

細菌性肺炎に対するMeropenemの臨床用量の検討

原 耕平^{*1#2}・河野 茂・古賀宏延
石田一雄・宮崎幸重・坂本 晃
林 敏明・吉本正彦

長崎大学医学部第二内科*および関連施設

齋藤 玲^{#2}・中山一朗
北海道大学医療技術短期大学部
および関連施設

武部和夫・遅野井 健・黒田裕久
弘前大学医学部第三内科および関連施設

本宮雅吉・渡辺 彰・本田芳宏
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門

国井乙彦・西谷 肇
帝京大学医学部第二内科

嶋田甚五郎・柴 孝也・吉田正樹
酒井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科

清水喜八郎¹⁾・戸塚恭一¹⁾・木野博至²⁾
東京女子医科大学内科¹⁾
三井記念病院内科²⁾

小林宏行^{#2}・吉田雅彦・河合 伸
武田博明
杏林大学医学部第一内科

松本文夫¹⁾・桜井 磐¹⁾・今井健郎¹⁾
田村忠司¹⁾・高橋孝行²⁾・森田雅之³⁾
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科¹⁾
検査科²⁾・薬剤科³⁾

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川正昭・和田光一・川島 崇
鈴木紀夫
新潟大学医学部第二内科

青木信樹
信楽園病院内科

武内俊彦・林 嘉光・山本和英
名古屋市立大学医学部第一内科

山本俊幸・鈴木幹三・足立 暁
名古屋市厚生院内科

三木文雄^{#2}
多根病院内科

成田亘啓・澤木政好・三笠桂一
奈良県立医科大学第二内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二
鳥取大学医学部第三内科

副島林造^{#2}・角 優
川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春・川西正泰
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸道郎・長谷川健司
広島大学医学部第二内科

松本慶蔵・田中宏史
長崎大学熱帯医学研究所内科

那須 勝・後藤 純
大分医科大学第二内科

斎藤 厚・普久原 浩・伊良部勇栄
 橘川桂三・重野芳輝・名嘉村 博
 琉球大学医学部第一内科および関連施設

#1 執筆者
 #2 小委員会委員
 #3 コントローラー
 #4 集中細菌検査担当

中島光好^{#3}

浜松医科大学薬理学

山口恵三^{#4}・菅原和行

長崎大学医学部中央検査部

新規注射用カルバペネム系抗生物質meropenem (MEPM)の細菌性肺炎に対する臨床用量を検討する目的で、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS)を対照薬として無作為割付けによる群間比較試験を行った。

MEPMは1日0.5g(L群)または1.0g(H群)を、IPM/CSは1日1.0g/1.0g(IM群)を、各2回に分けて原則として14日間投与した。対象は細菌性肺炎以外に肺化膿症、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎を数例含んだ。

小委員会判定により、以下の成績を得た。

1) 臨床効果：有効率は、細菌性肺炎ではL群95.7%(22/23)、H群79.3%(23/29)、IM群84.0%(21/25)で、L群とH群との間に有意差が認められた(P=0.0243, U検定)。全症例ではL群89.3%(25/28)、H群80.6%(25/31)、IM群79.3%(23/29)で、有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果：細菌の消失率はL群70%(7/10)、H群100%(13/13)、IM群75%(6/8)で有意差は認められなかった。

3) 副作用：重篤なものは無く、H群35例中1例(2.9%)、IM群32例中1例(3.1%)にいずれも悪心・嘔吐が認められた。

4) 臨床検査値異常：殆どが軽度のものであり、発現率はL群32.1%(9/28)、H群32.4%(11/34)、IM群46.4%(13/28)で、有意差は認められなかった。

5) 有用性：有用率はL群89.3%(25/28)、H群77.4%(24/31)、IM群73.3%(22/30)で、3群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、細菌性肺炎に対するMEPMの臨床用量は1日0.5g投与が適当と考えられた。

Key words : Meropenem, 細菌性肺炎, 用量比較試験

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を示し、その抗菌作用は殺菌的である¹⁻³⁾。特にグラム陰性菌に対する抗菌力は強く、*Pseudomonas aeruginosa*を含むブドウ糖非醗酵性グラム陰性菌に対してもimipenem (IPM)や第三世代セファロsporin系抗生物質より優れた抗菌活性を示し、またグラム陽性菌に対してもIPMに次ぐ抗菌活性を示し、第一世代セファロsporinに勝っている。また嫌気性菌に対してもIPMと同等あるいはそれ以上

の抗菌活性を示している⁴⁾。本剤は種々の細菌が産生するβ-ラクタマーゼに対して極めて安定であるため同酵素の産生菌に対しても強い抗菌力を有する^{1,3)}。さらに最大の特徴として本剤は、主に腎臓に存在してIPM等のカルバペネム系抗生剤を分解することが知られているdehydropeptidase-I (DHP-I)⁵⁾に対して安定性の向上が認められ、特にヒトDHP-Iに対して安定であることより⁶⁾、単剤での臨床使用が試みられている。

本剤は1988年11月から1989年1月まで第I相臨床試験が実施された。血漿中半減期は約1時間であり、

尿中回収率は54.3~64.2%であった。連続投与においても単回投与試験と同様の結果であり、初回および最終(9回)投与後の血漿中濃度に差は無く蓄積性は認められなかった⁷⁾。さらに1989年3月より前期第Ⅱ相臨床試験が実施され、呼吸器感染症領域に対して有用性があることが示された。即ち内科領域で検討された呼吸器感染症76例の有効率は93.4%であり、そのうち肺炎・肺化膿症39例の有効率は92.3%であった。呼吸器感染症全体での臨床効果を1日投与量別に見ると、有効率は0.25gで2例中2例有効、0.5gで80.0%(4/5)、1.0gで94.7%(54/57)、1.5gで1例が無効、2.0gで100%(7/7)であり、投与量と臨床効果との間に明確な相関は認められなかった。肺炎・肺化膿症についても同様の結果が得られ、0.5gで2例中2例有効、1.0gで91.7%(33/36)であった。従って効果を得るには同じカルバペネム系抗生物質であるimipenem/cilastatin sodium (IPM/CS)の臨床用量である1日1.0g/1.0gの投与量で十分であると考えられた。

このことから今回我々は、細菌性肺炎に対する本剤の至適投与量を客観的に評価する目的で、前期第Ⅱ相臨床試験の主な投与量である1日0.5g投与群および1日1.0g投与群と、対照薬としてIPM/CSの1日1.0g/1.0g投与群の3群で無作為割り付けによる群間比較試験を実施した。ここにその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象患者

1989年10月から1990年7月までに全国24施設およびその関連施設に入院した細菌性肺炎患者を対象とした。患者の年齢は原則として16歳以上70歳以下とし、性別は問わなかった。また、膿性痰の喀出、発熱、CRP陽性化(+)以上)、白血球増加等から感染症状が明確であり、かつ胸部レ線所見にて明らかに浸潤影が認められることを条件とした。但し、次のいずれかの症例に該当する患者は対象から除外した。

- 1) MEPMおよびIPM/CSの両剤またはどちらか一方の薬剤に対し皮内反応が陽性の症例。
- 2) β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある症例。
- 3) 重篤または進行性の基礎疾患や合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。
- 4) 重篤な肝あるいは腎機能障害を有する症例。
- 5) てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する症例。
- 6) 利尿剤投与を必要とする症例。
- 7) 妊婦・授乳中および妊娠している可能性のある症例。

8) 今回の発病に対しMEPMもしくはIPM/CSを投与していた症例。

9) MEPMあるいはIPM/CSに耐性な菌種による感染症で、感受性の面から本剤の効果が期待し難い症例。

10) 本試験開始前に抗菌化学療法が施行され既に症状が改善しつつある症例、並びに経過不明な症例。

11) その他、主治医が不適当と判断した症例。

2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤としてMEPM 250mg(L群)あるいは500mg(H群)を含有するバイアルを、また対照薬として1バイアル中にIPM/CS 500mg/500mg(IM群)を含有するバイアル(萬有製薬株式会社提供)を用いた。これらの試験薬剤のうち、L群とH群は同一バイアルを使用し、外観上識別不能とした。いずれの薬剤も1症例分として30バイアル(各群2バイアルを1日分として投薬用14日分と予備2バイアル)を1箱に収めた。箱には被験薬、対照薬とも「SM-7338 DF(肺炎) ○組○番」と表示し、外観上識別不能とした。主治医は患者の受付順に薬剤収容箱記載の番号順に投与することとした。用法用量は1回1バイアル1日2回点滴静注とし、投与期間は14日間連続投与を原則としたが、主治医が治癒のため投与不要と判断した場合は中止してよいこととした。但しこの場合も最低72時間まで使用することとした。また、重篤な副作用、検査値異常の出現、症状・所見の増悪および除外すべき条件が投与開始後判明した場合などにより主治医が必要と判断すれば、直ちに中止してよいこととした。

なお、投与に先立ち治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて十分説明し、本人または家族の同意を文書あるいは口頭で得た。

3. 薬剤の割付けおよび含量試験

試験薬剤は、L群、H群、IM群各1症例ずつの3症例を1組としコントローラーにより無作為に割付けがなされた。割付けたキーコードは、試験終了までコントローラーが保管し公平性の保持に努めた。

なお、割付け後および試験終了後に、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤標本について含量試験を長崎大学医学部中央検査部において行い、いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

4. 併用薬剤

試験薬剤投与中に、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤は併用しないこととし、非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン剤も原則として併用を禁止した。但し副腎皮質ステロイド剤については、本試験開始7日以上前から投与されてい

験開始7日間以上にわたって副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本試験終了まで同量の副腎皮質ステロイド剤が継続して投与される場合は差支えないものとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自覚症状, 他覚所見

観察, 測定的项目および基準は下記の通りとし, 原則として毎日行うこととしたが, 少なくとも投与前, 投与開始3日後, 7日後および14日後には実施することとした。

- ①体温: 1日2~4回測定(実測値)。
- ②咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), +, -の3段階。
- ③喀痰 量: +++ (50ml/日以上), ++ (49~10ml/日), +(10ml/日未満), -の4段階。
性状: P(膿性), PM(膿粘性), M(粘性)の3段階。
- ④呼吸困難: ++ (起座呼吸の程度), +, -の3段階。
- ⑤胸痛: +, -の2段階。
- ⑥胸部ラ音: ++, +, -の3段階。
- ⑦チアノーゼ: +, -の2段階。

⑧脱水症状: +, -の2段階。

⑨発疹その他のアレルギー症状: 具体的に記載。

2) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状について, その症状程度, 発現日, 処置, 転帰を調査し, 本剤との関係について判定した。

3) 臨床検査

項目および実施時期をTable 1に示した。薬剤投与後に異常が認められた場合, 異常値と試験薬剤との関係について検討を加えると共に正常値に復するまで可能な限り追跡調査することとした。

4) 細菌学的検査

投与前, 投与開始7日後, 14日後(または投与中止, 終了時)に各施設の方法により喀痰中の菌分離を行い, 起炎菌と交代菌の把握に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌について, 再同定と共にMEPMおよびIPMに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法³⁾により 10^6 CFU/mlで測定)を長崎大学医学部中央検査部で集中的に行った。

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○	○	○	○
Sputum culture		○		○	○
Serum electrolyte		○		○	○
Coombs test (direct)		○		○	○
ESR (1 h value)		○		○	○
CRP		○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		○		○	○
Chlamydial antibody		○		○	○
Cold hemagglutination		○		○	○
Blood analysis	RBC	○		○	○
	Hb	○		○	○
	Ht	○		○	○
	WBC	○	○	○	○
	Differential WBC count	○	○	○	○
	Platelets	○		○	○
Prothrombin time test		○		○	○
Liver function test	S-GOT	○		○	○
	S-GPT	○		○	○
	Al-P	○		○	○
	Bilirubin	○		○	○
	LDH	○		○	○
	γ-GTP	○		○	○
	LAP	○		○	○
Renal function test	BUN	○		○	○
	S-Creatinine	○		○	○
	Creatinine clearance	○		○	○
Urinalysis	Protein · Sugar		○	○	○

6. 効果判定

主治医並びに小委員会において以下の判定を行った。感染症としての重症度を、病歴、臨床症状、胸部レ線像、臨床検査成績などにに基づき、重症、中等症、軽症の3段階に判定した。臨床効果は、臨床症状、胸部レ線像、臨床検査成績などの推移に基づき、著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能に判定した。細菌学的効果は、起炎菌の消失の有無、新たな起炎菌の出現の有無および喀痰の量、性状の推移などに基づき、消失、減少(部分消失)、不変、菌交代の4段階および判定不能に判定した。安全性は、副作用、臨床検査値変動より、問題なし、やや問題あり、問題ありの3段階に判定した。臨床効果と安全性を勘案してTable 2の基準に従って、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

7. 開鍵およびデータの解析

本試験終了後、小委員会は全症例の調査表記載内容を確認し解析対象例の固定を行い、その後コントローラーが開鍵した。解析は、データの性質や尺度に応じて、主としてH検定、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法にて行った。有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

有効性、安全性、有用性のすべての判定は、細菌性肺炎以外にその他の肺炎群である肺化膿症、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎も対象とした。Table 3に示したとおり、総投与症例はL群35例、H群36例、IM群37例の計108例であった。このうち小委員会判定において解析から除外された20例を除き、L群28例、H群31例、IM群29例の計88例を臨床効果の解析対象例とした。また、この中には肺化膿症1例、マイコプラズマ肺炎7例、原発性異型肺炎3例を含んだ。除外理由をTable 4に示した。副作用の解析対象例は、L群31例、H群35例、IM群32例と計98例、臨床検査値異常の解析対象例はL群28例、H群34例、IM群28例の計90例であった。有用性の評価は、臨床効果評価症例

に1例(投与回数不足のために臨床効果の評価は行わなかったが、副作用として嘔吐・嘔気が現われたため有用性の評価を行なった1例)を加え、L群28例、H群31例、IM群30例の計89例を解析対象例とした。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例88例の患者背景因子について3群間の比較を行った。結果をTable 5-1, 2およびTable 6に示した。

1) 性、年齢、体重

性、年齢および体重については3群間に有意差は認められなかった。

2) 重症度、基礎疾患・合併症の有無

重症度については3群間に有意差は認められなかった。基礎疾患・合併症については、これらを伴わない症例がL群16例、H群10例、IM群17例で、伴う症例はL群12例、H群21例、IM群12例であり、L群とIM群ではこれらを伴わない症例の方が多かったのに対してH群では伴う症例の方が多く、3群間の差は有意の傾向にあった($P=0.0709$)。

3) 投与直前の抗菌化学療法の有無、併用薬の有無

投与直前の抗菌化学療法の有無および併用薬の有無については、3群間に有意差は認められなかった。

4) 投与期間

所定の14日間の投与が行われた症例が88例中47例(L群17例、H群8例、IM群22例)、7~13日で中止された症例が24例(L群10例、H群11例、IM群3例)、3~6日で中止された症例が7例(L群1例、H群2例、IM群4例)あったが、その分布について3群間に有意差は認められなかった。

5) 診断名

細菌性肺炎77例(L群23例、H群29例、IM群25例)、肺化膿症1例(H群)、マイコプラズマ肺炎7例(L群4例、H群1例、IM群2例)、原発性異型肺炎3例(L群1例、IM群2例)であり、症例分布は3群間に有意差は認められなかった。

6) 投与前の症状・所見、臨床検査値

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
None	++	+	±	—	?
Mild	+	+	±	—	?
Severe	±	±	—	—	—

++: very useful +: useful ±: slightly useful -: useless ?: unknown

本試験開始前の体温、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、CRPの程度については、呼吸困難がH群でIM群より有意に(P=0.0051, U検定)重度であったが、その他の項目では3群間に有意差は認められなかった。

7) 起炎菌

投与前の喀痰から分離された菌が起炎菌であると小委員会で判定された症例は32例のみであった。単独菌感染はL群8例、H群12例、IM群8例、複数菌感染はL群2例、H群1例、IM群1例であり、その分布について3群間に有意差は認められなかった。単独菌感染の中では*Streptococcus pneumoniae*が11例で最も多く、次

いで*Staphylococcus aureus*が7例であった。その他*P. aeruginosa*が4例で、*Haemophilus influenzae*と*Klebsiella pneumoniae*が各3例で分離された。

3. 臨床効果

1) 小委員会判定

①疾患別臨床効果

小委員会判定による疾患別の臨床効果をTable 7に示した。著効と有効とを併せた有効率は、肺炎ではL群95.7%(22/23)、H群79.3%(23/29)、IM群84.0%(21/25)の順で、L群がH群より有意に優れていた(P=0.0243, U検定)。肺化膿症、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎を含めた全症例の有効率は、L群

Table 3. Case distribution

		Number of patients excluded		Number of patients evaluated		Statistical analysis
		L	Total	L	Total	
Total number of patients	Clinical efficacy	L 7 H 5 IM 8 Total 20		L 28 H 31 IM 29 Total 88		NS
	Side effects	L 4 H 1 IM 5 Total 10		L 31 H 35 IM 32 Total 98		NS
	Abnormal laboratory findings	L 7 H 2 IM 9 Total 18		L 28 H 34 IM 28 Total 90		NS
	Usefulness	L 7 H 5 IM 7 Total 19		L 28 H 31 IM 30 Total 89		NS
		L 35 H 36 IM 37 Total 108				

NS: not significant

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	L	H	IM
Disease not included in protocol	4	4	2
Symptoms of infection unclear			1
Violation of administration schedule			3
Concomitant treatment with forbidden drug	1		2
Severe underlying disease	2	1	
Total	7	5	8
Statistical analysis	NS		

NS: not significant

89.3% (25/28), H群 80.6% (25/31), IM群 79.3% (23/29)で, L群が最も高く, H群とIM群とはほぼ同じであったが, 3群間に有意差は認められなかった。

②重症度別臨床効果

重症度別にみた臨床効果をTable 8に示した。軽症例の有効率はL群100% (13/13), H群93.3% (14/15), IM群76.9% (10/13)の順であり, L群がIM群より有意に(P=0.0278)優れていた。中等症例の有効率はL群80.0% (12/15), IM群80.0% (12/15)と同じ値であり, H群がそれより低く68.8% (11/16)であったが, 3群間に有意差は認められなかった。重症例はIM群に1例見られ著効であった。MEPMを投与した2群では, 軽症より中等症の方が臨床効果が低かったが, IM群の臨床効果と重症度との間には明確な相関は見出されな

かった。

③基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無と臨床効果との関連をTable 9に示した。これらの無い症例での有効率は, H群90.0% (9/10)で最も高く, 次いでL群81.3% (13/16), IM群76.5% (13/17)の順であったが, 3群間に有意差は認められなかった。一方, これらを有する症例での有効率は, L群が最も高く100% (12/12), 次いでIM群83.3% (10/12), H群76.2% (16/21)の順であったが, 3群間に有意差は認められなかった。

④起炎菌別臨床効果

小委員会判定により起炎菌が分離されたと判断された症例での, 起炎菌別の臨床効果をTable 10に示した。単独菌感染症例における有効率はL群100% (8/8), H

Table 5-1. Background data of patients

Item		L	H	IM	Statistical analysis
Sex	Male	18	20	21	NS
	Female	10	11	8	
Age (year)	≤19			1	NS
	20~29	5		3	
	30~39	3	6	5	
	40~49	3	2	2	
	50~59	3	3	4	
	60~69	9	11	6	
	70~79	5	6	6	
	80≤		3	2	
Body weight (kg)	≤39	3	3	2	NS
	40~49	6	11	6	
	50~59	13	7	14	
	60~69	5	7	5	
	70≤	1	3	2	
Severity (Committee)	Mild	13	15	13	H-test: NS
	Moderate	15	16	15	
	Severe			1	
Underlying disease and/or complication	No	16	10	17	χ ² -test, H-test: P = 0.0709
	Yes	12	21	12	
Pretreatment with antibiotics	No	21	26	24	NS
	Yes	5	5	4	
	Unknown	2		1	
Concomitant drug	No	15	20	17	NS
	Yes	13	11	12	
Duration of test drug administration (day)	3~6	1	2	4	NS
	7~13	10	11	3	
	14	17	18	22	
Diagnosis (Committee)	Bacterial pneumonia	23	29	25	NS
	Pulmonary suppuration		1		
	Mycoplasmal pneumonia	4	1	2	
	Primary atypical pneumonia	1		2	

NS: not significant

Table 5-2. Background data of patients (primary symptoms and laboratory findings)

Item	L	H	IM	Statistical analysis	
Body temp (°C)	<37	3	3	5	NS
	37 ≤ ~ <38	10	10	10	
	38 ≤ ~ <39	9	15	7	
	39 ≤	5	3	7	
	Unknown	1			
Cough	-	2	1	3	NS
	+	9	19	14	
	++	16	11	12	
	Unknown	1			
Volume of sputum	-	2	4	3	NS
	+	11	12	17	
	++	10	14	5	
	+++	4	1	4	
	Unknown	1			
Property of sputum	M	2	2	3	NS
	PM	17	11	15	
	P	6	14	8	
	-	2	4	3	
	Unknown	1			
Dyspnea	-	20	15	24	Kruskal Wallis H-test: P = 0.0135 U-test: P = 0.0051 H > IM
	+	6	15	5	
	++	1	1		
	Unknown	1			
Chest pain	-	14	21	21	NS
	+	12	10	8	
	Unknown	2			
Rales	-	7	7	5	NS
	+	16	19	22	
	++	4	5	2	
	Unknown	1			
Cyanosis	-	26	29	29	NS
	+	1	2		
	Unknown	1			
Dehydration	-	26	28	26	NS
	+	1	3	3	
	Unknown	1			
WBC (/mm ³)	<8000	9	9	9	NS
	8000 ≤ ~ <12000	12	13	14	
	12000 ≤ ~ <20000	7	8	5	
	20000 ≤		1	1	
ESR (mm/h)	<20	1	1	1	NS
	20 ≤ ~ <40	8	7	5	
	40 ≤ ~ <60	4	7	4	
	60 ≤	10	16	12	
	Unknown	5		7	
CRP	1+ ~ 3+	12	11	8	NS
	4+ ~ 5+	10	8	15	
	6+ ~	6	12	6	

NS: not significant

群83.3%(10/12), IM群75.0%(6/8)の順であったが, 3群間に有意差は認められなかった。複数菌感染の症例数は極めて少なく, L群では2例中2例有効, H群では1例がやや有効, IM群では1例が有効という結果であった。

2) 主治医判定

参考までに, 主治医が判定した臨床効果のうち, 小委員会にて採択された症例についてまとめTable 11に示した。小委員会判定とは異なり, 有効率はH群83.9%(26/31), IM群79.3%(23/29), L群78.6%(22/28)の順であったが, 3群間に有意差は認められなかった。

4. 細菌学的効果

小委員会により起炎菌と判定された32例の細菌学的効果を菌別にまとめてTable 12に示した。症例別の陰性化率は, H群が100%(13/13)で最も高く, 次いでIM群75%(6/8), L群70%(7/10)の順であったが, 3群間に有意差は認められなかった。起炎菌はすべて呼吸器感染症における代表的な起炎菌とされる菌種であり, 単独菌感染群の*S. aureus*では, L群2株中2株(100%), H群4株中4株(100%)が消失したが, IM群の1株は存続した。*S. pneumoniae*では各群とも全株消失した。*H. influenzae*, *K. pneumoniae*では検出された

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organism		L	H	IM	Statistical analysis
Monomicrobial infection		8	12	8	NS
Polymicrobial infection		2	1	1	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	2	4	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	2	4	5	
	<i>H. influenzae</i>	1	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	2		
	<i>P. aeruginosa</i>	2		2	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1			
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			

NS: not significant

Table 7. Clinical efficacy as evaluated by committee (classified by diagnosis)

Diagnosis	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Bacterial pneumonia	L	23	3	19	1			95.7	H-test: NS U-test: P=0.0243 L > H
	H	29		23	3	2	1	79.3	
	IM	25	3	18	3	1		84.0	
Pulmonary suppuration	L	0							
	H	1		1				100	
	IM	0							
Mycoplasmal pneumonia	L	4		3		1		75.0	
	H	1		1				100	
	IM	2		1		1		50.0	
Primary atypical pneumonia	L	1				1		0	
	H	0							
	IM	2		1		1		50.0	
Total	L	28	3	22	1	2		89.3	NS
	H	31		25	3	2	1	80.6	
	IM	29	3	20	3	3		79.3	

* (Excellent + Good)/Total

NS: not significant

各々の群において全株消失した。*P. aeruginosa*ではL群の2株は存続(0%)し、IM群の2株中1株(50%)は消失した。複数菌感染群では、H群の1例(*S. aureus*+*K. pneumoniae*)、IM群の1例(*S. pneumoniae*+*B. catarrhalis*)および、L群の1例(*S. pneumoniae*+*H. influenzae*)は全株消失したがL群の1例(*K. pneumoniae*+*P. aeruginosa*)では*K. pneumoniae*は消失したものの*P. aeruginosa*は不変であった。

5. 安全性

1) 副作用

小委員会で副作用の解析対象とされた98例における発現率とその症状をTable 13に示した。副作用は、いずれも嘔気・嘔吐の消化器症状であり、H群に中等度のもの1例、IM群に軽度のものが1例出現し、発現率は各々2.9%と3.1%で、有意差は認められなかった両症例共、発現後直ちに投与を中止したところ症状の改善がみられた。

2) 臨床検査値異常

小委員会で臨床検査値異常の解析対象とされた90例における、発現率とその症状をTable 14に示した。発現率は3群間に有意差は認められなかったものの、

IM群が46.4%(13/28)と高く、L群が32.1%(9/28)、H群が32.4%(11/34)とほぼ同等であった。異常が認められた項目は、白血球、好酸球などの血液像、GOT, GPT, ALP, γ -GTPなどの肝機能およびBUNなどの腎機能であった。いずれの群も肝機能の異常を示す変動が主なものであり、また好酸球の増加も多く見られた。測定項目別の発現頻度も3群間に有意差は認められなかった。程度は殆どの症例が軽度であり、投与中あるいは投与後に、正常値あるいは投与前値に回復した。

6. 有用性

1) 小委員会判定

有用性解析対象89例での小委員会判定による有用性をTable 15に示した。極めて有用と有用とを併せた有用率は、L群が89.3%(25/28)で最も高く、次いでH群77.4%(24/31)、IM群73.3%(22/30)の順であったが、3群間に有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

参考までに、主治医が判定した有用性のうち小委員会で採択された89例についてまとめてTable 16に示した。有用率はL群78.6%、H群80.6%、IM群80.0%

Table 8. Clinical efficacy as evaluated by committee (classified by severity)

Severity	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Mild	L	13	2	11				100	Kruskal Wallis H-test: P=0.0218 U-test: P=0.0278 (L > IM)
	H	15		14			1	93.3	
	IM	13		10	2	1		76.9	
Moderate	L	15	1	11	1	2		80.0	NS
	H	16		11	3	2		68.8	
	IM	15	2	10	1	2		80.0	
Severe	L								
	H								
	IM	1	1					100	

NS: not significant

Table 9. Clinical efficacy as evaluated by committee (classified by underlying disease and complication)

Underlying disease · complication	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Absent	L	16	3	10	1	2		81.3	NS
	H	10		9		1		90.0	
	IM	17	3	10	1	3		76.5	
Present	L	12		12				100	NS
	H	21		16	3	1	1	76.2	
	IM	12		10	2			83.3	

NS: not significant

Table 10. Clinical efficacy as evaluated by committee (classified by causative organisms)

Causative organism		Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L	2		2				100	
		H	4		3	1			75.0	
		IM	1		1				100	
	<i>S. pneumoniae</i>	L	2		2				100	
		H	4		3	1			75.0	
		IM	5	1	3		1		80.0	
	<i>H. influenzae</i>	L	1		1				100	
		H	2		2				100	
		IM	0							
	<i>K. pneumoniae</i>	L	1		1				100	
		H	2		2				100	
		IM	0							
	<i>P. aeruginosa</i>	L	2		2				100	
		H	0							
		IM	2		2				100	
Sub total		L	8		8			100	NS	
		H	12		10	2		83.3		
		IM	8	1	5	1	1	75.0		
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	L	0						0	
		H	1			1				
		IM	0							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	L	0						100	
		H	0							
		IM	1		1					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1		1				100	
H		0								
IM		0								
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	L	1		1				100		
	H	0								
	IM	0								
Sub total		L	2		2			100		
		H	1			1		0		
		IM	1		1			100		
Total		L	10		10			100	NS	
		H	13		10	3		76.9		
		IM	9	1	6	1	1	77.8		

NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy evaluated by doctors

Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
L	28	6	16	0	0	6	78.6	NS
H	31	5	21	1	2	2	83.9	
IM	29	5	18	3	1	2	79.3	

NS: not significant

で、3群間に有意差は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

今回我々は、すでに述べたような前期第Ⅱ相臨床試験の結果を踏まえて、細菌性肺炎を対象としての臨床用量を検討する目的で、MEPMの1日0.5g投与群、1日

1.0g投与群および対照薬としてIPM/CSの1日1.0g/1.0g投与群を加えた3群で、無作為割付けによる群間比較試験を実施した。

本試験の総投与例数は108例であったが、対象外疾患、投与日数不足などの理由で20例が除外され、88

Table 12. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organism	Treatment	Total	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication* rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L	2	2					100	
		H	4	3			1		100	
		IM	1					1	0	
	<i>S. pneumoniae</i>	L	2	2					100	
		H	4	4					100	
		IM	5	4				1	100	
	<i>H. influenzae</i>	L	1	1					100	
		H	2	2					100	
		IM	0							
	<i>K. pneumoniae</i>	L	1	1					100	
		H	2	2					100	
		IM	0							
	<i>P. aeruginosa</i>	L	2					2	0	
		H	0							
		IM	2	1				1	50	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	L	0						100	
		H	1	1						
		IM	0							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	L	0							
		H	0							
		IM	1	1					100	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1	1					100	
		H	0							
IM		0								
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	L	1		1**				100		
	H	0								
	IM	0								
Total	L	10	7	1			2	70	NS	
	H	13	12			1		100		
	IM	9	6				2	75		

* (Eradicated + Replaced)/(Total - Unknown) ***K. pneumoniae* eradicated and *P. aeruginosa* unchanged

NS: not significant

Table 13. Side effects

Item	L	H	IM	Statistical analysis
Nausea · Vomiting	0	1	1	
Number of patients with side effects	0	1 (2.9%)	1 (3.1%)	NS
Number of patients analyzed or side effects	31	35	32	

NS: not significant

Table 14. Abnormal laboratory findings

Item	L	H	IM	Statistical analysis
WBC ↓	1		1	NS
WBC ↓, Prothrombin time ↓, GOT ↑, GPT ↑		1		
Eosinophil ↑	2	2	1	
Eosinophil ↑, GOT ↑, GPT ↑		2		
Eosinophil ↑, GOT ↑, ALP	1			
Eosinophil ↑, GPT ↑			1	
Eosinophil ↑, GPT ↑, γ-GTP			1	
Eosinophil ↑, ALP ↑, LAP ↑		1		
Eosinophil ↑, ALP ↑, BUN ↑			1	
Prothrombin time ↓, GPT ↑, Bilirubin (total) ↑			1	
GOT ↑			1	
GOT ↑, GPT ↑	2	2	3	
GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑	1	1		
GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑, LDH ↑, γ-GTP ↑, BUN ↑			1	
GOT ↑, β ₂ -microglobulin	1			
GPT ↑, ALP ↑, LAP ↑		1		
ALP ↑, K ↑			1	
γ-GTP ↑		1		
BUN ↑, K ↑			1	
K ↑	1			
Number of patients with abnormal laboratory findings	9 (32.1%)	11 (32.4%)	13 (46.4%)	NS
Number of patients analyzed for abnormal laboratory findings	28	34	28	

NS: not significant

Table 15. Usefulness as evaluated by committee

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Unknown	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis
L	28	2	23	1	2		89.3	NS
H	31		24	3	2	2	77.4	
IM	30	1	21	4	4		73.3	

* (Very useful + Useful)/Total

NS: not significant

Table 16. Usefulness as evaluated by doctors

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Unknown	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis
L	28	7	15	0	0	6	78.6	NS
H	31	7	18	2	2	2	80.6	
IM	30	7	17	2	2	2	80.0	

* (Very useful + Useful)/Total

NS: not significant

例を臨床効果の解析対象例とした。その中には、肺炎膿症のほか本来β-ラクタム系抗生剤の効力の及ばない疾患であるマイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎を数例含んだ。患者の背景因子は、基礎疾患および合併症を有する症例がH群に有意に多く分布する傾向があり、また症状・所見のうち呼吸困難はH群がIM群より有意に重度であった。その他の項目に関しては3群間に有意差は認められず、ほぼ対等な集団であると考えられた。

小委員会判定による有効率は、細菌性肺炎ではL群95.7%、H群79.3%、IM群84.0%で、L群がH群より有意に高かった。また全症例についてもL群89.3%、H群80.6%、IM群79.3%であり、3群間に有意差は認められなかったものの、本剤に関してはL群がH群より高い有効率を示し、さらにL群はIM群より優れた有効率を示した。背景因子の有意な偏りとして、呼吸困難がH群で重度であったことや、基礎疾患および合併症を有する症例がH群に有意に多く分布する傾向にあったことが、H群の有効率に影響を与えた可能性も考えられた。

細菌学的検討では、細菌の消失率はL群70%、H群100%、IM群75%であったが、3群間に有意差は認められなかった。起炎菌別に見ると、*P. aeruginosa*以外の菌種は全症例で菌が消失したが、*P. aeruginosa*を起炎菌とする症例では5例中4例で、菌が残存した。さらに*P. aeruginosa*を起炎菌とする症例がすべてL群とIM群に含まれていたために、この両群での細菌消失率がH群より低く出たものと考えられた。なお、*P. aeruginosa*に関しては、菌の消失と臨床効果とは必ずしも並行しておらず、菌不変の症例がいずれも臨床効果は有効であった。

副作用は、消化器系症状の嘔気・嘔吐がH群に1例、IM群に1例みられたが、いずれも投与中止後症状が消失した。

臨床検査値異常の発現率は、L群32.1%、H群32.4%、IM群46.4%であり、3群間に有意差は認められなかったが、IM群が高く、L群とH群とは同程度であった。全体として、多くはGOTの上昇(L群5/28、H群6/34、IM群5/28)、GPTの上昇(L群3/28、H群7/34、IM群7/28)、ALPの上昇(L群2/28、H群3/34、IM群3/28)などの肝機能異常および好酸球の増加(L群3/28、H群5/34、IM群4/28)であり、殆どが軽度のもので、投与中あるいは投与終了後に正常値に復した。副作用、臨床検査値異常共に重篤なものは無く、また症状も従来のβ-ラクタム剤と比べて特に問題となるものは無かった。

臨床効果と安全性を勘案して小委員会で判定した有用率は、3群間に有意差は認められなかったものの、L群89.3%、H群77.4%、IM群73.3%の順で優れていた。

以上のように、MEPMに関して、有効率はL群の方がH群より高かったこと、細菌学的効果は*P. aeruginosa*の分布に偏りがあったためか必ずしもH群がL群より優れているとは言えなかったこと、副作用と臨床検査値異常の発現率はL群とH群でほぼ同じであったこと、さらにこれらをまとめた有用率はL群の方がH群より高かったことから、細菌性肺炎に対するMEPMの臨床用量としては1日0.5g(0.25g×2回)で十分で、IPM/CSの1日1.0g/1.0gに匹敵すると考えられた。

文 献

- 1) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 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) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β-lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 908~916, 1989
- 4) Ueno K, Watanabe K, Katoh K, Muto Y, Bandoh K: *In vitro* and *in vivo* activity of SM-7338, a new carbapenem against anaerobic bacteria. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 232, 1989
- 5) Mitsuhashi S, Fuse A, Mikami H, Saino Y, Inoue M: Purification and characterization of human renal dehydropeptidase I. Antimicrob Agents Chemother 32: 587~588, 1988
- 6) 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
- 7) 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

- 8) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC) ~79, 1981
測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76

DOSE-FINDING STUDY ON MEROPENEM IN BACTERIAL PNEUMONIA

Kohei Hara, Shigeru Kono, Hironobu Koga, Kazuo Ishida, Takashige Miyazaki,
Akira Sakamoto, Toshiaki Hayashi and Masahiko Yoshimoto
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
and Affiliated Hospitals
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Akira Saito and Ichiro Nakayama
College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

Kazuo Takebe, Takeshi Osonoi and Yasuhisa Kuroda
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University
and Affiliated Hospitals

Masakichi Motomiya, Akira Watanabe and Yoshihiro Honda
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University

Otohiko Kunii and Hajime Nishiya
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University

Jingoro Shimada, Kouya Shiba, Masaki Yoshida and Osamu Sakai
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Jikei University

Kihachiro Shimizu¹⁾, Kyouichi Totsuka¹⁾ and Hiroshi Kino²⁾
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College¹⁾
Department of Internal Medicine, Mitsui Memorial Hospital²⁾

Hiroyuki Kobayashi, Masahiko Yoshida, Shin Kawai and Hiroaki Takeda
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Fumio Matsumoto¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾, Takeo Imai¹⁾, Tadashi Tamura¹⁾,
Takayuki Takahashi²⁾ and Masayuki Morita³⁾
Department of Internal Medicine¹⁾, Central laboratory²⁾, Pharmacy³⁾,
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki and Kou Murohashi
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Diseases Center

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Takashi Kawashima and Norio Suzuki
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University

Nobuki Aoki
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi and
Kazuhide Yamamoto
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Satoru Adachi
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Fumio Miki
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Rinzo Soejima and Masaru Sumi
Division of Respiratory Diseases, Faculty of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima and Masayoshi Kawanishi
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

Keizo Matsumoto and Hirofumi Tanaka
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Masaru Nasu and Jun Goto
Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Yuei Irabu, Keizo Kikkawa, Yoshiteru Shigeno and
Hiroshi Nakamura
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
and Affiliated Hospitals

Mitsuyoshi Nakashima
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

Keizo Yamaguchi and Kazuyuki Sugawara
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

To determine the optimal clinical dose of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in bacterial pneumonia, a dose-finding study was conducted by the blind method using imipenem/cilastatin (IPM/CS) as the control drug.

Patients were given 0.5 g of MEPM a day (L-group) or 1.0 g of MEPM a day (H-group), or 1.0 g/1.0 g of IPM/CS a day (IM-group) for 14 days as a rule. Almost all patients had bacterial pneumonia, but some had pulmonary suppuration, or mycoplasmal pneumonia or primary atypical pneumonia.

The results as evaluated by the committee were as follows;

1. In the case of bacterial pneumonia, the clinical efficacy rate was 95.7% (22/23) in the L-group, 79.3% (23/29) in the H-group and 84.0% (21/25) in the IM-group. There was a significant difference between the L-group and the H-group. In the total population, the clinical efficacy rate was 89.3% (25/28) in the L-group, 80.6% (25/31) in the H-group and 79.3% (23/29) in the IM-group. There were no significant differences among the 3 groups.

2. Bacteriologically, the eradication rate was 70% (7/10) in the L-group, 100% (13/13) in the H-group and 75% (6/8) in the IM-group. There were no significant differences among the 3 groups.

3. Side effects were observed in 1 of 35 patients in the H-group and 1 of 32 patients in the IM-group. None were severe, however.

4. The incidence of abnormal changes in laboratory findings was 32.1% (9/28) in the L-group, 32.4% (11/34) in the H-group and 46.4% (13/28) in the IM-group. There were no significant differences among the 3 groups. All the changes were mild in degree.

5. The usefulness rate was 89.3% (25/28) in the L-group, 77.4% (24/31) in the H-group and 73.3% (22/30) in the IM-group. There were no significant differences among the 3 groups.

From the above results we concluded that a daily dose of 0.5 g was the optimal clinical dose for MEPM in bacterial pneumonia.