

## 呼吸器感染症に対するMeropenemの臨床的検討

庄司俊輔・工藤宏一郎・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科\*

呼吸器感染症10例を対象とし、meropenemを1日500または1000mg点滴静注し、臨床効果および安全性について検討した。投与期間は、9～15日間であり、総投与量は4.75g～14.5gであった。臨床効果は、肺炎9例は著効6例、有効3例で、慢性気管支炎1例は無効であり、有効率は90.0%と良好な結果が得られた。細菌学的効果は、起炎菌として同定された*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Haemophilus influenzae* 1例、*H. influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* の混合感染1例の3例4菌株で、*P. aeruginosa* の1例は不変であったが、それ以外の2例は菌の消失を認めた。副作用は全例認められず、臨床検査値異常については、GOTおよびGPTの一過性の上昇が2症例について認められたが、両症例とも臨床上問題となるものではなかった。

**Key words** : Meropenem, 呼吸器感染症

住友製薬株式会社で新しく開発されたカルバペネム系抗生物質であるmeropenem(MEPM)について、呼吸器感染症10例についてその有効性および安全性に関する検討をしたので報告する。

対象患者は、平成1年10月より平成2年11月までに国立病院医療センターに入院した呼吸器感染症で、本剤の投与に同意の得られた10例であり、その内訳は、肺炎9例および慢性気管支炎1例であった。性別は男性5例女性5例で、年齢は39歳から84歳までであり、70歳以上が5例とやや高齢者が多かった(Table 1)。投与方法はMEPMを1回250または500mg、1日2回(1日投与量は500または1000mg)点滴静注した。投与期間は9～15日間であり、総投与量は4.75g～14.5gであった。効果判定は細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は喀痰を検査材料として、細菌学的検査を投与前後に実施し、起炎菌の消長により消失、減少、菌交代、不変の4段階で判定し、投与前に口腔内常在菌のみしか検出されなかった症例は判定不能とした。臨床効果は臨床症状と胸部X線像、臨床検査値から総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。また安全性の検討を目的として、MEPMの投与前後の自他覚症状の観察と末梢血液像、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を実施した。

臨床効果は、肺炎9例では著効6例、有効3例であり、慢性気管支炎1例は無効であったが、全体では有効率90.0%と良好な成績が得られた(Table 2)。

MEPMの投与前の細菌検査で起炎菌として菌が検出

同定された*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Haemophilus influenzae* 1例、*H. influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* の混合感染1例の計3症例4菌株についての細菌学的効果は、*P. aeruginosa* の1例は不変であったが、*H. influenzae* 1例および*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の混合感染1例はいずれも菌消失と判定した(Table 1)。

以下、各症例についての概略を示す。

症例1:肺炎 70歳、男性

昭和61年7月より血痰あり、基礎疾患は気管支拡張症。平成2年1月悪寒出現し倦怠感著明となり、胸部X線にて左肺に陰影認め、肺炎と診断され入院。MEPM 1000mg/日を13日間投与し、胸部X線の陰影は消失治癒し、投与前に喀痰より検出された*H. influenzae* と *S. pneumoniae* も消失したため、著効と判定した。

症例2:肺炎 51歳、女性

合併症は気管支喘息。平成2年1月発熱、咳嗽、喀痰の症状を訴え入院し、胸部X線にて肺炎と診断。喀痰より*H. influenzae* が検出された。Cefmetazole 2000mg/日を2日間投与するも無効で、MEPM 1000mg/日を9日間投与し、胸部X線の陰影は消失治癒し、臨床症状の速やかな改善が見られ、菌も消失したため、著効と判定した。

症例3:肺炎 39歳、男性

平成1年9月より、気管支喘息にて受診。平成2年11月発熱、呼吸困難のため来院。胸部X線にて右下肺に陰影を認め肺炎と診断され入院した。MEPM 1000mg/日を15日間投与し、投与開始6日後

\*〒162 東京都新宿区戸山1-21-1

には、臨床症状、胸部X線、臨床検査値の速やかな改善が見られたため、著効と判定した。

症例4:肺炎 39歳、女性

平成2年8月発熱、咳嗽、喀痰の症状で当院救急室受診。胸部X線にて肺炎と診断、tosufloxacin tosilate 450mg/日を3日間投与したが症状改善なく、入院後

MEPM 500mg/日を10日間投与した。2日間で解熱、臨床症状の改善が見られたが、胸部X線の陰影が改善するも10日間で完全に消失するに至らず、有効と判定した。

症例5:肺炎 79歳、男性

昭和60年より右下葉肺炎にて入退院を繰り返し、

Table 1. Clinical summary of meropenem treatment

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			CRP (Before → After)	ESR (1h) (Before → After)	Isolated organisms (Before → After)	Effect		Side-effects
				Underlying disease or complication	Daily dose (g × time)	Duration (days)				Total dose (g)	Clinical	
1	70	M	Pneumonia	0.5 × 2	13	12	18.8→1.2	58→66	<i>S. pneumoniae</i> (++)→(-) <i>H. influenzae</i> (++)→(-)	Excellent	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
			Bronchiectasis									
2	51	F	Pneumonia	0.5 × 2	9	9	18.0→0.2	ND→64	<i>H. influenzae</i> (#+)→(-)	Excellent	Eradicated	-
			Bronchial asthma									
3	39	M	Pneumonia	0.5 × 2	15	14	19.0→0.1	41→4	Normal flora	Excellent	Unknown	-
			Bronchial asthma									
4	39	F	Pneumonia	0.25 × 2	10	4.75	3.9→0.1	67→41	Normal flora	Good	Unknown	-
			-									
5	79	M	Pneumonia	0.5 × 2	15	14.5	2.0→0.1	40→27	Normal flora	Good	Unknown	-
			Bronchiectasis Prostatic cancer									
6	41	M	Pneumonia	0.5 × 2	11	10	8.6→0.2	63→12	Normal flora	Excellent	Unknown	GOT ↑ GPT ↑
			-									
7	83	F	Pneumonia	0.25 × 2	12	5.5	3+→-	134→109	Normal flora	Excellent	Unknown	-
			Chronic rheumatism Gastric ulcer									
8	52	F	Pneumonia	0.5 × 2	11	11	5.4→0.0	83→42	Normal flora	Excellent	Unknown	-
			Old tuberculosis									
9	84	M	Pneumonia	0.5 × 2	12	12	7.0→1.2	48→39	Normal flora	Good	Unknown	-
			Pulmonary emphysema Disturbance of liver function									
10	72	F	Chronic bronchitis	0.25 × 2	11	5	-→+	3→7	<i>P. aeruginosa</i> (a few) → (a few)	Poor	Persisted	-
			ITP · PBC									

ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura PBC: primary biliary cirrhosis ND: not done

Table 2. Clinical efficacy of meropenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	9	6	3			9/9
Chronic bronchitis	1				1	0/1
Total	10	6	3		1	9/10 (90.0)

気管支拡張症も指摘される。平成2年7月右下葉の肺炎を認め入院した。Ofloxacin 600mg/日、clavulanic acid/amoxicillin 1125mg/日を8日間投与するも症状の改善が無く、MEPM 1000mg/日を15日間投与し、臨床症状、胸部X線の改善が見られたため、有効と判定した。

症例6:肺炎 41歳、男性

平成1年12月 咳嗽、喀痰が出現、発熱有り、2日程度で解熱するも倦怠感、咳嗽、喀痰が増悪して入院。胸部X線で3か所に陰影を認め肺炎と診断される。MEPM 1000mg/日を11日間投与し、臨床症状、胸部X線上での陰影が消失し、臨床検査値も改善したため、著効と判定した。

症例7:肺炎 83歳、女性

平成2年1月咳嗽、食欲不振が出現、発熱、黄色痰の喀出を認め、当科外来受診、胸部X線にて右肺に陰影を認め肺炎と診断され入院となる。MEPM 500mg/日を12日間投与し、臨床症状、胸部X線、臨床検査値の速やかな改善が認められたため著効と判定した。

症例8:肺炎 52歳、女性

平成1年12月 咳嗽、喀痰、発熱が出現、ceftoram pivoxilを投与するも改善せず、当院救急部受診後入院。胸部X線で肺炎と診断される。MEPM 1000mg/日を11日間投与し、投与5日後には、臨床症状、胸部X線上での改善、臨床検査値も速やかに改善したため、著効と判定した。

症例9:肺炎 84歳、男性

昭和56年より呼吸困難出現。昭和58年12月当院受診し肺気腫と診断され以後肺気腫急性増悪にて入退院を繰り返す。平成1年10月呼吸困難を認め肺気腫の急性増悪にて入院となり、肺炎の症状を認める。Cefotiam 4000mg/日を7日間投与するも症状の改善が無く、MEPM 1000mg/日を12日間投与し、臨床症状、臨床検査値の炎症症状の改善が見られたため、有効と判定した。

症例10:慢性気管支炎 72歳、女性

昭和54年頃より咳嗽、喀痰有り。昭和58年当院外来受診。昭和59年より喀痰から*P. aeruginosa*を持続して検出。平成1年10月呼吸困難、咳嗽、喀痰、発熱あり救急部受診し入院となる。平成1年7月より3か月弱 minocycline 100mg/日で経口投与を続けるも無効。特発性血小板減少性紫斑病、原発性胆汁性肝硬変の併発を認める。MEPM 500mg/日を11日間投与したが、投与前より検出された*P. aeruginosa*は不変であり、臨床検査値の炎症症状に改善が見られず、喀痰量の変化がないため、無効と判定した。

副作用、臨床検査値異常について、本剤を投与した10症例について検討し、副作用は全例認められず、臨床検査値異常については、GOTおよびGPTの上昇が症例1と症例6の2症例について認められた。症例1はGOT 19→77およびGPT 16→124と上昇したがその後の検査でGOT 18およびGPT 35と正常値に復帰し、症例6についてもGOT 24→48およびGPT 39→121と上昇したが退院後の検査でGOT 25、GPT 35と正常値に復帰しており、両症例とも臨床上問題となるものではなかった(Table 3)。

MEPMは1982年に住友製薬株式会社で発見された新規の注射用カルバペネム系抗生物質であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、特に黄色ブドウ球菌、緑膿菌に対しても強い抗菌力を示す。従来のカルバペネム系薬剤は、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)により分解されることから体内における抗菌活性の維持および腎毒性の低減のための薬剤の配合が必要であったが、本剤はDHP-Iに対する安定性向上に成功したため、単独で使用可能となった最初のものであり、目標とした副作用の低減も可能となった。本剤の血中濃度は、500mgを30分間で点滴静注したとき26.90 $\mu$ g/mlと高く、血中濃度半減期は1.03時間であり、喀痰中の移行も良好であり、連続使用によっても蓄積性は認められず、その54~64%が未変化体として尿中に排泄されるという特性を有する<sup>1)</sup>。そのため、呼吸器感染症に対し、十分な効果が期待できると考えられた。

このような特徴を有するMEPMを呼吸器感染症10例に使用して、臨床的、細菌学的検討を行い、著効6例、有効3例、無効1例、全体としての有効率は90.0%と極めて高かった。無効と判定された症例は、慢性気管支炎の急性増悪の症例1例のみで、入退院を繰り返し、長年にわたって継続して緑膿菌を検出している重篤な合併症を有する難治性の症例であった。また、細菌学的効果は、すべての症例に投与前の菌検索を行ったが、7症例について口腔内常在菌が検出されたにとどまり、3症例についてのみ検討した。菌が検出された*P. aeruginosa* 1株、*H. influenzae* 2株、*S. pneumoniae* 1株のうち、*P. aeruginosa*の1株は不変であったが、それ以外の3株は除菌された。本剤投与前後の臨床検査値の変動は、2例についてGOTおよびGPTの上昇を認めたが臨床上問題となるものではなく、その他、本剤投与に関連していると思われる臨床検査値異常および副作用は認められなかった。

以上のように今回検討した10症例中9例が有効以上であり、このうち5症例が前投薬として抗生物質を投

Table 3. Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bill (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	450	14.1	41.4	22600	0	16.1	19	16	108	0.7	19	1.2
	After	437	13.8	40.5	9500	0	31.0	77	124	118	0.5	17	1.2
2	Before	356	11.1	33.6	4700	1	12.7	18	18	57	0.3	15	0.8
	After	396	12.6	37.3	3000	1	45.5	33	46	72	0.3	15	0.7
3	Before	521	14.9	44.8	17300	3	36.0	30	17	232	0.6	9	0.9
	After	503	14.3	42.9	4500	5	42.0	21	14	126	0.6	11	0.9
4	Before	396	12.1	36.2	11200	3	36.2	20	6	65	0.2	15	1.0
	After*	384	11.4	35.1	7100	1	49.9	14	13	84	0.5	10	0.9
5	Before	369	12.6	38.1	6000	1	22.6	15	9	101	0.4	23	1.2
	After*	347	12.0	36.2	5600	1	19.3	16	9	99	0.7	22	1.3
6	Before	430	13.2	39.6	9000		37.1	24	39	122	0.8	9	0.9
	After*	473	14.9	42.9	7900		38.8	48	121	115	0.7	10	0.7
7	Before	310	8.8	26.9	16800	5	28.0	32	20	188	0.3	41	2.1
	After	324	8.9	28.0	4200	0	43.7	24	18	192	0.3	17	1.2
8	Before	415	12.7	37.4	6900	0	34.0	18	15	89	0.3	11	0.9
	After*	400	11.9	35.8			42.0	27	41	79	0.2	14	0.8
9	Before	382	11.9	36.1	10100	0	26.1	28	79	107	0.5	16	1.0
	After	372	11.7	34.9	4900	3	30.6	32	61	107	0.5	12	0.9
10	Before	531	15.0	46.0	6900	0	coagulation	38	34	505	1.0	7	0.6
	After*	468	13.1	42.1	12500	3	1.2	86	56	526	0.8	9	0.6

\* During treatment

与したものの無効であった症例で、7症例は重篤な基礎疾患および合併症を有する難治性の症例であった。これらのことから、MEPMは中等症～重症の感染症に第一選択剤として選択でき、安全性も高い薬剤であると思われる。

## 文 献

- 1) 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

## CLINICAL STUDY OF MEROPENEM IN RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES

Shunsuke Shoji, Koichiro Kudo and Junzaburo Kabe

Division of Respiratory Diseases, The National Medical Center Hospital

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We studied the clinical efficacy of meropenem in 10 patients with respiratory infections : 9 with pneumonia and one with chronic bronchitis . The daily dose was 500 mg or 1000 mg, with a treatment duration of 9~15 days and total dose of 4.75~14.5 g. Efficacy was excellent in 6, good in 3 and poor in 1, an overall clinical efficacy rate of 90.0%. The causative organisms, isolated from sputum of 3 cases (one strain of *Pseudomonas aeruginosa*, two strains of *Haemophilus influenzae*, one strain of *Streptococcus pneumoniae*) were all eradicated except for one strain of *P. aeruginosa* that persisted after treatment. No side effects were observed, although increased GOT and GPT were observed in two patients each.