | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | 0.1         | 0.1         |
|                       | Imipenem     | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                       | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim 0.78$    | 0.1         | 0.39        |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 6.25$    | 0.39        | 0.78        |
|                       | Piperacillin | $\leq 0.05 \sim 3.13$    | 0.2         | 0.78        |
| <i>P. mirabilis</i>   | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                       | Imipenem     | 0.2 ~ 1.56               | 0.2         | 0.39        |
|                       | Ceftazidime  | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05$              | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim 0.1$     | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                       | Piperacillin | 0.1 ~ 1.56               | 0.39        | 0.78        |
| <i>P. vulgaris</i>    | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.78$    | 0.39        | 0.39        |
|                       | Imipenem     | 0.78 ~ 12.5              | 3.13        | 12.5        |
|                       | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim 6.25$    | 0.78        | 3.13        |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim 50$      | 1.56        | 12.5        |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | > 100       | > 100       |
|                       | Piperacillin | 0.39 ~ > 100             | > 100       | > 100       |
| <i>M. morgani</i>     | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.1         | 0.2         |
|                       | Imipenem     | 0.78 ~ > 100             | 3.13        | 6.25        |
|                       | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.1         | 1.56        |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 1.56        | 6.25        |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.1         | 1.56        |
|                       | Piperacillin | 0.2 ~ > 100              | 0.78        | > 100       |
| <i>E. cloacae</i>     | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.78$    | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                       | Imipenem     | 0.1 ~ 1.56               | 0.39        | 1.56        |
|                       | Ceftazidime  | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.39        | > 100       |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.2         | > 100       |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.2         | 100         |
|                       | Piperacillin | 0.78 ~ > 100             | 3.13        | > 100       |
| <i>C. freundii</i>    | Meropenem    | $\leq 0.05 \sim 0.2$     | $\leq 0.05$ | 0.1         |
|                       | Imipenem     | 0.1 ~ 3.13               | 0.78        | 1.56        |
|                       | Ceftazidime  | 0.1 ~ > 100              | 1.56        | > 100       |
|                       | Ceftizoxime  | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 1.56        | > 100       |
|                       | Cefuzonam    | $\leq 0.05 \sim > 100$   | 0.78        | 50          |
|                       | Piperacillin | 0.78 ~ > 100             | 6.25        | > 100       |
| <i>A. antitratus</i>  | Meropenem    | 0.1 ~ 6.25               | 0.2         | 0.78        |
|                       | Imipenem     | 0.1 ~ 6.25               | 0.2         | 0.39        |
|                       | Ceftazidime  | 0.78 ~ 12.5              | 3.13        | 6.25        |
|                       | Ceftizoxime  | 1.56 ~ > 100             | 6.25        | 12.5        |
|                       | Cefuzonam    | 6.25 ~ 50                | 25          | 50          |
|                       | Piperacillin | 3.13 ~ 100               | 12.5        | 25          |

## II. 臨床的検討

### 1. 対象症例および投与方法

長崎大学医学部第二内科および関連施設において平成元年5月から平成2年6月までに入院した呼吸器感染症患者で同意の得られた19例(男性12例, 女性7例)を対象として, 本剤の有効性を検討した。症例の内訳は, 肺炎10例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症2例, びまん性汎細気管支炎3例, マイコプラズマ肺炎2例, 肺結核1例であった。投与方法は1回250mg~1000mgを1日2回点滴静注し, 投与期間は5~15日間, 総投与量は4.0~22.0gであった。

### 2. 効果判定基準

臨床効果判定は本剤投与前後の自覚症状や, 喀痰内細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 体温, 胸部X線などの検査所見を参考にして, 総合的に著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効

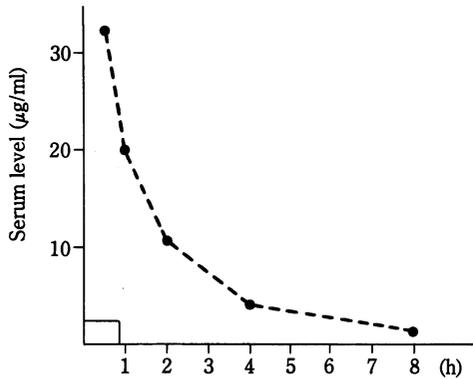
(Poor)の4段階にて判定した。

### 3. 臨床成績

19例の臨床成績をTable 2に示した。このうち, 症例11は肺結核, 症例13と17はマイコプラズマ肺炎であったため, 有効性の判定からはこれら3例を除外した。総合的な臨床効果判定をTable 3に示した。16例中著効5例, 有効8例, やや有効3例で, 有効率は81.3%であった。疾患別有効率では, 肺炎が10例中10例, 慢性気管支炎が1例中1例, 気管支拡張症が2例中2例といずれも有効率は100%であったのに対し, びまん性汎細気管支炎では3例中3例がやや有効であった。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌を同定できたのは9症例, 10株であった。*S. pneumoniae*が4株分離され, 全株除菌された。そのほか*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*がそれぞれ1株分離され, い

63 y. M. 66 kg (500 mg DIV 30 min.)



58 y. M. 43 kg (500 mg DIV 30 min.)

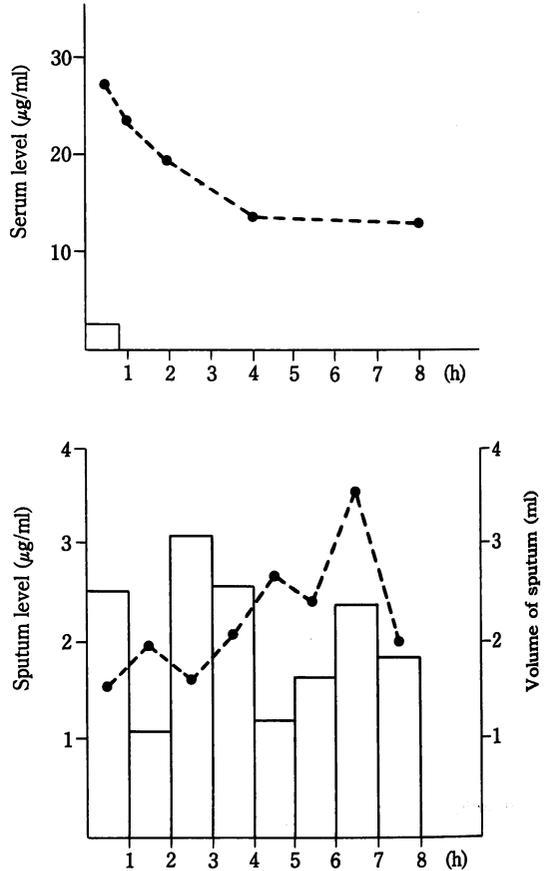


Fig. 1. Serum and sputum levels of meropenem.

Fig. 2. Serum and sputum levels of meropenem.

Table 2-1. Clinical and bacteriological efficacy of meropenem

| Case no. | Age (y)<br>Sex | Diagnosis (Underlying disease)          | Dose(g) (days) total     | Isolated organisms  | BT (°C)           | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | CRP               | ESR (1h)        | Clinical efficacy | Side-effects                             |
|----------|----------------|---|--------------------------|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--|
| 1        | 30<br>M        | Pneumonia                               | 0.5 × 2<br>(10)<br>9.5   | <i>P. aeruginosa</i> (1 × 10 <sup>6</sup> )<br>↓<br>Normal flora  | 37.0<br>↓<br>36.4 | 12900<br>↓<br>12000     | 4 +<br>↓<br>(-)   | 74<br>↓<br>25   | Good              | (-)                                      |
| 2        | 68<br>M        | Pneumonia                               | 0.5 × 2<br>(9)<br>9.0    | <i>S. pneumoniae</i><br>↓<br>Normal flora   | 36.0<br>↓<br>36.4 | 5300<br>↓<br>3800       | 6.11<br>↓<br>0.27 | 14<br>↓<br>6    | Good              | (-)                                      |
| 3        | 63<br>M        | Bronchiectasis (Liver cirrhosis)        | 0.5 × 2<br>(10)<br>10.0  | <i>S. aureus</i> (1 × 10 <sup>8</sup> )<br>↓<br><i>Pseudomonas</i> sp. (6 × 10 <sup>6</sup> )<br><i>A. lwoffii</i> (4 × 10 <sup>5</sup> ) | 38.1<br>↓<br>36.5 | 4000<br>↓<br>4700       | +<br>↓<br>±       | 32<br>↓<br>60   | Good              | GOT 126 154<br>GPT 94 103<br>ALP 305 322 |
| 4        | 62<br>F        | Bronchiectasis                          | 0.5 × 2<br>(7)<br>6.5    | <i>B. catarrhalis</i> (##)<br>↓<br>Normal flora   | 38.1<br>↓<br>36.2 | 7100<br>↓<br>2600       | 6 +<br>↓<br>+     | 46<br>↓<br>+    | Excellent         | (-)                                      |
| 5        | 58<br>M        | Diffuse panbronchiolitis (Hemodialysis) | 0.5 × 1<br>(12)<br>6.0   | Normal flora<br>↓<br>Normal flora   | 37.4<br>↓<br>36.9 | 7900<br>↓<br>8500       | 2 +<br>↓<br>2 +   | 116<br>↓<br>70  | Fair              | (-)                                      |
| 6        | 78<br>F        | Chronic bronchitis                      | 0.5 × 2<br>(13)<br>13.0  | Normal flora<br>↓<br>Normal flora   | 37.8<br>↓<br>36.5 | 10900<br>↓<br>5600      | 5.83<br>↓<br>0.24 | 103<br>↓<br>55  | Good              | GOT 28 54 45<br>GPT 22 39 35             |
| 7        | 52<br>F        | Diffuse panbronchiolitis                | 0.5 × 2<br>(14)<br>14.0  | <i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 <sup>7</sup> )<br>↓<br><i>P. aeruginosa</i> (2 × 10 <sup>6</sup> )   | 36.8<br>↓<br>36.8 | 6900<br>↓<br>6900       | 2 +<br>↓<br>+     | 62<br>↓<br>107  | Fair              | (-)                                      |
| 8        | 53<br>M        | Diffuse panbronchiolitis                | 0.5 × 2<br>(15)<br>15.0  | <i>P. aeruginosa</i> (8 × 10 <sup>7</sup> )<br>↓<br><i>P. aeruginosa</i> (1 × 10 <sup>7</sup> )   | 38.6<br>↓<br>37.4 | 4500<br>↓<br>3700       | 2 +<br>↓<br>2 +   | 108<br>↓<br>124 | Fair              | (-)                                      |
| 9        | 63<br>F        | Pneumonia                               | 0.5 × 2<br>(14)<br>13.5  | <i>S. pneumoniae</i> (+)<br>↓<br>Normal flora   | 37.9<br>↓<br>36.5 | 10300<br>↓<br>3700      | 6 +<br>↓<br>(-)   | 121<br>↓<br>22  | Excellent         | (-)                                      |
| 10       | 61<br>M        | Pneumonia                               | 1.0 × 2<br>(11)<br>22.0  | Not tested<br>↓<br>Not tested   | 37.0<br>↓<br>36.2 | 6900<br>↓<br>3900       | 4 +<br>↓<br>(-)   | 81<br>↓<br>+    | Good              | (-)                                      |
| 11       | 62<br>M        | Pulmonary tuberculosis                  | 0.5 × 2<br>(13)<br>12.0  | Normal flora<br>↓<br>Normal flora   | 36.7<br>↓<br>37.1 | 8600<br>↓<br>7700       | +<br>↓<br>+       | 84<br>↓<br>80   | Not evaluated     | ALP 203 281                              |
| 12       | 69<br>M        | Pneumonia (Bronchial asthma)            | 0.25 × 2<br>(15)<br>7.25 | <i>H. influenzae</i> (4 × 10 <sup>8</sup> )<br><i>S. pneumoniae</i> (4 × 10 <sup>8</sup> )<br>→ Normal flora                              | 38.0<br>↓<br>37.0 | 12800<br>↓<br>7600      | 24.7<br>↓<br>0.20 | ↓<br>↓<br>17    | Excellent         | (-)                                      |
| 13       | 40<br>M        | Mycoplasma pneumonia                    | 0.25 × 2<br>(5)<br>2.75  | Normal flora<br>↓<br>Normal flora   | 38.6<br>↓<br>38.4 | 7600<br>↓<br>5700       | 3.7<br>↓<br>1.7   | 46<br>↓<br>114  | Not evaluated     | (-)                                      |
| 14       | 36<br>M        | Pneumonia                               | 0.5 × 2<br>(8)<br>7.5    | <i>S. pneumoniae</i> (##)<br>↓<br>Normal flora  | 38.5<br>↓<br>36.8 | 11900<br>↓<br>4500      | 6.3<br>↓<br>0.3   | 47<br>↓<br>↓    | Good              | (-)                                      |

Table 2-2. Clinical and bacteriological efficacy of meropenem

| Case no. | Age (y)<br>Sex | Diagnosis (Underlying disease) | Dose(g) (days) total | Isolated organisms | BT (°C) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | CRP  | ESR (1h) | Clinical efficacy | Side-effects                                       |
|----------|----------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|---------|-------------------------|------|----------|-------------------|--|
| 15       | 60 F           | Pneumonia (Hypertension)       | 0.5 × 2 (14) 14.0    | Normal flora       | 36.9    | 5400                    | 9.35 | 36       | Good              | (-)  |
|          |                |                                |                      | ↓                  | ↓       | ↓                       | ↓    |          |                   |  |
| 16       | 22 F           | Pneumonia                      | 0.25 × 2 (7) 4.0     | Normal flora       | 39.2    | 6900                    | 3.53 | 10       | Excellent         | WBC 6900 2600                                      |
|          |                |                                |                      | ↓                  | ↓       | ↓                       | ↓    |          |                   |  |
| 17       | 57 M           | Mycoplasma pneumonia           | 0.25 × 2 (14) 7.0    | Normal flora       | 39.5    | 11100                   | 6.83 | 50       | Not evaluated     | Eosino. 5% 12% 3%                                  |
|          |                |                                |                      | ↓                  | ↓       | ↓                       | ↓    |          |                   |  |
| 18       | 31 F           | Pneumonia                      | 0.5 × 2 (11) 11.0    | Normal flora       | 38.5    | 13600                   | 12.3 | 107      | Excellent         | Eosino. 1% 11%                                     |
|          |                |                                |                      | ↓                  | ↓       | ↓                       | ↓    |          |                   |  |
| 19       | 52 M           | Pneumonia                      | 0.5 × 2 (12) 11.5    | Not tested         | 36.9    | 8500                    | 3.2  | 31       | Good              | GPT 30 54 38<br>ALP 168 312 248<br>LAP 155 232 175 |
|          |                |                                |                      | ↓                  | ↓       | ↓                       | ↓    |          |                   |  |
|          |                |                                |                      | Not tested         | 36.7    | 6800                    | 0.3  | 56       |                   |  |

Table 3. Clinical efficacy of meropenem treatment

|                    | Excellent | Good | Fair | Poor | Total (efficacy rate) |
|--------------------|-----------|------|------|------|-----------------------|
| Pneumonia          | 4         | 6    |      |      | 10/10 (100%)          |
| Chronic bronchitis |           | 1    |      |      | 1/1 (100%)            |
| Bronchiectasis     | 1         | 1    |      |      | 2/2 (100%)            |
| DPB                |           |      | 3    |      | 0/3 (0%)              |
| Total              | 5         | 8    | 3    |      | 13/16 (81.3%)         |

DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 4. Bacteriological efficacy of meropenem

|                       | Eradicated | Persisted | Changed | Total (eradication rate) |
|-----------------------|------------|-----------|---------|--------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i>  | 4          |           |         | 4/4                      |
| <i>S. aureus</i>      |            |           | 1       | 1/1                      |
| <i>B. catarrhalis</i> | 1          |           |         | 1/1                      |
| <i>P. aeruginosa</i>  | 1          | 2         |         | 1/3 (33.3%)              |
| <i>H. influenzae</i>  | 1          |           |         | 1/1                      |
| Total                 | 7          | 2         | 1       | 8/10 (80.0%)             |

ずれも除菌された。*P. aeruginosa*は3例に分離され、1例は除菌されたものの、2例は不変であった。総合的には計10株のうち8株が消失し、消失率は80.0%であった。なお、本剤投与後新たに出現した菌は症例3の *Pseudomonas* sp. と *A. lwoffii* であった。

### Ⅲ. 副作用

Table 2の右端のカラムに各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常として、GOT、GPT、ALPあるいはLAP等の肝胆道系酵素の上昇が4例、好酸球増多が2例、白血球減少が1例にみられた。これらの異常値はいずれも一過性かつ軽度であり、重篤な症状をきたした症例はなかった。

### Ⅳ. 考 察

MEPMは住友製薬株式会社で開発された新規のカルバペネム系抗生物質で、静脈内投与により速やかな血中濃度の上昇が得られ、血中半減期は約1時間であ

る<sup>6)</sup>。排泄は主に尿路系で、その代謝産物とともに約90%が48時間以内に排泄される。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し<sup>7)</sup>、とくに緑膿菌に対する抗菌力は従来のβ-ラクタム系抗生剤と比較して優れている。我々の検討でも、グラム陽性菌に対してはIPMにやや劣るものの優れた抗菌活性を有し、緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対しては、IPMとほぼ同等またはそれ以上の強い抗菌活性がみられた。

本剤の喀痰内移行は最高血中濃度の約1%で、とくに高濃度の移行性は認められなかったが、慢性腎不全を合併したびまん性汎細気管支炎患者では、本剤の1日1回投与にても高濃度の血中および喀痰中濃度が認められ、低用量での有用性が示唆された。

呼吸器感染症患者16例に本剤を投与し、その有用性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性的の気道感染症のいずれに対しても良好な有効率を認め

たが、びまん性汎気管支炎に対しては有効性が劣っていた。細菌学的な効果のみをみると、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis*および*H. influenzae*に対しては速やかな除菌効果が認められた。しかし3例の緑膿菌感染症例に対しては1例が除菌されたものの、*in vitro*における本剤の抗菌力と比較すると、除菌効果は不十分であった。

副作用は認めなかったが、臨床検査値の異常として、肝機能異常が21.1%、好酸球増多が10.5%、白血球減少が5.3%にみられ、症例数が少ないながら、肝機能異常と好酸球増多がやや多い傾向がみられた。しかし、重篤な症状をきたしたものはなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、MEPMはグラム陽性およびグラム陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Cullman W, Dick W: Heterogeneity of  $\beta$ -lactamase production of *Pseudomonas maltophilia*, a nosocomial pathogen. *Chemotherapy* 36: 117~126, 1990
- 2) Yang Y, Wu P, Livermore D M: Biochemical characterization of a  $\beta$ -lactamase that hydroly-

ze penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 755~758, 1990

- 3) Margaret B S, Drusano G L, Standiford H C: Emergence of resistance to carbapenem antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl. A: 161~167, 1989
- 4) Livermore D M, Yang Y: Comparative activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* strains with well-characterized resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl. A: 149~159, 1989
- 5) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 6) Bax R P, Bastain W, Featherstone A, Wilkinson D M, Hutchison M, Haworth S J: The pharmacokinetics of meropenem in volunteers. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl. A: 311~320, 1989
- 7) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEROPENEM

Yoshitsugu Miyazaki, Yasuhito Higashiyama, Haruko Matsuda, Yuko Yoshitomi,  
Kotaro Mitsutake, Kenichi Tanaka, Masanori Iwamoto, Shigefumi Maesaki,  
Hiroshi Yamada, Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara  
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Akira Sakamoto, Takashige Miyazaki and Toshiaki Hayashi  
Affiliated Hospital of the Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

A newly developed broad-spectrum carbapenem, meropenem (MEPM), was evaluated *in vitro* and *in vivo* in comparison with imipenem (IPM), ceftazidime, ceftizoxime, cefuzonam and piperacillin. The results were as follows;

1. Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 480 clinical isolates including 15 different species were determined by the microbroth dilution method. MEPM showed excellent antimicrobial activity against gram-positive and-negative bacteria. The MIC values of MEPM for gram-positive bacteria were slightly inferior to those of IPM, but superior to those of the other antibiotics tested. Against gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*, MEPM showed the best antibacterial activity among the antibiotics tested.

2. MEPM concentrations in serum and sputum: MEPM was intravenously administered in a single dose of 500 mg to two patients, one with bronchiectasis and the other with diffuse panbronchiolitis (DPB) complicated with chronic renal failure, and its concentrations in serum and sputum were measured at various intervals by bioassay. The peak concentrations of MEPM in serum were observed immediately after intravenous injection: 32  $\mu\text{g/ml}$  in the bronchiectasis patient and 27  $\mu\text{g/ml}$  in the DPB patient. The peak concentrations in sputum were 0.37  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours after administration in the former patient, and 3.6  $\mu\text{g/ml}$  after 7 hours in the latter patient.

3. Clinical efficacy and adverse reactions: Nineteen patients with respiratory tract infections were treated with MEPM, and the overall efficacy rate was 81.3% (excellent in 5 cases, good in 8, fair in 3, unjudged in 3). No side effects were observed. Although leukocytopenia in one case, eosinophilia in two cases and elevation of GOT, GPT and/or ALP in 4 cases were observed as abnormal laboratory findings, they were mild and transient, and improved rapidly after the completion of MEPM treatment.