

Meropenemの高齢者における臨床的検討

足立 暁・松浦 徹
鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科*

Meropenemを高年齢感染症13例(肺炎4例, 肺化膿症1例, 下気道感染症6例, 尿路感染症1例, 敗血症1例)に使用し, その臨床効果と副作用を検討した。その結果, 著効1例, 有効11例, やや有効1例で有効率は92%であった。細菌学的には83.3%の菌消失率を得た。副作用はなく, 臨床検査値異常は6例に認め, その内訳はGOT, GPT, γ -GTP, ALP, LAP上昇1例, GOT, GPT上昇, 好酸球増加1例, GOT, GPT上昇1例, γ -GTP上昇1例, 血小板減少1例, 血清K上昇1例であったが, いずれも投与中止により軽快した。以上より, 本剤の高年齢感染症における有用性が示唆された。

Key words: Meropenem, 高齢者, 感染症, 臨床的検討

新しいカルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)を高年齢感染症に使用し, その有効性および安全性について検討した。

対象は, 1989年5月から1990年10月までに当科に入院した66歳から95歳までの治験参加の同意が得られた高齢者13例(平均年齢82歳, 男性9例, 女性4例)である。患者の体重は25kgから62kg, 平均41.5kgであった。疾患の内訳は, 肺炎4例, 肺化膿症1例, 下気道感染症6例, 尿路感染症1例, 敗血症1例であり, 重症度は軽症2例, 中等症11例であった。基礎疾患は全例に認め, 疾患別では脳血管障害後遺症, 陳旧性肺結核, 心不全, 後縦韌帯骨化症などがみられた(Table 1)。

本剤の投与は皮内反応陰性を確認した後, 感染症の重症度と年齢, 体重に応じて125mg~250mgを1日2回, 生理食塩水100mlあるいはブドウ糖液200mlに溶解し, 約60分間で点滴静注した。投与日数は7~10日(平均7.9日)で, 総投与量は1750mg~4750mg(平均2913mg)であった。また本剤投与中は他の抗生物質の併用は行わなかった。

臨床効果の判定は, 下記の判定基準に従った。

著効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し, 1週間以内にCRPを含めた炎症所見が消失したもの。

有効: 1週間以内に解熱したが, CRPを含めた炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが, 1週間後も完全に37℃以下にならず, CRPを含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 解熱傾向はなく, 薬剤投与を持続しても発熱, その他の所見になんらの改善がえられなかったもの。

その結果, 疾患別の臨床効果は, 肺炎4例では, 有効3例, やや有効1例, 下気道感染症6例では著効1例, 有効5例, 肺化膿症, 尿路感染症, 敗血症の各々1例は, いずれも有効であった。

以上, 高齢者の感染症13例におけるMEPMの治療成績は, 著効1例, 有効11例, やや有効1例で, 有効率92%であった(Table 1)。

本剤投与前に(+)以上分離された12株について細菌学的効果を検討した。全体では, 消失6株, 減少1株, 不変1株, 菌交代4株で, 細菌学的消失率は83.3%であった。菌種別では*Streptococcus pneumoniae*は2株共に消失, *Staphylococcus aureus* 1株は減少, *Escherichia coli* 1株は消失, *Haemophilus influenzae* 4株中1株は消失, 3株は菌交代, *Serratia marcescens* 1株は消失, *Pseudomonas aeruginosa* 3株中1株は消失, 1株は菌交代, 1株は不変であった(Table 2)。これら12株のうち11株の本剤のMICを測定した。*P. aeruginosa* 1株を除く他の10株のMICは, すべて0.39 μ g/ml以下であった(Table 3)。

本剤投与後に出現した菌は, *Xanthomonas maltophilia* 1株, *P. aeruginosa* 2株, *Candida albicans* 1株, *S. aureus* 1株であった。

臨床的な副作用はみられなかった。臨床検査値異常変動は, 6例にみられた。その内訳は, GOTおよびGPT上昇, 好酸球増加(症例1), 血小板減少(症例4), 血清K上昇(症例7), γ -GTP上昇(症例9), GOTおよ

*〒465 名古屋市名東区勢子坊2-1501

Table 1. Clinical results of meropenem treatment

Case no.	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism*	Daily dose (mg × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	79	M	41	Pneumonia	Old lung tuberculosis	<u><i>S. pneumoniae</i> (+)</u> Normal flora	125 × 2 ↓ 250 × 2	d.i.	7	Good	(-)
2	95	M	45	Pneumonia	Diabetes mellitus Old lung tuberculosis	<u><i>H. influenzae</i> (##)</u> <u><i>X. maltophilia</i> (+)</u>	250 × 2	d.i.	8	Good	(-)
3	84	F	50	Pneumonia	Heart failure	<u><i>H. influenzae</i> (+)</u> <u><i>P. aeruginosa</i> (a few)</u>	250 × 2	d.i.	10	Good	(-)
4	86	M	62	Pneumonia	Heart failure Old lung tuberculosis Fracture of femur Anemia	(-) <u><i>C. albicans</i> (+)</u>	250 × 2	d.i.	9	Fair	(-)
5	78	M	25	RTI	Cerebral vascular disease	<u><i>P. aeruginosa</i> (+)</u> <u><i>S. aureus</i> (+)</u>	125 × 2	d.i.	7	Good	(-)
6	85	M	34	RTI	Cerebral vascular disease	<u><i>H. influenzae</i> (##)</u> <u><i>P. aeruginosa</i> (+)</u>	125 × 2 ↓ 250 × 2	d.i.	8	Good	(-)
7	84	F	34	RTI	Fracture of femur	<u><i>H. influenzae</i> (+)</u> (-)	125 × 2	d.i.	8	Good	(-)
8	80	F	28	RTI	Cerebral vascular disease	Normal flora Not tested	125 × 2	d.i.	8	Good	(-)
9	82	M	37	RTI	Ossification of the posterior longitudinal ligament	<u><i>S. pneumoniae</i> (##)</u> Normal flora	125 × 2	d.i.	8	Good	(-)
10	82	M	38	RTI	Ossification of the posterior longitudinal ligament	<u><i>S. aureus</i> (+)</u> <u><i>S. aureus</i> (a few)</u>	125 × 2	d.i.	8	Excellent	(-)
11	78	M	38	Pulmonary suppuration	Cerebral vascular disease Anemia	<u><i>P. aeruginosa</i> (+)</u> <u><i>P. aeruginosa</i> (+)</u>	250 × 2	d.i.	8	Good	(-)
12	66	F	54	UTI	Human adult T-cell leukemia	<u><i>S. marcescens</i> (##)</u> <u><i>P. aeruginosa</i> ((##))</u> (-)	250 × 2	d.i.	7	Good	(-)
13	81	M	54	Sepsis	Arteriosclerosis obliterans	<u><i>E. coli</i> (##)</u> (-)	250 × 2	d.i.	7	Good	(-)

RTI: respiratory tract infection, UTI: urinary tract infection, *Before treatment
After treatment

Table 2. Bacteriological response to meropenem

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			
<i>S. aureus</i>	1		1		
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	4	1			3
<i>S. marcescens</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	3	1		1	1
Total	12	6	1	1	4

びGPT上昇(症例11), GOT, GPT, γ -GTP, ALPおよびLAPの上昇(症例13)であったが, いずれも本剤投与中止後, 無処置で軽快した(Table 4)。

MEPMは住友製薬株式会社にて開発された注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤で, methicillin-resistant-

S. aureus(以下MRSA)を除くグラム陽性球菌, *P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する。また β -ラクタマーゼに対して安定である¹⁾。

肺炎は高齢者の死因の上位を占める重要な疾患の一

Table 3. MICs of meropenem against clinical isolates (10^6 cells/ml)

Organism	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	≥ 50
<i>S. pneumoniae</i>	2											
<i>S. aureus</i>					1							
<i>H. influenzae</i>		2	2									
<i>E. coli</i>		1										
<i>S. marcescens</i>			1									
<i>P. aeruginosa</i>				1					1			
Total	2	3	3	1	1				1			

Table 4. Laboratory findings before and after meropenem therapy

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	368	11.6	4500	2	24.6	21	7	12.1	20.1	0.8
	A	328	10.3	3200	15	24.3	56	39	10.5	11.9	0.9
2	B	303	10.5	3900	0	9.5	28	17	11.1	13.9	1.1
	A	272	9.4	3800	6	11.9	15	12	8.1	10.3	1.0
3	B	400	12.3	13600	0	23.8	26	16	9.6	16.7	1.1
	A	391	12.0	5000	3	40.0	17	8	10.6	13.1	0.9
4	B	326	10.6	3800	0	10.4	17	10	10.2	25.6	1.3
	A	287	9.1	6000	2	5.6	22	12	9.5	13.8	1.1
5	B	370	9.3	8400	1	34.5	15	12	8.6	27.3	1.2
	A	416	10.3	8600	1	40.9	20	14	12.7	23.1	1.1
6	B	362	8.7	14700	0	24.3	21	7	6.4	30.5	1.3
	A	355	8.3	5300	1	33.2	23	19	6.7	17.6	0.7
7	B	380	10.9	14100	1	30.2	22	9	9.4	9.7	1.0
	A	411	11.6	6000	0	40.4	23	11	8.2	12.1	0.9
8	B	428	12.5	17600	0	39.4	21	16	21.9	10.1	0.7
	A	369	10.8	4900	0	32.4	28	22	17.9	9.5	0.7
9	B	481	13.9	22500	0	29.8	14	13	9.2	36.0	3.5
	A	391	11.1	6600	4	27.3	21	34	7.6	11.9	1.0
10	B	385	11.3	10700	0	21.5	24	15	11.3	20.4	1.3
	A	366	10.5	4700	6	31.3	26	32	10.6	13.1	1.0
11	B	321	9.0	7000	1	26.8	72	75	13.6	12.5	0.7
	A	322	8.9	7200	2	38.7	153	139	16.8	11.7	0.8
12	B	308	9.6	7800	5	33.1	18	21	9.1	30.9	1.5
	A	286	8.8	4500	9	38.9	11	14	8.4	17.7	1.1
13	B	443	13.7	10000	0	20.3	64	6	10.2	19.0	1.3
	A	411	12.5	9300	1	23.1	157	99	17.8	16.3	1.2

B: before A: after

つであり²⁾、治療において適切な抗生剤の選択、使用方法が重要である。高齢者の肺炎においても起炎菌としては肺炎球菌が最も重要であり、重篤な基礎疾患を持つ入院中の患者に発症する院内肺炎においては、黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の検出頻度が増加する³⁾。一方、尿路感染症では複雑性尿路感染症が多く、原因菌としては、*E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*などのグラム陰性桿菌が多い⁴⁾。これらの実態を考慮すると、MEPMはMRSAを除けば、高齢者の呼吸器感染症および尿路感染症の起炎菌に対し、優れた抗菌力を発揮すると推察される。

今回、私どもが対象とした13例は、既に述べた如く脳血管障害後遺症をはじめとする種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきり状態であり、compromised hostと考えられた。重症度は全例が中等症以下であったが、この様な背景の症例において有効率92%がえられたことは評価しうる成績であり、本剤のグラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対する強力な抗菌力を反映したものと考えられる。しかし、*P. aeruginosa*に対して臨床的に有効であったが、細菌学的に不変1株、投与後出現2株を認めたことは、今後、投与量の問題を含め、さらに検討を要するものと考えられる。

臨床的な副作用は認めなかったが、本剤投与によると考えられる検査値異常は6例に出現し、その内容はGOT上昇、GPT上昇、 γ -GTP上昇、LAP上昇、好酸球増加、血小板減少などであった。いずれも重篤なものではなく、本剤投与中止後、無処置で軽快したが、今後、高齢者に対しては、さらに詳細な1日投与量、投与期間の検討が必要と考えられる。

以上の結果より、MEPMは基礎疾患を有する高齢者感染症に対しても、有用な抗生物質であると思われた。

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) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 足立 暁, 山本和英, 白井智之: 高齢者肺炎の臨床病理学的研究. 日胸疾会誌 24: 1078~1082, 1986
- 3) 鈴木幹三, 松浦 徹, 足立 暁, 山本俊幸: 抗菌薬の選択と使用の実際・高齢者感染症. Medical practice 8: 583~586, 1991
- 4) 山本俊幸, 鈴木幹三: 宿主要因と化学療法, 老人. 化学療法の領域 2: 44~49, 1986

CLINICAL STUDIES OF MEROPENEM IN ELDERLY PATIENTS WITH INFECTION

Satoru Adachi, Toru Matsuura,
Kanzo Suzuki and Toshiyuki Yamamoto
Department of Internal Medicine,
Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital,
2-1501 Sekobo, Meito-ku,
Nagoya 465, Japan

Meropenem (MEPM), a new injectable carbapenem antibiotic, was evaluated for its clinical and adverse effects in 13 elderly patients with infections: pneumonia 4, pulmonary suppuration 1, lower respiratory tract infection 6, urinary tract infection 1 and sepsis 1.

Clinical efficacy was excellent in 1, good in 11 and fair in 1, the overall efficacy rate being 92.3%.

Bacteriologically, the overall eradication rate was 83.3%. No side effects were observed. As abnormal laboratory findings, increased eosinophils, decreased platelets and abnormal liver function values were noted but all the episodes improved after completion or discontinuation of treatment. MEPM was thought to be a useful antibiotic for elderly patients with infection.