

## 慢性呼吸器感染症におけるMeropenemの基礎的・臨床的研究

田尾 操・田中宏史・永武 毅 渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科\*

カルバペネム系抗生物質であるmeropenem (MEPM)は、生体内において腎のdehydropeptidase-Iによる加水分解作用に対してimipenem (IPM)よりも4倍安定であるため、単剤として調整された注射剤である。この*in vitro*抗菌活性としてMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>の成績は、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.2, 3.13 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 3.13, 50 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* ≤0.025, 0.05 μg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.05, 0.1 μg/ml, *Branhamella catarrhalis* ≤0.025, ≤0.025 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 1.56, 6.25 μg/mlであり、従来のβ-ラクタム剤よりも優れており、また同じカルバペネム系のIPMとの比較では、*S. aureus*に対してはIPMの方が若干強い抗菌力を示すものの、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*に対しては、本剤の方が優れた成績であった。しかし、MRSAおよび*P. aeruginosa*についてはIPM/CSと交叉耐性を示していた。

臨床的には9例の呼吸器感染症患者に対して使用し、著効2例、有効6例、やや有効1例と有効率88.9%であり、臨床的無効例はなかった。9症例中5例は緑膿菌感染症であったが、DPB患者の1例にてやや有効の成績の他は全て有効で、また細菌学的にも2株は菌消失、2株は菌減少の効果をえた。しかし、1例において治療中緑膿菌の耐性化を確認した。一方*S. pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*はすべて除菌された。

副作用として、1例において軽症の下痢が、また臨床検査値の異常としてGOT, GPTの軽度上昇が1例に認められたが、本剤中止することなく、投与終了後速やかに症状の改善をみた。

以上より、MEPMは呼吸器感染症治療において臨床的有用性の優れた抗生物質と言える。

**Key words** : Meropenem, 慢性呼吸器感染症

住友製薬株式会社で開発されたmeropenem (MEPM)は、既存のimipenem/cilastatin sodium (IPM/CS)と同系統の注射用カルバペネム系抗生物質であるが、本剤は生体内において、腎dehydropeptidase-Iによる加水分解作用に対してもIPM/CSに比して4倍安定であるため<sup>1)</sup>単剤として調整されているという特徴を有する。さらに*in vitro*抗菌活性についても、グラム陽性菌に対しては従来の第3世代セフェム系抗生剤の弱点である黄色ブドウ球菌および腸球菌に対しても抗菌力を拡大し、またグラム陰性桿菌についてはインフルエンザ菌、さらには緑膿菌に対しても極めて強い抗菌力を有するという特徴<sup>2)</sup>を有する。そこで我々は、臨床分離株に対する*in vitro*抗菌力、呼吸器感染症における本剤の臨床的有用性について検討し、IPM/CSに次ぐカルバペネム系抗菌剤としてのMEPMの意義を明確にすることを目的として本研究を行った。

## I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する*in vitro*抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰より10<sup>7</sup>/ml<sup>3)</sup>以上定量培養された呼吸器病原性の明確な当科保存菌株を対象とし、日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法にてMEPMの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。菌株は1988年以降分離された、*Staphylococcus aureus* 48株、*Streptococcus pneumoniae* 41株、*Haemophilus influenzae* 46株、*Branhamella catarrhalis* 45株および*Pseudomonas aeruginosa* 37株であった。被検菌株は、*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*では5%ウマ脱線維素血液加Mueller-Hinton broth (BBL), *H. influenzae*では5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton broth (BBL), その他の菌種ではMueller-Hinton broth (BBL)を用い、37℃, 18時間培養した菌液を同一の新鮮培養液にて希釈し10<sup>6</sup>CFU/mlに調整したものを接種菌液とした。これらの被検

\*〒852 長崎市坂本町12-4

菌株をタイピングアバラーツD型にてMIC測定用薬剤含有寒天培地に接種した。この寒天培地は、*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*には5%ウマ脱線維素血液加Mueller-Hinton agar(BBL), *H. influenzae*には5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton agar(BBL), その他の菌種にはMueller-Hinton agar(BBL)を使用した。

## 2. 体液内濃度測定法

MEPMの体液内濃度測定法<sup>4)</sup>には、*Escherichia coli* NIHJを検定菌としHeart infusion agar(BBL)を検定培地とする薄層cup法によるbioassayを行った。測定検体は血清と喀痰で、-80℃に冷凍保存したものを融解後、喀痰は20%N-acetyl cystein溶液を喀痰量の1/5量加えhomogenizeしたものをを用いた。

## 3. 臨床的有用性の検討

### 1) 対象症例

長崎大学熱帯医学研究所内科に平成元年5月から12月に外来あるいは入院した患者のうち臨床症状・血液検査所見・喀痰塗抹グラム染色所見より、明らかな細菌性呼吸器感染症が疑われた9症例でかつ患者より本剤投与の同意の得られた、肺炎4例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症1例および慢性汎細気管支炎2例である。

### 2) 投与量・投与方法

投与量は1回0.5gと1gの2群に分け、ともに1日2回で検討し、投与日数は7日から20日間であった。投与方法は、本剤を100mlの注射用生理食塩水に溶解し、約60分間に点滴静注した。

### 3) 効果判定基準

臨床効果の判定は臨床症状の経過・血液生化学的検査・起炎菌の消長・副作用などから総合的に検討し、著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階にて判定した<sup>5)</sup>。

## II. 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対するMEPMおよび他の抗菌剤のMIC比較成績

当科保存の呼吸器病原菌(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*および*P. aeruginosa*)に対する*in vitro*抗菌活性を検討するため、比較抗菌剤として、本剤と同じカルバペネム系抗生剤であるIPM/CSに加え、グラム陽性菌(とくに*S. aureus*)およびグラム陰性菌(とくに*P. aeruginosa*)の双方に対する抗菌活性を比較するため、 $\beta$ -ラクタム剤としてampicillin(ABPC), cefotiam(CTM), ceftazidime(CAZ)さらにキノロン系抗菌剤としてofloxacin(OFLX)を選び、それらMICを比較検討した(Table 1)。

#### 1) *S. aureus*

表には示していないが、検討した*S. aureus* 48株中、27株(56.3%)がmethicillin(DMPPC)のMICが12.5 $\mu$ g/ml以上のMRSAであった。MEPMのMICは0.1~100 $\mu$ g/mlと幅広く分布しており、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値では本剤が1.56, 50 $\mu$ g/mlであるのに対してIPM/CSは各々0.39, 100 $\mu$ g/mlとMIC<sub>50</sub>値で若干本剤が劣る成績であったが、検討した他剤よりも優れた値を示した(MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値: ABPC 12.5, 100, CTM 1.56, >100, CAZ 25, >100, OFLX 12.5, 100 $\mu$ g/ml)。さらにMEPMに対するMIC 25 $\mu$ g/ml以上の高度耐性株の解析からは、本剤とIPM/CSは100%の交叉耐性を示す結果であった。

#### 2) *S. pneumoniae*

本剤のMIC値は $\leq$ 0.025~0.78 $\mu$ g/mlに分布しているが75%の株は0.025 $\mu$ g/ml以下で発育が阻止されており、IPM/CSとはほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

#### 3) *H. influenzae*

検討した薬剤のうちOFLXが全株0.025 $\mu$ g/mlのMICで最も優れた成績であった。一方本剤も全株0.2 $\mu$ g/ml以下で発育を阻止しており、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値で比較すると、本剤のそれが各々0.05, 0.1 $\mu$ g/mlであるのに対して、CTM 0.78, 1.56 $\mu$ g/ml, CAZ 0.1, 0.2 $\mu$ g/ml, IPM/CS 0.78, 1.56 $\mu$ g/mlと、これら薬剤よりもMEPMは優れた成績であった。

#### 4) *B. catarrhalis*

ABPCに対するMIC<sub>50</sub>, およびMIC<sub>90</sub>値は、各々1.56, 6.25 $\mu$ g/mlであったのに対して、本剤は全ての株が、0.025 $\mu$ g/ml以下でその発育が阻止されており、検討した薬剤の中でも最も優れた抗菌力を示した。

#### 5) *P. aeruginosa*

本剤のMICは $\leq$ 0.025~100 $\mu$ g/mlと幅広く分布しており、ピーク値は1.56 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値は各々1.56, 6.25 $\mu$ g/mlであった。この成績はCAZ, IPM/CS, OFLXよりも優れていた(MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>: CAZ 6.25, 50 $\mu$ g/ml, IPM/CS 3.13, 12.5 $\mu$ g/ml, OFLX 3.13, 12.5 $\mu$ g/ml)。

本剤に対してMIC 100 $\mu$ g/mlの高度耐性を示した株が1株認められ、この株の他剤に対するMICはCTM>100 $\mu$ g/ml, CAZ 50 $\mu$ g/ml, IPM/CS 12.5 $\mu$ g/ml, OFLX 6.25 $\mu$ g/mlであった。さらに、各被検菌株のIPM/CSおよび本剤に対する耐性株を比較すると、その耐性パターンは比較的類似しており、交叉耐性の傾向が認められた。

### 2. 呼吸器感染症患者におけるMEPMの血中・喀痰中濃度の測定成績

Table 2に示すごとく、本剤1回0.5g点滴静注の2症

Table 1. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of meropenem and other antibiotics

Organisms (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (48)	Meropenem	0.1 ~ 100	1.56	50
	Ampicillin	1.56 ~ >100	12.5	100
	Methicillin	1.56 ~ >100	12.5	>100
	Cefotiam	0.78 ~ >100	1.56	>100
	Ceftazidime	12.5 ~ >100	25	>100
	Imipenem	$\leq 0.025$ ~ >100	0.39	100
	Ofloxacin	0.20 ~ 100	12.5	100
<i>S. pneumoniae</i> (41)	Meropenem	$\leq 0.025$ ~ 0.78	$\leq 0.025$	0.05
	Ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 3.13	$\leq 0.025$	0.1
	Cefotiam	$\leq 0.025$ ~ 6.25	0.1	0.39
	Ceftazidime	0.1 ~ 50	0.2	6.25
	Imipenem	$\leq 0.025$ ~ 0.78	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	Ofloxacin	0.78 ~ 25	1.56	3.13
<i>H. influenzae</i> (46)	Meropenem	$\leq 0.025$ ~ 0.2	0.05	0.1
	Ampicillin	0.1 ~ 100	0.39	6.25
	Cefotiam	0.38 ~ 6.25	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.2	0.2
	Imipenem	0.1 ~ 12.5	0.78	1.56
	Ofloxacin	0.025	0.025	0.025
<i>B. catarrhalis</i> (45)	Meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	Ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 50	1.56	6.25
	Cefotiam	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56
	Ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ 0.1	0.05	0.1
	Imipenem	$\leq 0.025$ ~ 0.1	0.05	0.1
	Ofloxacin	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (37)	Meropenem	$\leq 0.025$ ~ 100	1.56	6.25
	Cefoperazone	$\leq 0.025$ ~ >100	25	>100
	Cefsulodin	$\leq 0.025$ ~ 100	12.5	>100
	Ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ >100	6.25	50
	Imipenem	$\leq 0.025$ ~ 25	3.13	12.5
	Ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 50	3.13	12.5

Table 2. Serum peak levels and sputum peak levels of meropenem in patients with respiratory tract infection

No.	Diagnosis	Dose of meropenem I.V. (g)	Peak levels ( $\mu\text{g/ml}$ )		Sputum Serum (%)	Bacterial examination (CFU/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
			Serum	Sputum			
1	Pneumonia	0.5	25.0	ND	ND	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^6 \rightarrow (-)$	0.39
2	Bronchiectasis	1.0	47.9	1.74	3.63	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.05
3	Pneumonia	0.5	28.0	0.43	1.53	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^7 \rightarrow (-)$	$\leq 0.025$

ND: not detected

例および1回1.0g点滴静注の1症例においてMEPMの血中・喀痰中濃度を測定した。症例No.1は0.5g投与の肺炎例で、血中ピーク濃度は25.0 $\mu\text{g/ml}$ あるも、喀痰中濃度は点滴終了後、各1, 2, 4時間においていずれも測定感度以下であった。が、MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の起炎菌 *P. aeruginosa*は除菌されている。これは気道局所分泌物中の薬剤濃度が喀痰中のそれよりも高いことに起因するものと考えられる。症例No.2は1.0g投与の気管支拡張症例で血中ピーク濃度は47.9 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中ピーク濃度は点滴終了後2時間の1.74 $\mu\text{g/ml}$ と移行率3.63%であった。細菌学的にもMIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa*は菌消失している。症例No.3の肺炎例では、0.5g投与にて血中ピーク濃度28.0 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中ピーク濃度0.43 $\mu\text{g/ml}$ と移行率1.53%を示し、*S. pneumoniae*(MIC $\leq$ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ )は除菌された。代表例として症例No.2におけるMEPMの血中・喀痰中濃度の推移をFig. 1に示す。

### 3. 呼吸器感染症患者におけるMEPMの臨床検討成績

今回検討した呼吸器感染症患者9例の概要をTable 3に示す。

#### 1) 年齢・性差

被検症例は41～72歳で平均65.2歳、性別は男性5例、女性4例であった。

#### 2) 診断

肺炎4例、慢性気管支炎2例、びまん性汎細気管支炎(DPB)2例および気管支拡張症1例であった。

#### 3) 投与量・投与日数

投与量は1回0.5g, 1日2回投与例が5例, 1回1g, 1日2回例が4例で、投与日数は7～20日間で平均10.8日間であった。

#### 4) 起炎菌および細菌学的効果(Table 4)

全9症例において喀痰定量培養法にて起炎菌が判明し全例単独菌感染例で、その内訳は *P. aeruginosa* 5株, *S. pneumoniae* 3株, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 1株であった。細菌学的効果では、*P. aeruginosa* 5株中2株が菌消失, 2株が菌減少の効果を得、残り1株は菌消失後再分離された。*S. pneumoniae* 3株および *C. pseudodiphtheriticum* 1株も菌消失しており、全体としては細菌学的無効症例はなく菌消失率は66.7%、とくに緑膿菌における菌消失率は40%であった。

菌減少の判定成績であった症例No.6, No.7は共にDPB症例で、胸部X線上の肺の荒廃度が比較的重症であるためMEPM 1回1.0g投与とした症例であった。

#### 5) 臨床効果(Table 5)

臨床効果判定は、著効2例、有効6例、やや有効1例で著効・有効を含めた有効率は88.9%と優れた成績であった。

#### 6) 副作用の検討

全9症例中1例(症例No.2)に、MEPMによると思われる下痢が本剤投与開始後3日目から認められたが、軽度であったため特に対症療法も施さず本剤投与を続行した。そして投与終了後2日目より下痢の改善が認められたため因果関係としては「多分関係あり」と判定

Case No. 2 Diagnosis: Bronchiectasis

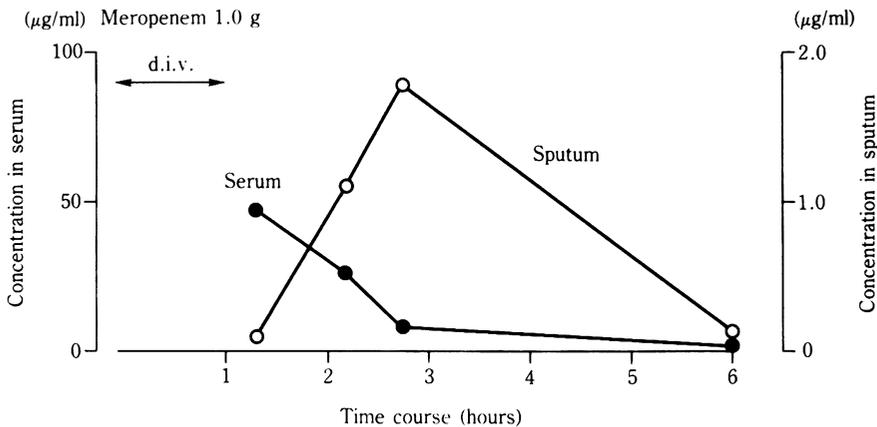


Fig. 1. Concentration of meropenem in serum and sputum.

Table 3. Clinical results of treatment with meropenem

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose & duration (g $\times$ times $\times$ days)	Clinical effect	Side-effects
1	T.I.	67	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^6 \rightarrow (-) \rightarrow 1 \times 10^6$	0.39 6.25	$0.5 \times 2 \times 20$	Good	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$
2	M.S.	63	F	Bronchiectasis	—————	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.05	$1.0 \times 2 \times 10$	Good	Diarrhea
3	T.T.	41	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^7 \rightarrow (-)$	$\leq 0.025$	$0.5 \times 2 \times 14$	Excellent	(-)
4	Y.Y.	67	M	Chronic bronchitis	—————	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$	12.5	$1.0 \times 2 \times 10$	Good	(-)
5	K.T.	71	M	Chronic bronchitis	—————	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.025	$0.5 \times 2 \times 7$	Good	(-)
6	S.S.	69	F	DPB	—————	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^9 \rightarrow 1 \times 10^7$	NT	$1.0 \times 2 \times 7$	Fair	(-)
7	T.T.	65	F	DPB	—————	<i>P. aeruginosa</i> $8 \times 10^7 \rightarrow 2 \times 10^4$	3.13 $\downarrow$ 6.25	$1.0 \times 2 \times 7$	Good	(-)
8	C.S.	72	F	Pneumonia	Pneumoconiosis Chr. bronchitis Cor pulmonale	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.013	$0.5 \times 2 \times 9$	Excellent	(-)
9	C.S.	72	M	Pneumonia	Pneumoconiosis Chr. bronchitis Cor pulmonale	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.025	$0.5 \times 2 \times 13$	Good	(-)

NT: not tested DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 4. Bacteriological effect of meropenem

Organisms	No. of isolates	Effect				Eradicated rate
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Other	
<i>S. pneumoniae</i>	3	3				3/3
<i>P. aeruginosa</i>	5	2	2		1*	2/5
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1	1				1/1
Total	9	6	2		1	6/9

\* Eradicated  $\rightarrow$  re-isolated

Table 5. Clinical efficacy of meropenem in the treatment of respiratory tract infection

Diagnosis	No. of patients	Clinical evaluation				Clinical efficacy
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	4	2	2			4/4
Chronic bronchitis	2		2			2/2
Bronchiectasis	1		1			1/1
DPB	2		1	1		1/2
Total	9	2	6	1		8/9

DPB: diffuse panbronchiolitis

した。臨床検査値の検討ではTable 6に示すごとく症例No.1においてのみ軽度のGOT, GPTの上昇が認められ、本剤投与終了後8日目の再検査において正常値に復しているため、因果関係としては「多分関係あり」と判定した。その他の症例において本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

#### 7) 代表的症例の検討

##### a) *S. pneumoniae*感染症

症例No.3 T. T. 肺炎 41歳(Fig. 2)

基礎疾患に気管支拡張症、気管支喘息があり約1年前よりステロイド剤の内服、さらに1ヶ月前より在宅酸素療法を開始していた。今回、全身倦怠・呼吸困難感を前駆に39℃台の発熱および膿性痰の出現があり当科外来を受診、その際胸部X線写真にて肺炎の診断の下、即日入院となった。喀痰塗抹グラム染色所見より、*S. pneumoniae*感染を疑いMEPM 1回0.5g、1日2回投与を開始したところ、2日目より発熱・膿性痰の改善傾向、6日目には当初の呼吸困難感の改善が認められ、細菌学的にも2日目より起炎菌である*S. pneumoniae*は菌消失した。また臨床検査値上、炎症反応(WBC, CRPなど)の著明な改善、胸部X線写真上の肺

炎像の改善も認め、本剤の臨床効果は「著効」と判定した。起炎菌である*S. pneumoniae*の本剤に対するMICは0.025 $\mu$ g/ml以下で、また当患者における体内動態の検討では、MEPM 0.5g点滴静注後の血中ピーク濃度は28.07 $\mu$ g/ml、喀痰中ピーク濃度は15分後の0.43 $\mu$ g/mlであり移行率1.53%であった。

症例No.8 C. S. 肺炎 72歳(Fig. 3)

塵肺症・慢性気管支炎・気管支喘息が基礎疾患にあり慢性呼吸不全状態にある患者で、膿性痰の増加、39℃の発熱が出現、胸部X線写真にて右下肺に広範囲の浸潤影を認め肺炎の診断となる。一方、喀痰より*S. pneumoniae*が分離されMEPM 1回0.5g、1日2回点滴静注を開始した。翌日より解熱し、呼吸困難・胸痛・喀痰膿性度も速やかに改善し、本剤9日間の投与にて、胸部X線写真上の肺炎像の改善および血液炎症反応の改善を認め、「著効」と判定した。尚、起炎菌の*S. pneumoniae*の本剤に対するMICは0.013 $\mu$ g/mlであった。

##### b) *P. aeruginosa*感染症

症例No.2 M. S. 気管支拡張症 63歳(Fig. 4)

40歳頃から気管支拡張症の診断の下來通院するも頻回細菌感染による急性増悪を繰り返していた。今

Table 6. Laboratory findings before and after treatment with meropenem

Case No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	B	425	13.4	13300	4	31.4	34	37	271	12	0.8	5+
	A	400	12.2	7600	2	28.2	69	80	191	13	0.7	1+
2	B	357	10.6	5100	2	28.1	47	62	204	24	1.1	1+
	A	347	10.5	4400	6	24.9	47	50	198	24	1.0	±
3	B	549	15.7	20300	0	22.1	19	26	238	9	1.0	6+
	A	573	15.6	7300	4	34.3	18	21	168	16	0.8	±
4	B	467	14.2	8900	9	19.8	14	7	235	19	1.1	1+
	A	454	14.1	6700	11	18.2	20	11	226	18	1.0	-
5	B	298	8.8	4400	5	37.8	11	5	178	11	0.9	2+
	A	322	9.6	4400	7	35.3	13	6	198	14	0.9	2+
6	B	364	9.5	7100	10	39.0	13	9	196	20	1.0	2+
	A	377	10.2	9600	24	39.7	14	8	206	27	1.0	2+
7	B	450	13.1	6400	1	23.5	20	14	122	13	0.9	2+
	A	438	13.2	6400	2	23.0	21	14	111	19	0.8	1+
8	B	416	13.0	10600	0	14.6	12	8	201	19	0.9	2+
	A	386	12.0	4100	1	21.8	11	11	180	17	0.8	2+
9	B	434	13.1	13800	0	14.4	10	6	183	16	0.9	4+
	A	400	12.0	5600	4	27.0	11	6	165	16	0.8	1+

B: before A: after

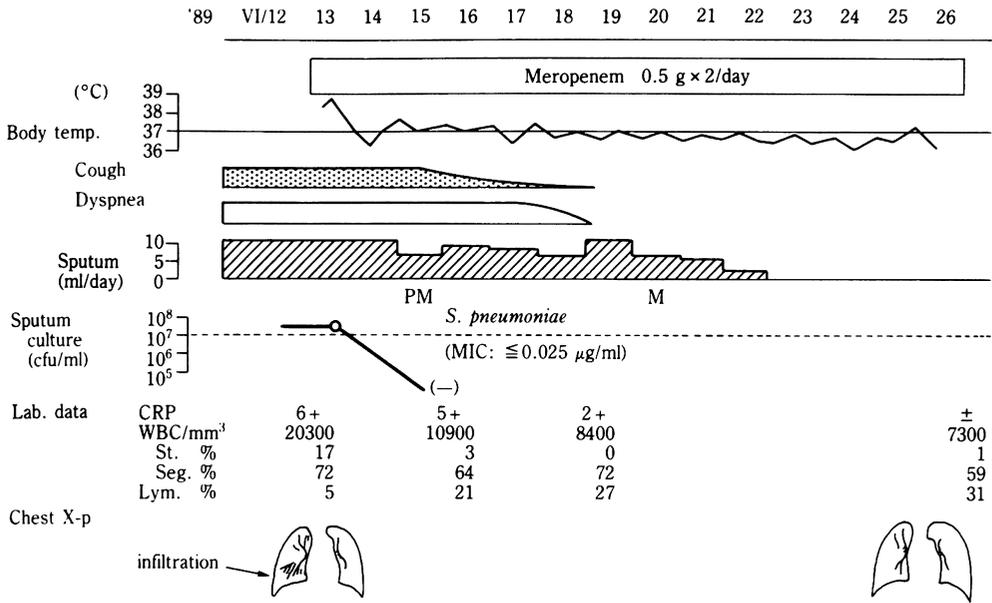


Fig. 2. Case No. 3 T.T. 41 y.o. Male Diagnosis: Pneumonia.

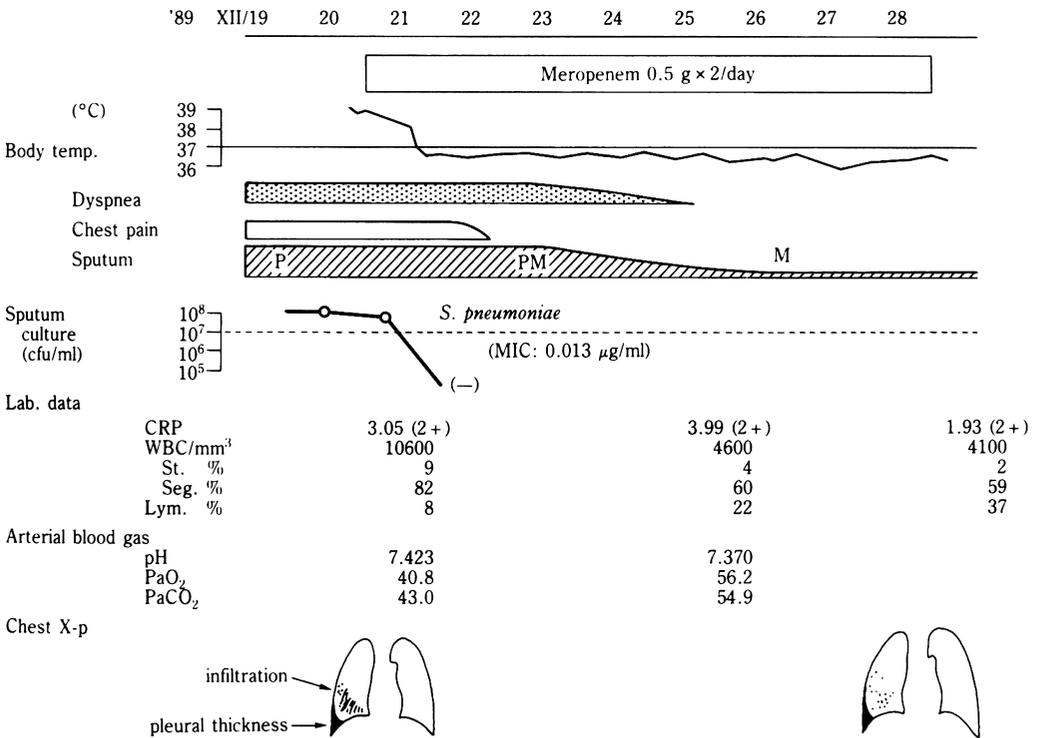


Fig. 3. Case No. 8 C.S. 72 y.o. Male Diagnosis: Pneumonia.

回*P. aeruginosa*による急性増悪を起し当科入院となった。MEPM 1回1.0g, 1日2回の治療を開始, 喀痰量・膿性度は徐々に改善して6日目には本剤に対するMIC 0.05 $\mu$ g/mlの*P. aeruginosa*は菌消失したことより, 「有効」と判定した。また, MEPMの体内動態の検討では, 血中ピーク濃度は47.9 $\mu$ g/ml, 喀痰中ピーク濃度は1.74 $\mu$ g/mlであり移行率3.63%であった。

症例No.4 Y. Y. 慢性気管支炎 67歳(Fig. 5)

以前より*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*等による急性増悪を頻回に起こしており約4ヶ月前からは*P. aeruginosa*持続感染状態の患者で, 今回膿性痰

の増加および血液炎症反応の増悪が認められ入院となった。分離された*P. aeruginosa*のMEPMに対するMICは12.5 $\mu$ g/mlであったが, 本剤1回1.0g, 1日2回点滴静注を10日間行ったところ, 治療開始後3日目には*P. aeruginosa*菌消失が認められ喀痰量・膿性度も徐々に改善し, 「有効」と判定した。

症例No.1 T. I. 肺炎 67歳(Fig. 6)

基礎疾患に気管支拡張症がある患者で, 外来にて膿性痰の増加を認め肺炎を合併したため入院となり, aspicillin 1回1g, 1日2回の治療を10日間行うも肺炎像の増悪を認め, 喀痰より*P. aeruginosa*が分離され

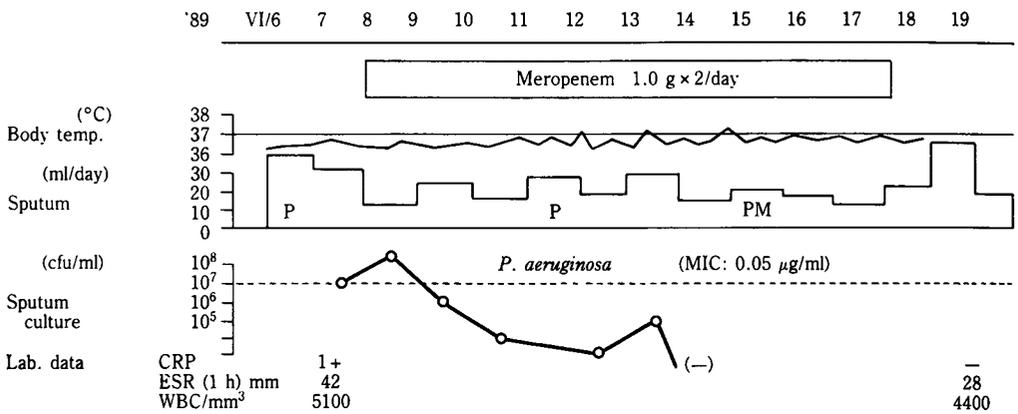


Fig. 4. Case No. 2 M.S. 63 y.o. Female Diagnosis: Bronchiectasis.

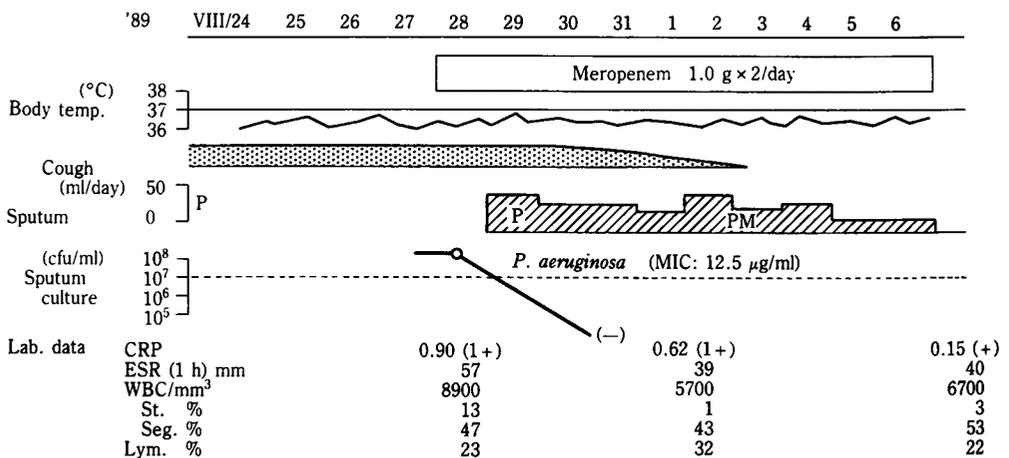


Fig. 5. Case No. 4 Y.Y. 67 y.o. Male Diagnosis: Chronic bronchitis.

ため、MEPM 1回0.5g, 1日2回点滴治療へ変更した。変更後、喀痰量減少、炎症反応および胸部X線写真上陰影の改善傾向が認められ、投与開始後6日目には*P. aeruginosa*は菌消失した。しかし投与後10日目には再び*P. aeruginosa*が分離され、本剤に対するMICが治療開始前の株は0.39 $\mu$ g/ml, 治療中の再分離株のそれが6.25 $\mu$ g/mlとの成績から、耐性菌の選択が起こったものと考えられた。総合的には、*P. aeruginosa*の再分離にも拘らず喀痰量や炎症反応の増悪所見はなかったため、本剤の効果としては「有効」と判定した。

Ⅲ. 考 察

MEPMは既存のIPM/CSと同様にカルバペネム系抗生物質に属し、 $\beta$ -lactamaseに対する安定性の強化や $\beta$ -lactamase阻害活性<sup>2)</sup>などから第三世代セフェム系抗生剤の弱点であった黄色ブドウ球菌・腸球菌などのグラム陽性菌にも*in vitro*抗菌力が及び、また緑膿菌を含むグラム陰性菌にも抗菌力が拡大されている。さらに本剤の特徴として、生体内において腎尿細管上皮刷子縁上に分布するdehydropeptidase-Iの加水分解作

用に対してもIPMよりも4倍安定であるため<sup>1)</sup>、この酵素に対する阻害剤は含まず単剤の注射剤として調整されている。本研究ではMEPMの*in vitro*抗菌活性および呼吸器感染症患者における臨床的有用性を検討し、IPM/CSに次ぐカルバペネム系抗生物質としての本剤の有用性・臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

病原性の明確な臨床分離菌に対する*in vitro*抗菌活性の検討において本剤は、まず*S. aureus*に対してABPC, CTM, CAZよりも優れた成績であった。さらにMSSAおよびMRSA株に分けてそのMICをIPM/CSと比較検討してみた。MSSAについてはMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値がIPM/CSで0.05および0.39 $\mu$ g/ml, MEPMでは0.2および3.13 $\mu$ g/mlとIPM/CSの方が優れた結果であった。しかし、MRSAについてはMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値がIPM/CSで3.13, 100 $\mu$ g/ml, MEPMでは3.13, 50 $\mu$ g/mlであり、高度耐性MRSA株に対して本剤とIPM/CSは100%交叉耐性を示すことが明らかとなった。この結果は今後高度耐性MRSAに対しては、本剤単独治療の限界を示すもの

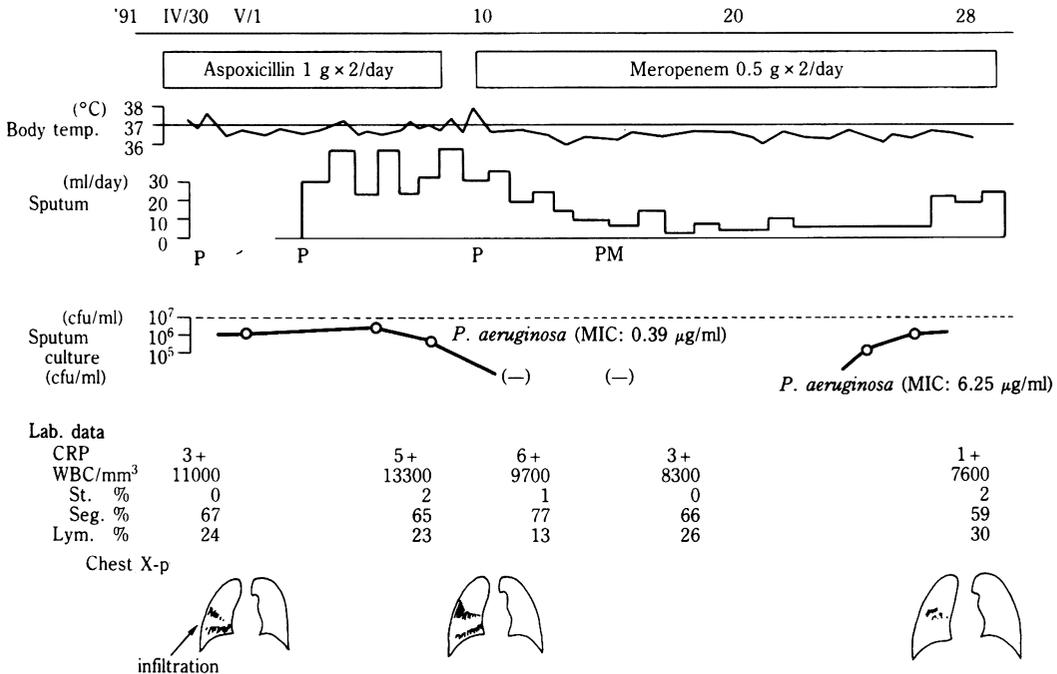


Fig. 6. Case No. 1 T.I. 67 y.o. Male Diagnosis: Pneumonia.

Underlying disease: Pneumonoconiosis  
 Chr. bronchitis  
 Cor pulmonale

であり、他の薬剤(例えば $\beta$ -ラクタム剤)との併用効果の検討の必要性を促すものであると考える<sup>9)</sup>。

*S. pneumoniae*に対する抗菌力は全株 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下、さらに75%の株はMIC  $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されており、IPM/CSと同様の優れた抗菌活性を示した。実際の臨床症例の検討からも3肺炎症例全例で「菌消失」の細菌学的効果および臨床効果においても「著効」2例「有効」1例と優れた臨床成績であった。

次にグラム陰性菌についてまず*H. influenzae*ではMEPMは全株 $0.2\mu\text{g/ml}$ のMIC値で、これは第二、第三世代のCTM, CAZよりも優れており、さらにIPM/CSのMIC<sub>90</sub>値が $1.56\mu\text{g/ml}$ であることとも合わせると、これら成績は本剤の $\beta$ -lactamaseに対する安定性を裏付けるものと考えられた。 $\beta$ -lactamase産生と薬剤耐性獲得が明らかな*B. catarrhalis*<sup>7)</sup>に対しても検討薬剤の中で最も優れた抗菌活性を示した。

さらに、気管支拡張症やび慢性汎細気管支炎の終末感染の起炎菌として重要な*P. aeruginosa*に対する抗菌力の検討で本剤は、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値が各々 $1.56$ ,  $6.25\mu\text{g/ml}$ と他剤(CAZ, IPM/CS, OFLX)よりも優れた成績であり臨床的有用性が十分期待できるものと考えられた。しかしここでも、本剤に対する高度耐性*P. aeruginosa*株を調べるとIPM/CSとの交叉耐性の傾向が認められた点は臨床的に注意すべきことと思われた。

本剤の特徴として抗緑膿菌活性の優れている点は注目すべきであり、本研究における臨床検討でも起炎菌として*P. aeruginosa*を中心に検討を進めた。今回検討した5例の緑膿菌感染症症例における細菌学的効果は菌消失率としては40%(2/5)であったが臨床的無効症例は無く、有効率80%(4/5)の結果は、既存の抗緑膿菌抗菌剤と比較しても臨床的に十分期待できるものと考えられる。

次にMEPMの血中および喀痰中濃度の測定成績では、本剤 $0.5\text{g}$ 点滴静注の肺炎症例の喀痰中移行率(喀痰中濃度/血中濃度)は1.53%、また、 $1.0\text{g}$ 投与の気管支拡張症症例では3.63%と従来の $\beta$ -ラクタム剤とはほぼ同等の成績であった。

以上、呼吸器感染症の化学療法剤としてのMEPMの意義を明確にするため、細菌としては呼吸器感染症の5大起炎菌<sup>8)</sup>である*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*に焦点をおき基礎的・臨床的検討を行った結果、次のように本剤は特徴付けられると考えられる。

① *S. aureus*に対してその抗菌力はIPM/CS<sup>9)</sup>よりも若干劣るも、既存の $\beta$ -ラクタム剤より優れている。MIC<sub>50</sub>値が $1.56\mu\text{g/ml}$ であることよりある程度の臨床

効果も期待できるが、高度耐性MRSAにおいてはIPM/CSと交叉耐性が認められる。

② *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*に対しては第3世代セフェムよりも強い抗菌力を有し、特にIPM/CS耐性の $\beta$ -lactamase産生*H. influenzae*に対しても十分な抗菌活性を保持している。

③ *P. aeruginosa*については、既存の抗緑膿菌製剤(CFS, CAZ, IPM/CS)よりも抗菌力が強く臨床的にもその効果が期待できる。

このようにMEPMはグラム陽性(ブドウ球菌を含む)・陰性菌(緑膿菌を含む)を通して抗菌スペクトラムが広い薬剤であると結論できる。

そのため対象症例は起炎菌の明確な、重症および中等度(重症に近いもの)の感染症に限られるべきであり<sup>8,10)</sup>、さらに本稿で提示した症例でも明確なように、とくに緑膿菌による慢性の呼吸器感染症に効果が期待される。しかし、その場合IPMにおいてと同様に、おそらくは外膜透過性の変化に基づくと考えられる耐性菌については厳重な臨床的観察を忘れてはならない。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法一;  $10^7/\text{ml}$ の意義一。日本胸部疾患学会雑誌16: 77~88, 1987
- 4) 力富直人: 喀痰及び気管支分泌物中の抗生物質濃度測定の実際とその臨床応用について。化学療法の領域3(11): 123~132, 1987
- 5) 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, 矢野春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34(4): 316~330, 1986
- 6) Sumita Y, Mitsuhashi S: Synergic activity between SM-7338 and  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

- 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 231, 1989
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人: ブランハマエラ感染症—呼吸器感染症における $\beta$ -lactamase産生菌の急増とその臨床像。医学のあゆみ 131: 823~828, 1984
- 8) 松本慶蔵, 永武 毅: 4. 起炎菌の決定。Annual Review呼吸器: 77~85, 1991
- 9) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/ Cilastatin sodium (MK-0787/ MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-4): 712~725, 1985
- 10) 松本慶蔵, 岩垣明隆: 4. 最近の抗菌薬, 抗生物質と使い方; I 病態から診断へ。日本内科学会雑誌80(5): 21~26, 1991

## CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF MEROPENEM

Misao Tao, Hiroshi Tanaka, Tsuyoshi Nagatake, Kiwao Watanabe  
and Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University  
12-4 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

Meropenem (MEPM) is a new carbapenem antibiotic characterized by its chemical stability against dehydropeptidase- I. To determine the *in vitro* antimicrobial activity of MEPM against clinical pathogens of respiratory infections, we measured MIC levels. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were 0.2 and 3.13  $\mu$ g/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 3.13 and 50  $\mu$ g/ml for methicillin-resistant *S. aureus*,  $\leq$  0.025 and 0.05  $\mu$ g/ml for *Streptococcus pneumoniae*, 0.05 and 0.1  $\mu$ g/ml for *Haemophilus influenzae*,  $\leq$  0.025 and  $\leq$  0.025  $\mu$ g/ml for *Branhamella catarrhalis*, 1.56 and 6.25  $\mu$ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) showed greater antimicrobial activity against *S. aureus* than MEPM. But against *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, and *P. aeruginosa*, MEPM was superior to IPM. Clinical evaluation of MEPM in 9 cases of respiratory infections resulted in 2 excellent cases, 6 good cases and 1 fair case, and showed high clinical efficacy (effective rate=88.9%).

In 5 cases of *P. aeruginosa* infection, MEPM was clinically effective in all except 1 DPB case. In these cases, 2 *P. aeruginosa* strains were bacteriologically eradicated, and another 2 strains were reduced in number after MEPM administration. On the other hand, we observed the acquisition of resistance to MEPM during therapy in 1 case. *S. pneumoniae* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* strains were all eradicated.

One patient developed mild diarrhea, which immediately improved after therapy.

We conclude that MEPM is an effective new carbapenem antibiotic for the treatment of respiratory infections.