

呼吸器感染症におけるMeropenemの臨床的検討

長谷川健司・津谷隆史・山木戸道郎

広島大学医学部第2内科*

光山豊文

厚生連広島総合病院内科

定本謙一郎

国立療養所広島病院内科

木村俊樹

国立療養所畑賀病院内科

稲水 惇

国立療養所柳井病院内科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質meropenemを呼吸器感染症13例に使用し、その有効性と安全性について検討した。投与方法は1回0.5gもしくは1.0gを1日2回点滴静脈内投与した。

効果判定可能な症例は12例で著効7例、有効5例であった。細菌学的効果は、肺炎4例、慢性気管支炎2例で検討し、5例で消失、1例で部分消失した。

本剤投与に起因すると思われる臨床検査値の異常変動は、2例(GOT・GPT上昇、好酸球・GPT上昇)で認められたが、臨床的特に問題はなく、また自・他覚的副作用は見られなかった。

Key words : Meropenem, 呼吸器感染症

Meropenem (MEPM) は住友製薬(株)研究所で開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、カルバペネム骨格の1β位側鎖にmethyl基を、2位側鎖にS-dimethylcarbamoyl-pyrolidine基を導入されている。そのために、本剤は従来のカルバペネム系抗生物質に比し緑膿菌を含むグラム陰性菌に優れた抗菌活性を示し、グラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するとともに、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに対する安定性を向上させたことと云われている^{1,2)}。第I相臨床試験において単剤での安全性および体内安定性が示されている³⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対して本剤を使用する経験を得たので、その臨床成績について報告する。

対象は平成元年11月から平成3年1月までに広島大学医学部第2内科および関連施設に入院した呼吸器感染症患者で本治験参加に同意の得られた13症例であ

る。男性8例、女性5例であり、年齢分布は19歳から90歳で平均年齢は60.6歳であった。対象患者の内訳は肺炎9例、肺化膿症1例、慢性気管支炎3例であった。MEPMの投与量および投与方法は本剤1回0.5~1.0g、1日2回の点滴静注とした。投与期間は6~15日間で、総投与量は5.5~30gであった。

臨床効果の判定は自・他覚症状のほか白血球数、CRP、ESR、胸部レ線像などの臨床検査と起炎菌の推移、喀痰量および性状などを参考にして総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効と分類した。

臨床成績のまとめをTable 1に示す。なお、症例13はCandida sp.による呼吸器感染症であり、本剤に対して対象外のため臨床効果判定から除外した。残り12例の臨床効果は、著効7例、有効5例で有効率100%であった。疾患別にみると、肺炎9例では著効4例、有効5例であった。また肺化膿症の1例、慢性気管支炎

*〒734 広島市南区霞1-2-3

Table 1. Clinical results of meropenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	Dosage			Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects or remarks
		Underlying disease		Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	82 M	Pneumonia	<i>E. coli</i> ↓ NF*	1.0	15	30.0	Eradicated	Good	(-)
		Liver cirrhosis Gastric ulcer		× 2					
2	62 M	Pneumonia	NF ↓ NF	1.0	15	30.0	Unknown	Excellent	(-)
		(-)		× 2					
3	68 M	Pneumonia	NF ↓ NT**	1.0	15	30.0	Unknown	Excellent	(-)
		(-)		× 2					
4	90 M	Pneumonia	NF ↓ NT	1.0	15	30.0	Unknown	Good	(-)
		Pulmonary fibrosis		× 2					
5	32 F	Pneumonia	NF ↓ (-)	0.5	9	8.0	Unknown	Good	(-)
		(-)		× 2					
6	48 F	Pneumonia	NF ↓ (-)	0.5	11	10.0	Unknown	Good	S-GOT 28→50→22 S-GPT 33→62→16
		Diabetes mellitus		× 2					
7	70 M	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025)*** ↓ (-)	0.5	9	9.0	Eradicated	Excellent	(-)
		(-)		× 2					
8	19 M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> (0.10) ↓ (-)	0.5	6	5.5	Eradicated	Excellent	Eosino. 1→9 S-GPT 16→44
		(-)		× 2					
9	55 F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.5	14	14.0	Eradicated	Good	(-)
		Reumatoid arthritis Gastric ulcer		× 2					
10	35 F	Lung abscess	NF ↓ NF	1.0	15	30.0	Unknown	Excellent	(-)
		(-)		× 2					
11	70 M	Chronic bronchitis	<i>K. oxytoca</i> (≤ 0.025) <i>Enterobacter</i> sp. (≤ 0.025) ↓ <i>K. oxytoca</i> <i>A. lwoffii</i>	0.5	13	12.5	Decreased	Excellent	(-)
		(-)		× 2					
12	80 M	Chronic bronchitis	<i>E. cloacae</i> (0.05) <i>C. freundii</i> (≤ 0.025) <i>K. oxytoca</i> (≤ 0.025) <i>P. putida</i> (3.13) ↓ (-)	0.5	10	9.5	Eradicated	Excellent	(-)
		Chronic pulmonary emphysema		× 2					
13	77 F	Chronic bronchitis	<i>Candida</i> sp. ↓ NT	0.5	8	7.5	Unknown	Unknown	(-)
		(-)		× 2					

*NF: normal flora **NT: not tested *** (): MIC ($\mu\text{g/ml}$)

の2例はいずれも著効であった。

細菌学的効果については本剤投与前に喀痰培養を試み起炎菌の確定につとめた。症例1では*Escherichia coli*が分離され、症例8では*Staphylococcus aureus*、症例7、9では*Streptococcus pneumoniae*、症例11では*Klebsiella oxytoca*と*Enterobacter* sp., 症例12では*Enterobacter cloacae*等の4菌種、症例13では*Candida* sp.が分離されたが、その他の症例では有意な起炎菌は分離されなかった。症例11では*Enterobacter* sp.は消失したが、*K.*

*oxytoca*は存続し新たに*Acinetobacter lwoffii*が出現したので部分消失と判定した。その他の分離菌は全て消失した。

本剤投与症例において自覚症状、他覚所見、尿・血液一般検査、肝機能・腎機能検査等を経過とともに観察したが、全例、自・他覚的副作用を認めなかった。

Table 2に臨床検査値の推移を示すが、症例6においてS-GOT、S-GPTの上昇を認め、症例8において好酸球数、S-GPTの上昇を認めたが、いずれも軽度であり

Table 2. Laboratory findings of patients treated with meropenem

Case No.	Age (y) Sex	B A	RBC	Hb	Ht	WBC	Eosino.	Platelets	S-GOT	S-GPT	ALP	BUN	S-Cr	CRP	ESR
			($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	($/\text{mm}^3$)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(U/l)	(U/l)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)		
1	82	B	376	11.5	37.0	6,800	1.7	33.0	29	48	187	16.0	0.6	8.4	71
	M	A	402	11.6	36.8	5,200	4.0	27.0	40	83	224	17.0	1.7	1.1	66
2	62	B	453	14.3	43.5	9,800	2.5	27.6	10	15	74	18.0	0.9	6.3	50
	M	A	449	13.8	41.9	4,900	3.2	35.0	12	17	76	18.0	1.0	0.3	45
3	68	B	423	12.8	39.9	10,000	0.1	30.3	55	43	455	19.0	0.6	32.6	117
	M	A	443	13.7	40.2	5,700	1.6	63.5	40	24	182	14.0	0.6	0.2	60
4	90	B	438	12.6	45.8	4,700	1.0	21.9	8	9	89	21.0	0.9	21.1	112
	M	A	396	11.7	36.8	5,500	1.3	28.8	11	16	114	18.0	0.6	0.3	70
5	32	B	448	13.0	37.7	7,000	1.0	24.1	37	19	48	11.0	0.61	7.3	125
	F	A	415	12.6	35.0	6,400	3.0	50.4	23	17	54	13.0	0.57	0.3	
6	48	B	375	12.2	33.1	4,300	0	21.4	28	33	125	11	0.44	22.8	79
	F	A	430	13.5	38.4	4,300	4	41.5	50	62	147	17	0.46		74
7	70	B	486	14.6	42.6	12,200	1	17.1	23	18	112	24	0.7	17.4	48
	M	A	475	13.8	41.5	4,000	1	23.9	31	31	131	28	0.6	(-)	38
8	19	B	477	15.4	44.8	17,300	1	21.7	15	16	180	16	0.8	17.4	
	M	A	449	14.4	42.3	5,100	9	31.7	27	44	139	10	0.6	3.4	
9	55	B	413	13.3	40.5	12,600	3	25	9	4	185	13	0.4	5+	124
	F	A	360	12.1	36.6	4,300	4	56	17	8	171	9	0.4	(-)	28
10	35	B	418	12.1	36.6	9,400	0.5	53.1	67	35	129	7.0	0.4	8.9	127
	F	A	479	13.5	42.6	4,600	0.3	28.2	26	19	74			0.1	36
11	70	B	412	12.9	40.5	15,300	0	30.3	20	17	196	15.8	0.60	9.7	42
	M	A	423	13.2	40.6	3,700	4	32.4	35	32	253	17.6	0.60	0	12
12	80	B	517	16.3	47.9	10,200	0	27.4	48	18	194	41.1	0.90	15.9	80
	M	A	429	13.2	39.1	12,200	0	43.8	19	14	243	20.6	0.60	0.6	20
13	77	B	336	10.6	30.9	13,000	1	9.6	24	16	269	8.3	0.90	17.8	102
	F	A	343	10.7	31.5	12,300	3	7.3	34	18	220	9.0	0.60	1.9	100

B: before A: after

臨床上特に問題とならなかった。

MEPMはグラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に呼吸器感染症の主たる起炎菌である*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* などに強い抗菌活性を有することが報告されている¹⁾。従って、本剤は呼吸器感染症に対し抗菌力からみて期待できる薬剤と云える。

我々は今回の試験において除外例1例を除く12例中、著効7例、有効5例、有効率100%という優れた成績を得た。このうち、起炎菌の判明した6例のうち、部分消失の1例を除き、全例で起炎菌の消失を認めた。

副作用は全例で認められなかった。一方、臨床検査値の異常変動は2例(GOT・GPT上昇、好酸球・GPT上昇)に認められたが、いずれも軽度であり臨床上特に問題となるものではなかった。

以上のことより、本剤は呼吸器感染症に対して有用性が十分期待できうる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T: The pharmacokinetics and safety of SM-7338, a new carbapenem, evaluated in healthy volunteers. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 235, 1989

CLINICAL STUDY ON MEROPENEM IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Kenji Hasegawa, Takafumi Tsuya and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Toyofumi Mitsuyama

Department of Internal Medicine, Hiroshima General Hospital

Kenichiro Sadamoto

Department of Internal Medicine, National Hospital Hiroshima Sanatorium

Toshiki Kimura

Department of Internal Medicine, National Hospital Hataga Sanatorium

Tsutomu Inamizu

Department of Internal Medicine, National Hospital Yanai Sanatorium

We investigated the efficacy of meropenem (MEPM), a new injectable carbapenem antibiotic, in 13 patients with respiratory tract infections.

MEPM was administered by intravenous drip infusion. Doses varied from 0.5 g to 1.0 g, twice a day. The clinical responses in 12 assessable cases were excellent in 7 and good in 5. Categorized by disease, MEPM was excellent in 4 cases of pneumonia and good in 5, excellent in one case of pulmonary abscess and excellent in 2 cases of chronic bronchitis. Causative organisms were identified in 4 cases of monomicrobial infections, including one strain each of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, and two strains of *Streptococcus pneumoniae*. After administration of MEPM, all of the isolates were eradicated. Isolates in one case of polymicrobial infection were eradicated, but those in the other case were decreased. In two cases, abnormal laboratory findings were observed but were not serious. No side effects were observed in any case.