

Meropenemの臨床的検討

武部和夫

弘前大学医学部第三内科*

遅野井 健・黒田裕久

斉藤三代子・島田剛延

水戸協同病院内科

田村豊一・広田則彦

梁田敦子・高田博仁

北秋中央病院

増田光男・村上誠一・白戸 輔

青森市民病院第一内科

各種呼吸器感染症に対して新しい注射用カルバペネム系のmeropenem 0.5~1.0gを1日2回、4~17日間点滴静注した。その結果、肺炎14例中著効4例、有効6例、やや有効1例、無効2例、判定不能1例であり、慢性気管支炎の1例では著効で、気管支喘息の二次感染の1例でも有効であった。全体の有効率は80%であった。副作用は、発疹、頭痛が各々1例にみられた。臨床検査値異常はWBC軽度減少、GOT、GPTの軽度上昇、NAG、 β_2 -ミクログロブリンの軽度上昇が各々1例ずつ認められた。

Key words: Meropenem, 呼吸器感染症

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社にて開発された新しい注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤である。本剤は既存のカルバペネム系 β -ラクタム剤とは異なり、dehydropeptidase-I (DHP-I)阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用が可能となったものである¹⁾。

本剤はグラム陽性菌、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力を示し、その抗菌作用は殺菌的である²⁾。特にグラム陰性菌に対して抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非酵性グラム陰性菌に対してimipenem (IPM)や第三代セファロスポリンより優れた抗菌活性を示している。

MEPM 0.5gを30分間点滴静注後の最高血中濃度は25~30 μ g/mlで、血漿中半減期は約1時間であったとしている³⁾。尿中には24時間で60~70%が未変化体で回収されている。MEPMの喀痰中移行も良好で、他のカルバペネムと同等ないし高い値を示している。

以上の様な特徴のある本剤を呼吸器感染症16例に投与し、本剤の臨床効果と副作用、臨床検査値異常の

有無などの安全性の検討を行った。

対象症例は1989年5月より1990年7月までの15ヶ月間に弘前大学医学部第三内科関連施設において感染症と診断し、本剤投与の同意を得られた16例にMEPMを投与した。その内訳は肺炎14例、慢性気管支炎1例、気管支喘息の二次感染1例であった。投与患者は男性7例、女性9例であり、年齢は30歳から78歳までで、30代4例、40代1例、50代2例、60代7例、70代2例であった。薬剤投与方法は1回0.5~1.0gを1日2回点滴静注し、投与期間は4日から17日間であった。本剤の効果判定は投与後の解熱の程度、咳嗽、喀痰量およびその性状、ラ音、胸部X線写真、赤沈、白血球数、CRPなどの改善度から臨床効果を判定した。

本剤を投与した16症例の概要をTable 1に、各疾患別の判定成績をTable 2に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌は、症例1より β 溶血レンサ球菌、症例2, 6より*Klebsiella pneumoniae*、症例8, 12よりメチシリン耐性*Staphylococcus aureus* (MRSA)、症例13より*S. aureus*、症例14より*Streptococcus pneumoniae*,

*〒036 弘前市本町53

Table 1. Clinical results in meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms		Treatment		Effect		Side- effects
				Before	After	Daily dose	Dura- tion	Bacterio- logical	Clinical	
1	30 F	Pneumonia	Gallbladder polyp	<i>β-Strepto- coccus</i>	NF	0.5g × 2	11	Eradicated	Fair	(-)
2	56 F	Pneumonia	(-)	<i>K. pneumoniae</i>	NF	0.5g × 2	14	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
3	68 M	Pneumonia	Diabetic nephropathy	NF	NF	0.5g × 2	14	Unknown	Good	(-)
4	37 F	Pneumonia	(-)	NF	NT	0.5g × 2	12	Unknown	Excellent	WBC ↓
5	33 F	Pneumonia	(-)	NF	NF	0.5g × 2	7	Unknown	Good	(-)
6	66 M	Pneumonia	(-)	<i>K. pneumoniae</i>	(-)*	0.5g × 2	14	Eradicated	Excellent	(-)
7	35 F	Pneumonia	(-)	NF	NF	0.5g × 2	15	Unknown	Excellent	(-)
8	78 M	Pneumonia	Carcinoma of the esophagus	MRSA	MRSA	1.0g × 2	17	Persisted	Good	NAG ↑ β ₂ -micro- globulin ↑
9	72 M	Interstitial pneumonia	Diabetes mellitus	NF	NF	0.5g × 2	4	Unknown	Unknown	Rash
10	69 F	Pneumonia	Old tuberculosis Diabetes mellitus	NF	NF	0.5g × 2	14	Unknown	Good	(-)
11	52 F	Pneumonia	Diabetic nephropathy Anemia	NF	NF	0.5g × 2	14	Unknown	Excellent	(-)
12	66 M	Pneumonia	Diabetes mellitus Old multiple cerebral infarction	MRSA	MRSA	1.0g × 2	15	Persisted	Poor	(-)
13	48 F	Pneumonia	Chr. recurrent pancreatitis Hypothyroidism	<i>S. aureus</i>	NF	0.5g × 2	14	Eradicated	Good	(-)
14	66 M	Pneumonia	Thoracoplasty Subtotal gastrectomy	<i>S. pneumoniae</i>	NT	0.5g × 2	5	Unknown	Poor	Headache
15	66 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	NF	0.5g × 2	14	Eradicated	Excellent	(-)
16	66 F	Secondary infection of bronchial asthma	(-)	NF	NF	0.5g × 2	14	Unknown	Good	(-)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* NF: normal flora NT: not tested *: sputum (-)

症例15より*Haemophilus influenzae*が検出された。症例14については本剤投与後の喀痰の菌の検索をしていないので、本剤の細菌学的効果は不明であるが、その他の分離菌はMRSAの2例を除いて、すべて本剤投与後に消失していた(Table 3)。本剤の臨床効果は、肺炎の14例では著効4例、有効6例、やや有効1例、無効2例であり、1例は本剤投与後に間質性肺炎と判明したので、臨床効果から除外した。慢性気管支炎の1例では有効であった。全体で著効5例、有効7例、やや有効1例、無効2例であり、有効率は80%であった。

本剤の副作用は、症例9で投与翌日より発疹が頸部～上腕、腹部に軽度に出現した。薬剤を続けて投与したが、発疹は特に増強せず、投与4日後に本剤を中止すると消失している。高熱があったため本剤投与と同時に25%メチロン[®]を連日使用していたので、発疹の原因としてメチロン[®]も考えられたが、後日メチロン[®]のみ投与したが、発疹が出現しなかったため、発疹は本剤によるためと考えられた。症例14では本剤

投与翌日より頭痛が出現し、本剤投与5日後に本剤の投与を中止したところ、翌日より頭痛が消失している。本剤投与前後の臨床検査値をTable 4に示した。症例2で本剤投与後にGOT、GPTが軽度上昇したが、投与終了7日後に正常化していた。症例4で本剤投与後にWBCの軽度減少、症例8で本剤投与後にNAG、 β_2 -ミクログロブリンの上昇が認められた。これらの臨床検査値異常は本剤によるものと考えられた。

MEPMは新しい注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤である。これまでに我が国で発売あるいは開発されたIPMあるいはpanipenem/betamipronはそれぞれDHP-I阻害剤あるいは腎毒性軽減剤としてcilastatin, betamipronの配合を必要としていたが、MEPMはヒトのDHP-Iに安定なので、MEPMの単剤使用が可能となった。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムを持ち、MRSAに対してもIPMと同等の抗菌活性を示し、MRSAのPBP-2'に対してもIPMより強い結合親和性を示していた。グ

Table 2. Clinical effect of meropenem treatment

Diagnosis	Total	Clinical effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Pneumonia	14	4	6	1	2	1
Acute exacerbation of chronic bronchitis	1	1				
Secondary infection of bronchial asthma	1		1			
Total	16	5	7	1	2	1

Efficacy rate: 80.0% (12/15)

Table 3. Bacteriological effect of meropenem

Organisms	Total	Bacteriological effect				
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown
<i>S. aureus</i>	1	1				
MRSA	2			2		
<i>S. pneumoniae</i>	1					1
β - <i>Streptococcus</i>	1	1				
<i>H. influenzae</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	2	2				
Total	8	5		2		1

Efficacy rate: 71.4% (5/7) MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 4. Laboratory findings before and after administration of meropenem

No.	Age · Sex	B A	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	30 · F	B	382	12.0	35.0	3540	1.3	8.1	15	14	3.4	12.7	0.8
		A	384	11.9	36.3	6530	1.1	15.1	12	6	4.2	11.2	0.8
2	56 · F	B	379	10.9	33.0	5500	1.0	28.4	26	17	4.6	8.5	0.7
		A	402	11.4	36.2	4520	4.4	35.4	55	56	5.8	11.4	0.7
3	68 · M	B	542	17.0	51.9	22400	0	31.5	15	10	4.3	76	2.3
		A	409	12.7	37.8	10600	2	44.7	26	21	4.9	16	0.8
4	37 · F	B	409	9.5	30.8	10430	1	32.5	23	20	11.9	5.7	0.5
		A	407	10.0	32.5	2670	2	28.7	17	9	7.5	13.4	0.5
5	33 · F	B	447	13.2	39.2	5100	0	17.8	14	13	109	16	0.5
		A	450	13.1	40.5	4000	1	21.0	14	19	110	12	0.6
6	66 · M	B	282	10.3	32.2	16330	0	16.5	37	15	5.9	15.9	0.7
		A	312	11.5	35.2	4750	1	39.6	35	32	6.7	14.8	0.7
7	35 · F	B	382	11.6	35.0	3430	3	14.7	17	11	3.8	9.3	0.6
		A	378	11.4	34.8	3170	2.2	19.2	31	32	4.8	12.2	0.6
8	78 · M	B	322	10.1	30.6	7500	2	23.0	44	37	488	17	0.62
		A	379	12.3	36.2	5500	3	15.6	26	25	414	10	0.56
9	72 · M	B	395	14.1	40.4	11400	0.3	12.6	23	14	148	17	0.9
		A	343	12.2	35.4	7400	1.2	18.1	23	13	141	21	0.8
10	69 · F	B	331	10.7	34.1	8200	0	30.7	15	13	6.1	13	0.5
		A	340	10.8	35.0	3700	0	27.8	22	17	6.5	10	0.6
11	52 · F	B	339	11.5	33.6	9500	0	12.6	19	11	132	20	0.8
		A	355	11.8	35.6	4700	0	23.6	20	8	161	19	1.1
12	66 · M	B	278	8.1	24.6	15300	0	38.4	110	41	389	31	0.79
		A	299	8.5	29.1	9200	0	15.5	271	75	883	60	1.37
13	48 · F	B	336	9.8	29.5	23700	0.4	28.2	21	10	200	19	0.9
		A	344	9.8	30.0	4600	4.0	43.3	23	10	136	9	0.8
14	66 · M	B	459	14.4	45.2	21200	0	11.0	53	46	144	15	0.7
		A	454	13.8	43.3	9600	2.0	13.4	25	24	164	13	0.5
15	66 · M	B	528	15.4	49.7	8000	0	11.4	11	7	168	15	0.75
		A	443	13.0	40.5	3100	7	10.1	27	20	156	14	0.77
16	66 · F	B	410	12.6	38.7	11000	36	31.2	8	5	8.1	14	0.71
		A	389	12.1	37.1	5600	22	36.2	27	14	9.1	12	0.65

B: before A: after

ラム陰性菌に対しては *Acinetobacter calcoaceticus* を除いて IPM より抗菌力が優れていた。本剤の 0.25, 0.5, 1g の 30 分点滴静注で明瞭な用量相関が認められ、0.5g の投与で最高血中濃度は $25 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ に達し、血漿中半減期は約 1 時間で、尿中には 24 時間で 60～70% が未変化体で回収されている。また、5 日間の連続使用で体内動態の変化や蓄積性は認められないとされている。本剤の喀痰中移行も良好である。

以上のような特徴のある本剤を 16 例の呼吸器感染症に投与して治験を試み、その臨床効果、安全性について検討を加えた。これらの症例のうち基礎疾患あるいは合併症を持っているものは 10 例と割に多く、本剤投与前の分離菌として MRSA が 2 例から検出されていた。本剤による臨床効果は 80% であり、MRSA の 2 例は除菌されず、無効であった。本剤による副作用として発疹、頭痛が各々 1 例に認められたが、本剤中止後に消失している。本剤の臨床検査値に対する影響については WBC の軽度低下が 1 例で、GOT, GPT 軽度上昇が 1 例、NAG, β_2 -ミクログロブリン上昇が 1 例に認

められたが、本剤投与終了後には正常化あるいは改善した。

以上の結果より MEPM は呼吸器感染症に有用な抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, 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) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. Eur J Microbiol Infect Dis 8: 908～916, 1989
- 3) 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

CLINICAL STUDY ON MEROPENEM

Kazuo Takebe

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine.
53 Honmachi, Hirosaki 036, Japan

Takeshi Osonoi, Yasuhisa Kuroda, Miyoko Saito and Takenobu Shimada
Department of Internal Medicine, Mito kyodo Hospital

Toyokazu Tamura, Norihiko Hirota, Atsuko Tanada and Hirohito Takada
Department of Internal Medicine, Hokushuu Central Hospital

Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami and Hazime Shirato
First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of meropenem, a new carbapenem antibiotic, at a dose of 0.5～1.0 g twice a day for 4～17 days in 16 patients with respiratory tract infections, including 14 cases of pneumonia, one of acute exacerbation of chronic bronchitis and one of bronchial asthma with infection. Clinical efficacy was excellent in 5 patients, good in 7, fair in one, poor in 2 and unknown in one. The efficacy rate was 80%.

Side effects were observed in 2 patients: one with headache and the other with slight rash. Three patients showed the following abnormal laboratory findings: decreased WBC in one case, elevation of S-GOT and S-GPT in one and elevation of NAG and β_2 -microglobulin in one.