

呼吸器感染症に対するMeropenemの臨床的検討

武田博明・河合 伸・小林宏行

杏林大学医学部第一内科*

新しいカルバペネム系抗生物質meropenem (MEPM)の呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

中等症以上の肺炎6例、気管支拡張症3例の計9例にMEPMを1回500～1000mg、1日1～2回点滴静注した。

臨床効果は、著効3例、有効5例、やや有効1例であり、有効以上の症例が多かった。

副作用としての自他覚的症状は1例にも認められなかった。また、臨床検査値の異常変動は、GOT、GPTの上昇を2例に認めたが、いずれも軽度であり、投与中あるいは投与終了後速やかに回復した。

以上により、本剤は中等症以上の呼吸器感染症に対して有用な抗生物質と考えられた。

Key words : Meropenem, 呼吸器感染症

Meropenem (MEPM)は、住友製薬にて開発されたカルバペネム系抗生物質である。本剤は既存のカルバペネム系抗生物質と異なり腎毒性が低く、また、デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に安定で、初めて単剤で使用可能となった¹⁾。MEPMは、グラム陽性菌、緑膿菌を始めとするブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌および嫌気性菌の殆どに強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である²⁾。

今回我々は、本剤の臨床的有用性について検討を行ったので以下に報告する。

対象は平成元年5月から同年12月までに杏林大学附属病院第一内科に入院し、本人の自由意志にて治験参加に同意の得られた9名の呼吸器感染症患者である。その内訳は、肺炎6例、気管支拡張症3例である。重症度は肺炎2例、気管支拡張症1例の計3例が重症であり、残りの6例は中等症であった。すなわち、中等症以上の症例を対象として本剤の臨床的検討を行った。基礎疾患として、気管支喘息、肺線維症、肺気腫、慢性呼吸不全および慢性気管支炎を有する例であった。年齢は53歳から85歳に分布し、男性5例、女性4例であった。

投与方法は本剤1回500mg(8例)または1000mg(1例)を1日2回45～60分かけて、点滴静注した。投与期間は7日から16日間であり、総投与量は7～13.5gであった。

臨床効果の判定は、原則として、本剤使用前後における臨床症状(体温、喀痰量とその性状、咳嗽、呼吸

困難等)、各種臨床検査所見(白血球数、赤沈、CRP)、胸部X線像および喀痰中の細菌検査所見により総合的に行った。また、成績の判定は投与終了後に上記症状および所見を詳細に検討し行った。

症例一覧をTable 1, 2に示す。

症例1：基礎疾患に気管支喘息を有する症例。気管支喘息にて当科外来にて経過観察中であつたが、39℃の発熱とともに咳嗽、膿粘性の喀痰が出現し、肺炎(重症)と診断され入院した。本剤投与開始翌日には解熱し、2日後喀痰量の減少(発症前への回復)、3日後呼吸困難の消失、5日後喀痰性状の改善および胸部ラ音の消失、6日後にはX線上の陰影が消失した。さらに白血球数も投与開始時の25,400から8,400/mm³へと減少、投与終了時にはCRPの正常化が観察され、著効と判定した。喀痰の細菌学的検索では有意菌は検出されなかった。

本剤投与中GOTおよびGPTがそれぞれ、3→42→26(U/l)、7→34→34(U/l)と軽度上昇した。入院時脱水状態および低酸素血症(PaO₂: 58.1)が存在したため、それらの関与が考えられるが、本剤との関連性も否定できず、関係あるかもしれないと判断した。

症例2：基礎疾患に肺線維症を有する80歳の症例で、当科外来受診中であつた。咳嗽、膿粘性の喀痰が1週間前より出現増悪化傾向がみられ外来受診、肺炎(中等症)の診断で当科入院となった。本剤投与開始3日後に脱水、チアノーゼ消失、5日後喀痰量減少、6日後呼吸困難消失した。7日後にCRPは29.2から3.1mg/

*〒181 三鷹市新川16-20-2

dlへ減少し、当初18,700/mm³だった白血球数は投与終了時(14日後)7,000/mm³に減少し、CRPも1.0mg/dlへと減少したため有効と判定した。

投与開始前の検査において、喀痰より*Klebsiella pneumoniae*が検出されたが投与開始7日後には消失していた。

症例3:72歳の気管支拡張症例。近医受診中であったが、咳嗽、喀痰増強(中等症)のため当科紹介入院となった。本剤投与前にCS976を使用一時軽快していたが、臨床症状の増悪傾向出現のため本剤に変更となった。

本剤投与3日後には喀痰性状の改善が見られ、14日後(投与終了8日後、終了後の化学療法は無し)には白血球数は減少傾向にあり、またCRPが開始時5.4から

1.0mg/dlへと改善したため、有効と判定した。喀痰からは、有意起炎菌は検出されなかった。

症例4:肺炎の症例。入院6日前より頭痛、咳嗽、喀痰が出現し増悪したため、当科入院となった。合併症としてアルコール性肝炎がある。投与開始時、発熱39.1℃、咳嗽、膿粘性痰、胸部ラ音+,白血球数17,800/mm³、CRP 29.5mg/dl、赤沈128mm/hの重症例である。投与前の喀痰細菌学的検査にて、*Staphylococcus aureus*が起炎菌として検出された。

本剤投与開始直後より解熱傾向が観察され、3日後喀痰量の減少、4日後には平熱化、咳嗽の消失および喀痰性状の改善(膿粘性→粘性)、5日後胸部ラ音の消失、さらに8日後には喀痰消失し諸症状が消失した。投与終了時(10日後)の臨床検査では、白血球数が

Table 1. Patient with respiratory infections treated with meropenem

Cases	Disease (Underlying disease)	Organism	Dose mg × times × day Total (g)	Fever	Cough	Sputum	SOB	Clinical efficacy	Side-effects	Remarks
1 68 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF ↓ NF	500 × 2 × 14 14	37.8 36.4	++ +	PM ++ M +	+ -	Excellent	-	GOT ↑ GPT ↑
2 80 M	Pneumonia (Fibroid lung)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	500 × 2 × 15 15	37.3 36.7	+ +	PM ++ M +	+ -	Good	-	
3 72 F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	500 × 2 × 7 7	36.0 36.0	+ +	PM + M +	- -	Good	-	
4 56 M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> ↓ NF	500 × 2 × 11 10.5	39.1 36.6	++ -	PM ++ -	- -	Excellent	-	
5 53 F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	500 × 2 × 8 7.5	37.4 36.2	+ +	PM ++ M +	+ +	Good	-	
6 85 M	Pneumonia	Unknown	500 × 2 × 13 12.5	38.4 36.6	++ -	PM ++ -	+ -	Excellent	-	GOT ↑ GPT ↑
7 71 M	Pneumonia (Pulmonary emphysema Chronic respiratory insufficiency)	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	500 × 2 × 16 16	37.2 36.6	+ +	PM ++ M +	+ +	Good	-	
8 53 F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	500 × 2 × 14 13.5	37.8 37.6	++ +	PM # M +	++ +	Fair	-	
9 45 F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	1000 × 1 × 11 11	38.4 36.4		P # PM +		Good	-	

NF: normal flora

7,000/mm³, CRPが1.0mg/dl, 赤沈が95mm/hであった。また, 喀痰中の*S. aureus*は6日後には消失していた。以上より, 臨床効果は著効と判定した。

症例5: 気管支拡張症(中等症)例。8年前より気管支拡張症の診断にて当科外来受診中であったが4週間前より咳嗽悪化がみられ入院。他剤投与により一時改善するも再増悪傾向を認め, 本剤の使用となった。本剤投与により, 3日後に解熱, 5日後喀痰性状・量の改善, 7日後の投与終了時の喀痰検索で起炎菌と考えられた緑膿菌の消失が得られ, 白血球数の正常化(11,900→6,400/mm³), CRPの著明な改善(18.0→0.8mg/dl)が観察され, 有効と判定した。

症例6: 肺炎(中等症)例。合併症に貧血を有し, 年齢は85歳と高齢である。咳嗽, 呼吸困難, 喀痰出現により, 近医受診, 投薬されるも改善せず, 胸部X線写真にて肺炎と診断され当科入院となった。

本剤投与2日後には解熱し, その後, 咳嗽および喀痰量減少(3日後), 呼吸困難の消失(4日後), 胸部ラ音消失(6日後), 咳嗽消失, 白血球数の正常化(17,800→4,400/mm³), CRPの改善(19.1→1.6mg/dl)(7日後), さらに喀痰の消失(10日後)が認められた。投与終了時(12日後)には, CRPも0.2mg/dlと完全に正常化しており著効とした。

本症例では臨床検査値異常としてGOTおよびGPTがそれぞれ, 22→55→29(U/l), 16→88→46(U/l)と一過性に上昇したが, これらの変動は軽微でありまた, 投与終了後回復または回復傾向を示した。しかし, 本剤投与以外に上記変動を説明しうる事項がなく, 因果関係は多分関係ありとした。

症例7: 肺気腫を基礎疾患とし慢性呼吸不全状態を有する例に発症した肺炎(中等症)例。肺気腫・慢性呼吸不全にて入院しリハビリ中であった。本剤投与1週間前より微熱出現, 胸部X線左上下葉に浸潤性陰影を認め本剤投与を開始した。投与前の喀痰より, *Haemophilus influenzae*が検出され起炎菌と考えられた。本剤投与の4日後喀痰量の減少, 6日後*H. influenzae*の消失, 9日後喀痰性状の改善が見られ, また, 14日後にはCRPも投与前の4.2から0.5mg/dlに改善しており, 有効と判定した。

症例8: 感染性増悪をくり返している気管支拡張症例。3週間前より感染増悪により入院, 各種抗生剤の投与がなされたが満足すべき改善が見られなかったため, 本剤を投与した。投与前の臨床症状として咳嗽, 多量の膿性痰, 呼吸困難, 胸部ラ音, 白血球数19,100/mm³, CRP 9.2mg/dlであった重症例である。

投与開始3日後解熱が得られた。また, 喀痰の性

Table 2. Laboratory test results

Cases		WBC (/mm ³)	ESR (mm/1 h)	CRP (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	LDH (U/L)	ALP (IU)
1	B	25400	141	31	3	7	316	—
	A	4500	91	0.7	26	34	—	—
2	B	18700	89	29.2	14	6	340	—
	A	7000	138	1.0	17	6	436	218
3	B	11100	82	5.4	14	12	255	—
	A	9600	62	1.0	9	7	271	—
4	B	17800	128	29.5	44	122	424	214
	A	7600	95	1.0	22	78	279	157
5	B	11900	73	18.0	44	31	411	199
	A	6400	66	0.8	20	14	307	—
6	B	17800	58	19.1	22	16	426	121
	A	4400	—	0.2	55	88	305	—
7	B	9900	—	4.2	24	36	276	197
	A	12700	—	0.5	23	23	288	163
8	B	19100	126	9.2	25	40	596	210
	A	11600	—	8.8	22	20	443	255
9	B	11700	105	12.1	89	73	398	268
	A	8500	64	0.9	30	27	303	250

B: before A: after

状・量共にやや改善，6日後には喀痰量が更に減少し，白血球数の減少(8,800/mm³)，CRPも減少(2.6mg/dl)が認められた。しかし，起炎菌である緑膿菌は消失せず，投与11日後に再び発熱が出現，CRPの上昇も見られており，起炎菌と考えられた緑膿菌も不変であったため，やや有効と判定した。

症例9：慢性気管支炎を基礎疾患に有する肺炎(中等症)例。外来にて経過観察中であつたが，急性増悪を示し，本剤投与となった。本剤投与により，解熱(4日後に平熱化)，喀痰量の漸次減少，喀痰性状の改善(膿性→膿粘性，8日後)，白血球数の減少(11,700→8,500/mm³)およびCRPの減少(12.1→0.9mg/dl：10日後)，喀痰より分離された緑膿菌の消失が観察された。以上より，有効と判定した。

以上をまとめると，臨床効果は9例中著効3例，有効5例，やや有効1例で有効率88.9%と良好な結果が得られた。また，起炎菌を分離しえた症例は，9例中7例で，菌種は*S. aureus* 1株，*H. influenzae* 1株，*K. pneumoniae* 1株および緑膿菌4株の計7株であつたがそれら起炎菌は本剤使用により緑膿菌の1例を除き消失

し，その臨床効果は著効1例有効5例であつた。

副作用としての自覚的症狀は1例も認められず，臨床検査値の異常変動は2例にGOT，GPTの上昇が認められた。しかし，これら変動は軽微であり，また，投与中あるいは投与終了後正常化しており，本剤の安全性にとって大きな問題になるものではないと考えられた。

以上の結果を勘案すれば，特に今回の分離菌のうち4株が緑膿菌であつたことを考え合わせると，本剤は中等症以上の呼吸器感染症に対して，第一選択剤として十分期待のできる薬剤であると考えられる。

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
- 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

MEROPENEM IN RESPIRATORY INFECTIONS

Hiroaki Takeda, Shin Kawai and Hiroyuki Kobayashi

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

We have carried out a clinical evaluation of the effectiveness of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, for respiratory infections.

Nine patients, 6 with pneumonia and 3 with bronchiectasis, were treated with 500 mg or 1000 mg of MEPM given once or twice a day intravenously.

The clinical response was excellent in 3 cases, good in 5 and fair in 1, and the efficacy rate (above good response) was 88.9%.

No patients showed any subjective or objective side effects. GOT and GPT levels increased slightly in two patients during treatment but returned to normal during or after the termination of treatment.

From the above results, we conclude that MEPM is a useful option for the treatment of mild to severe respiratory infections.