

Meropenemに関する臨床的検討

川西正泰・松島敏春・富澤貞夫・寒川昌信
木村 丹・原 宏紀・小橋吉博・矢野達俊
中村淳一・田辺 潤・田野吉彦・安達倫文
川崎医科大学附属川崎病院内科(Ⅱ)*

新規注射用カルバペネム系β-ラクタム剤meropenem(MEPM)を呼吸器感染症を主とする内科領域感染症20例に使用し、その有効性を検討した。MEPM1日0.5g~2gを点滴静注で3~16日間投与した。結核性胸膜炎1例を除く19例において、著効1例、有効14例、やや有効1例、無効3例で有効率は78.9%であった。

副作用は特に認められず、臨床検査値の異常変動は11例に認められ、好酸球の上昇、好中球の減少、S-GOT、S-GPT、ALP、BUN、NAG、K等の上昇が認められた。これらの変動は軽度であり、投与終了により回復した。

Key words: Meropenem, 呼吸器感染症

Meropenem(MEPM)は住友製薬(株)において開発された新しい注射用カルバペネム系β-ラクタム剤であり、1位にmethyl基が導入され、また2位はdimethyl-carbamoyl pyrrolidinで修飾され、腎のデヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に安定となり、単剤で臨床応用可能となっている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幅広い抗菌活性を有し、特に、MRSAに対しては、imipenem(IPM)と同等の抗菌活性を示し、緑膿菌に対してはIPMやceftazidime(CAZ)に優る抗菌活性を示している²⁾。また、その抗菌作用は殺菌的であり、各種β-ラクタマーゼに安定であることが知られている³⁾。

今回われわれは、細菌性肺炎を主とする呼吸器感染症19例と尿路感染症1例に対しMEPMを使用し、その有効性と安全性を検討した。

対象とした症例は、平成元年4月から平成2年4月までの13ヵ月間に本科に入院し、MEPM投与に先立ち患者あるいは代理人から同意の得られた細菌性肺炎14例、慢性気道感染症2例、膿胸1例、肺化膿症1例、胸膜炎1例、腎盂腎炎1例の計20例であった。このうち胸膜炎は結核性であることが判明したため、臨床効果判定から除外した。年齢は16歳から79歳まで、平均58.3歳で、男性14例、女性6例であった。

MEPMの投与は、1回0.25~1gを100mlの生理食塩液に溶解し、30~60分間かけて点滴静注した。投与期間は3~16日で、平均11.4日、投与量は2~31gで、平均10.9gであった。

臨床効果の判定は、われわれが行って来た内科領域感染症における臨床効果判定基準⁴⁾に従って著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に評価した。安全性の評価については、副作用、臨床検査値の異常変動を注意深く観察・検討し、臨床検査値の異常変動は、小委員会の基準⁵⁾に従った。

MEPMの臨床成績のまとめをTable 1に示した。

結核性の胸膜炎で判定不能とした1例(症例19)を除く19例のうち、肺炎14例に対する効果は、有効12例、無効2例で有効以上の有効率は85.7%と極めて良好な成績であった。慢性気道感染症の2例は有効、膿胸1例はやや有効、肺化膿症1例は無効であった。また急性腎盂腎炎の1例は著効であった。全体としては、著効1例、有効14例、やや有効1例、無効3例で、有効率は78.9%であった。

個々の症例について簡単に述べる。症例1は39℃台の発熱が持続するため当科を受診し、胸膜炎と診断された。MEPM0.5gを1日2回、14日間投与したところ、投与5日目には解熱し、胸部X線所見も軽快し、症状、炎症所見も軽快消失したため有効とした。症例2は腰椎圧迫骨折のためボルタレン坐薬[®]を使用しており発熱が明らかなでなかった肺炎の症例である。MEPM0.5gを1日2回、5日間使用したが、症状に変化なく無効とした。原因菌としては*Streptococcus pneumoniae*が分離されており、5日後には*Acinetobacter calcoaceticus*、*Pseudomonas* sp.へと菌交代を認めた。症例3は喀痰から常在菌しか検出できなかったが、39℃台の発熱と咳嗽、喀痰、X線所見から肺炎と診

*〒700 岡山市中山下2-1-80

Table 1-1. Patients with respiratory tract infection treated with meropenem

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side-effects	Remarks
				Underlying disease	Daily dose (g × times)	Duration (day)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
1	M.S.	49	M	Pleuropneumonia	0.5 × 2	14	13.5	ND ↓ ND	Good	Unknown	—	GPT ↑ BUN ↑ K ↑
				—								
2	T.S.	76	M	Pneumonia	0.5 × 2	5	4	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>A. calcoaceticus</i> <i>Pseudomonas</i> spp.	Poor	Replaced	—	GOT ↑
				Cerebral bleeding								
3	K.O.	72	M	Pneumonia	0.5 × 2	16	15	NF ↓ ND	Good	Unknown	—	GOT ↑
				—								
4	T.I.	76	F	Pneumonia	0.5 × 2	14	13.5	<i>K. pneumoniae</i> ↓ —	Good	Eradicated	—	—
				Lung cancer								
5	T.M.	75	M	Pneumonia	0.5 × 2	3	2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Poor	Eradicated	—	—
				Pulmonary emphysema								
6	S.K.	71	F	Pneumonia	0.5 × 2	13	12	<i>H. influenzae</i> ↓ —	Good	Eradicated	—	—
				—								
7	T.A.	67	F	Pneumonia	0.5 × 2	13	12.5	NF ↓ —	Good	Unknown	—	GOT ↑ WBC ↓ Neutro ↓
				—								
8	M.K.	34	M	Pneumonia	0.5 × 2	12	12	NF ↓ ND	Good	Unknown	—	GPT ↑
				Cerebral palsy								
9	M.H.	76	M	Pneumonia	0.5 × 2	10	10	<i>K. pneumoniae</i> ↓ —	Good	Eradicated	—	NAG ↓ β ₂ -microglobulin ↑
				Cerebral infarction Chronic renal failure								
10	M.M.	64	M	Pneumonia	1 × 2	16	31	—	Good	Unknown	—	—
				Lung cancer								
11	T.K.	32	M	Pneumonia	0.5 × 2	14	13.5	NF ↓ NF	Good	Unknown	—	Eosino ↑
				Asthma								
12	S.S.	56	M	Pneumonia	0.25 × 2	15	7	NF ↓ NF	Good	Unknown	—	—
				Bronchiectasis								
13	K.K.	76	M	Pneumonia	0.5 × 2	15	14	<i>S. aureus</i> ↓ <i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i>	Good	Replaced	—	—
				Lung cancer								
14	A.E.	47	M	Pleuropneumonia	0.25 × 2	15	7	NF ↓ NF	Good	Unknown	—	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑
				Liver function disturbance								
15	T.K.	47	M	Respiratory infection	0.5 × 2	5	5	<i>S. aureus</i> ↓ —	Good	Eradicated	—	—
				Lung cancer								

ND: not done NF: normal flora

Table 1-2. Patients with respiratory tract infection treated with meropenem

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side-effects	Remarks
				Underlying disease	Daily dose (g × times)	Duration (day)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
16	A.Y.	57	F	Bronchiectasis	0.5 × 2	14	13.5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	—	NAG ↑
				Chronic bronchitis Cardiac failure								
17	K.K.	56	M	Pyothorax	0.5 × 2	9	9	— ↓ —	Fair	Unknown	—	ALP ↑
				Chronic bronchitis								γ-GTP ↑
18	Y.N.	40	F	Lung abscess	0.5 × 2	8	7	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—	—
				Healed pulmonary tuberculosis								
19	T.K.	79	M	Pleurisy	0.5 × 2	8	8	ND ↓ ND	Unknown	Unknown	—	GOT ↑
				Healed pulmonary tuberculosis								GPT ↑
20	T.K.	16	F	Acute pyelonephritis	0.5 × 2	9	9	<i>E. coli</i> ↓ —	Excellent	Eradicated	—	—
				—								

ND: not done

断。MEPM0.5gを1日2回、16日間使用した。7日後には解熱し、WBC 11,400→6,500/mm³、CRP ≥11.0→4.39mg/dl、その他の臨床症状の改善を認めたため有効とした。症例4は*Klebsiella pneumoniae*による肺炎で38℃台の発熱があり、MEPM0.5gを1日2回、14日間使用した。5日目には解熱し、臨床症状、X線所見、炎症所見が改善し有効とした。症例5は*S. pneumoniae*による肺炎で、MEPM0.5gを1日2回、3日間で4回使用した。呼吸困難等の臨床症状およびX線所見の改善なく、WBC 13,100→21,900/mm³であったため無効とし、MEPM投与を中止。その後erythromycin+CAZに変更し、改善を認めた。症例6は*Haemophilus influenzae*を喀痰から分離し、38℃台の発熱と浸潤影をもつ肺炎の症例で、MEPM0.5gを1日2回、13日間使用した。5日目には解熱し、X線所見、臨床症状の改善を認め、有効とした。症例7は原因菌は不明であるものの、咳嗽、膿性痰、発熱、浸潤影から肺炎と診断し、MEPM0.5gを1日2回、13日間使用した。8日目には臨床症状消失し、X線所見改善、CRPも7.21→0.62mg/dlと正常化し、有効とした。症例8は38.5℃の発熱があり、X線所見から肺炎と診断。MEPM0.5gを1日2回、12日間使用した。X線所見の改善、WBC 11,800→6,600/mm³、CRP8.0→≤0.1mg/dlと改善を認め、有効とした。症例9は高熱、X線所見、症状から*K. pneumoniae*による肺炎と診断し、MEPM0.5gを1

日2回、10日間使用した。すみやかな解熱、臨床症状およびWBCは著明に改善し著効と考えられたが、X線所見で陰影が残存し、CRPは陰性にはいならず、有効とするにとどめた。症例10は突然の38℃台の発熱とX線所見から肺炎と診断し、MEPM1gを1日2回、16日間使用した。3日目には解熱し、WBC、CRP、X線所見の改善を認め有効とした。症例11は39℃の発熱とX線所見から肺炎と診断し、MEPM0.5gを1日2回、14日間使用した。4日目には解熱し、WBC、CRP、X線所見の改善を認め有効とした。症例12は38℃台の発熱、膿性痰、X線所見から肺炎と診断し、MEPM0.25gを1日2回、15日間使用した。X線所見の改善は不十分であったが、12日目に解熱し、WBC、CRPが正常化、喀痰も膿性から粘性となり量も減少したため、有効とした。症例13は発熱、呼吸困難を認め、X線所見もあることから肺炎と診断した。喀痰から*Staphylococcus aureus*が分離され、MEPM0.5gを1日2回、15日間使用したところ、症状および炎症所見の改善を認め、有効とした。なお、*S. aureus*は消失したが、*Candida tropicalis*、*Candida albicans*に菌交代した。症例14は38℃台の発熱とX線所見から肺炎と診断し、MEPM0.25gを1日2回、15日間使用した。10日目から解熱し、臨床症状、X線所見の改善を認め、有効とした。症例15は肺癌に伴う二次感染で、発熱、咳嗽、呼吸困難を認め、喀痰から*S. aureus*が分離されていた。

Table 2. Laboratory findings of patients treated with meropenem

No.	Age (y) Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	NAG	β_2 - micro- globulin
1	49 B	362	11.6	36.9	16700	0	85	21.1	26	26→51	234	17→23	0.6	18.9	>3000
	M A	421	13.7	41.7	4200	1	35	47.7	22	30	227	17	0.7	19.4	379
2	76 B	324	11.5	35.1	6400	0	82	14.9	31	14	204	21	0.6	—	—
	M A	348	12.3	37.4	8300	0	78	32.9	47	24	223	17	0.8	—	166
3	72 B	382	12.9	40.7	11400	0	93	36.4	22→37	14	284	19	0.8	52.4	>3000
	M A	408	13.5	42.0	5500	0	88	51.2	25	26	201	16	0.7	5.5	33
4	76 B	368	11.0	34.5	9000	8	65	19.9	11	6	145	9	0.7	13.9	785
	F A	400	12.1	37.1	7100	6	63	39.5	28	17	194	14	0.6	11.8	410
5	75 B	494	15.5	48.4	13100	0	89	17.8	67	34	149	39	1.4	34.4	—
	M A	415	13.0	40.4	21900	0	94	19.7	27	24	171	16	0.5	—	—
6	71 B	477	14.7	45.5	12200	1	80	20.0	19	13	81	35	1.8	8.7	830
	F A	378	12.8	35.7	7200	2	42	28.3	24	19	69	21	0.7	7.9	70
7	67 B	318	11.7	34.5	3400	2	58	25.9	18→42	12	166	13	0.7	7.3	195
	F A	322	11.5	34.2	2700	1	35	30.3	35	30	231	18	0.8	1.8	158
8	34 B	408	12.8	39.8	11800	0	83	17.9	13	12→38	148	15	0.9	4.0	30
	M A	371	10.8	33.1	7100	2	62	39.1	23	11	261	23	1.9	19.3	3000
9	76 B	416	14.1	41.5	15800	0	86	39.6	19	10	229	47	2.2	8.9	2115
	M A	371	10.8	33.1	7100	2	62	39.1	23	11	261	23	1.9	19.3	3000
10	64 B	406	15.1	43.5	30200	0	92	9.0	15	18	162	25	0.8	13.2	>3000
	M A	392	14.7	42.5	9900	0	78	19.9	15	17	232	23	0.6	—	—
11	32 B	492	17.3	48.5	9900	0	82	35.1	43	28	243	16	1.0	12.9	1110
	M A	466	16.2	45.7	9200	12	46	52.9	53	69	244	7	0.6	—	78
12	56 B	496	13.9	40.4	16000	2	71	38.4	26	9	247	12	0.7	45.7	1600
	M A	535	14.8	42.6	7600	1	62	27.0	44	20	265	15	0.6	55.6	2058
13	76 B	403	13.0	38.0	10900	0	87	28.1	47	27	290	15	0.6	51.3	848
	M A	374	11.6	35.2	4200	2	71	36.0	43	22	229	15	0.5	16.4	123
14	47 B	428	15.7	45.4	12700	0	69	25.9	26	23	260	10	0.6	17.7	920
	M A	408	14.7	41.7	7200	6	35	81.7	50	62	369	13	0.7	—	—
15	47 B	358	12.7	38.9	3400	0	65	6.9	17	20	121	21	0.6	—	—
	M A	283	10.4	30.5	2400	1	86	6.4	—	—	—	—	—	—	—
16	57 B	518	14.0	45.0	9200	0	79	23.9	23	26	154	15	0.6	5.4→22.9	68→228
	F A	574	14.8	49.6	6400	3	51	24.1	20	16	146	19	0.4	7.6	125
17	56 B	341	7.8	28.3	6400	—	—	—	59	25	395→1145	15	0.5	50.3	245
	M A	328	7.9	26.4	7200	1	68	43.8	32	18	711→284	15	0.7	22.3	48
18	40 B	363	11.1	33.6	4900	3	64	21.6	13	8	148	8	0.5	0.6	20
	F A	354	11.0	32.2	4800	3	65	30.3	12	5	146	4	0.6	—	—
19	79 B	396	12.9	40.8	6000	5	83	20.6	48	23	375	9	0.4	—	2410
	M A	334	10.6	33.7	6700	9	63	35.2	91	37	306	11	0.3	—	3000
20	16 B	402	12.6	37.8	16500	0	89	12.0	21	17	109	20	1.0	9.0	≥ 3000
	F A	394	12.3	37.3	6600	5	50	36.2	17	14	100	9	0.6	2.6	73

B: before A: after

MEPM0.5gを1日2回、5日間使用したところ、3日目には解熱し、その他の症状も軽快、消失し、*S. aureus*も消失し、有効とした。症例16は気管支拡張症に伴う二次感染で、咳嗽、膿性痰、呼吸困難を認め、喀痰から*Pseudomonas aeruginosa*が分離された。MEPM0.5gを1日2回、14日間使用し、9日目には症状も軽快し、炎症所見の改善も認め有効とした。しかし、*P. aeruginosa*は残存した。症例17は咳嗽、膿性痰、呼吸困難、胸痛を認め、X線所見ならびに胸腔穿刺の結果から膿胸と診断した。MEPM0.5gを1日2回、9日間使用したところ、咳嗽、喀痰は減少し、解熱傾向も認められたが、CRPは不変、X線所見にも改善がみられず、やや有効とした。症例18は咳嗽、膿性痰、呼吸困難を認め、X線所見から肺化膿症と診断され、喀痰から*P. aeruginosa*が分離されていた症例である。MEPM0.5gを1日2回、8日間使用したにも拘らず、臨床症状、CRP、X線所見に改善を認めず、無効とした。症例20は急性腎盂腎炎の症例で、尿から*Escherichia coli*が分離された。MEPM0.5gを1日2回、9日間使用したところ、5日目には解熱し、WBC、CRPも正常化し、*E. coli*も消失したため著効とした。

11例で原因菌が分離されており、喀痰から分離されたものが10例、尿から分離されたものが1例であった。喀痰から分離された11株については*S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 2株、*K. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 2株が消失し、*P. aeruginosa* 2株が不変であった。また*S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 1株は、*C. tropicalis*、*C. albicans*および*Acinetobacter calcoaceticus*、*Pseudomonas* sp.にそれぞれ菌交代した。

MEPMを投与した20例において、自・他覚的な臨床的副作用は認められなかった。MEPM使用前後の臨床検査値をTable 2に示した。症例11、19で好酸球増多を認めたが軽度であり、投与終了後回復した。症例7で好中球の減少(1972→945/mm³)が認められたが、投与終了後1363/mm³に回復した。肝機能異常については、症例1、8でGPTが、症例3、7でGOTが投与中に軽度上昇したが、投与終了時には正常化していた。症例2でGOTが終了時31→47に軽度上昇したが、その後すみやかに正常化した。症例14でGOT 26→52、GPT 23→62と軽度上昇したが、その後正常化した。またALP 260→521→369、 γ -GTP 195→281→167、LAP 92→157→110と胆道系酵素が前値より異常であったが、ALPは2倍、 γ -GTP、LAPは1.4倍、1.7倍と上昇しており、GOT、GPTの上昇ともあわせ考えると本剤との関連を否定できなかった。症例17ではALP 395→1145、 γ -GTP 85→187と前値より異常値

であったが、いずれも2倍以上の上昇であり、ALPの著名な上昇の為本剤の投与を中止せざるをえなかった。しかし投与中止にてすみやかに改善した。症例19ではGPT 23→37と軽度上昇、GOTは前より48と軽度上昇していたが、終了時91と1.9倍上昇しており、GPTの上昇を考慮すると有意と考えた。しかしその後すみやかに正常化した。この他BUN、Kの軽度上昇が症例1で認められ、投与中に回復した。また、NAG、 β_2 -ミクログロブリンの軽度上昇が症例9で、NAGの上昇が症例16で認められたものの、これらの症例でのBUN、S-Crには変化はみられなかった。

MEPMはDHP-Iに安定で、単剤使用可能な注射用カルバペネム系 β -ラクタム剤である。今回呼吸器感染症を主とする内科領域感染症20例について本薬剤を使用し、その有効性と安全性を検討した。

結核性胸膜炎1例を除く呼吸器感染症18例で、有効14例、やや有効1例、無効3例で、有効率は77.8%であった。この内肺炎14例に対しては、85.7%と高い有効率を示し、この値は全国集計⁶⁾とほぼ同様の値であった。この良好な成績はMEPMの抗菌力と、喀痰への良好な移行⁶⁾を反映したものと考えられる。分離された12株に対する細菌学的効果も、*P. aeruginosa* 2株を除く10株全てで消失しており、臨床効果を裏付けるものであった。

臨床検査値の異常変動は、11例(55%)に認められた。特に肝機能への影響を示唆するS-GOT、S-GPT、ALP、 γ -GTPおよびLAP等の上昇が8例において認められたが、その異常変動は極く軽度であった。しかもこのうち症例1、3、7、8では投与継続中であつたにも拘らず、終了時には正常値に復しており、異常変動ととるか否かに問題があり、特に心配すべきものではなかった。腎機能への影響については、BUNの上昇(17→23→17)が1例に認められたが、極めて軽度で一過性的の変動であり、投与中に正常に復した。またNAGの軽度上昇を2例で認めたがCcr、BUNには異常は認めなかった。しかし、今後とも尿細管障害については注意深い検討が必要と考えられる。

以上の結果から、MEPMは内科領域、特に呼吸器感染症に対し有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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

- 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) 松島敏春, 川西正泰, 安達倫文, 池田博胤, 中村淳一, 矢野博俊, 小橋吉博, 富澤貞夫, 田辺 潤, 田野吉彦: Cefdinirに関する臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 525 ~ 535, 1989
- 5) 島田 馨, 佐野靖之, 宮本康文他(44施設): 呼吸器感染症に対するlomefloxacin(NY-198)とcefaclorの薬効比較試験。Chemotherapy 37: 616 ~ 645, 1989
- 6) 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

MEROPENEM IN PNEUMONIA, RESPIRATORY TRACT AND URINARY TRACT INFECTIONS

Masayoshi Kawanishi, Toshiharu Matsushima, Sadao Tomizawa, Masanobu Samukawa, Makoto Kimura, Hiroki Hara, Yoshihiro Kobashi, Tatsutoshi Yano, Junichi Nakamura, Jun Tanabe, Yoshihiko Tano and Michifumi Adachi

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy of meropenem (MEPM), a new carbapenem β -lactam antibiotic for injection, was studied in 20 patients with respiratory and urinary infections in the field of internal medicine. MEPM was administered by intravenous drip in doses of 0.5 ~ 2 g/day for 3 to 16 days.

In 19 cases, excluding 1 case of tuberculous pleurisy, clinical efficacy was evaluated as excellent in 1, good in 14, fair in 1, and poor in 3, the efficacy rate being 78.9%.

There was no remarkable side effect. Some abnormal laboratory values, namely increased eosinophils, decreased neutrophils, and elevations of S-GOT, S-GPT, ALP, BUN, NAG, and K were found in 11 cases. However, the changes were slight and were normalized after completion of treatment.