

呼吸器感染症に対する panipenem/betamipron の基礎的ならびに臨床的検討

松田治子・宮崎義継・吉富祐子・光武耕太郎・東山康仁・前崎繁文・山田 洋
安岡 彰・杉山秀徳・堀 博之・笹山一夫・古賀宏延・河野 茂・原 耕平
長崎大学医学部第二内科*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫
長崎大学付属病院検査部細菌室

工藤恵三・友永淑美・平谷一人・岡三喜男・渡辺講一
木谷崇和・藤田紀代・河野浩太・中富昌夫
長崎大学医学部第二内科関連病院

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株15菌種480株に対する panipenem (PAPM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、他の7薬剤 [imipenem (IPM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC), cefaclor (CCL)] と比較検討した。その結果、本剤は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌やグラム陰性菌に良好な抗菌活性を示し、緑膿菌を除いて IPM とほぼ同等あるいはそれ以上の成績であった。

2. 体液内濃度：慢性気管支炎患者1例において、本剤 1g/1g を点滴静注した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。本剤点滴静注後の PAPM 血中濃度は 160 μ g/ml、6時間後では 6.2 μ g/ml であった。また最高喀痰中濃度は 2～3時間後に 8.40 μ g/ml に達し、本剤の速やかな肺内移行性が示唆された。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症32例に対し本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。32例中、著効6例、有効15例、やや有効4例、無効4例、判定不能3例で、有効率は72.4%と良好な成績を示した。副作用は1例に全身灼熱感と下痢を認め、臨床検査値異常は GOT あるいは GPT の上昇が6例、好酸球増多が7例、血小板減少、貧血、amylase 上昇が各1例に認められた。いずれも軽度の異常で、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム、呼吸器感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された panipenem (PAPM；カルバペネム系抗生物質) と betamipron (BP；N-ベンゾイル- β -アラニン) の等量配合剤である。PAPM は β -ラクタマーゼに極めて安定で、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対しても有効とされている¹⁾²⁾。この PAPM と、腎毒性発現部位への β -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する BP との配合により、抗菌作用を減弱させることなく安全性が高められている³⁾。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の *in vitro* の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症32例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種

臨床材料から分離されたグラム陽性菌 150株 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株, MRSA 30株, *Enterococcus faecalis* 30株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 30株), およびグラム陰性菌 330株 (*Escherichia coli* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 30株, *Enterobacter cloacae* 30株, *Citrobacter freundii* 30株, *Pseudomonas aeruginosa* 30株, *Proteus mirabilis* 30株, *Proteus vulgaris* 30株, *Acinetobacter calcoaceticus* 30株, *Haemophilus influenzae* 30株, *Morganella morganii* 30株, *Branhamella catarrhalis* 30株) の計480株を用いて, PAPM および他7薬剤 (imipenem (IPM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC), cefaclor (CCL)) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 比較検討した。MICの測定はMIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法を採用し, 接種菌量は 10^8 CFU/mlとなるよう調整した。なお, 本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値測定法との間には極めて良好な相関性が認められている⁴⁾。

2) 実験成績

臨床材料分離株15菌種480株に対する本剤および他7薬剤の抗菌活性の成績をMIC域, MIC₅₀およびMIC₉₀値でTable 1に示した。

グラム陽性菌では, MSSAに対する本剤のMIC域は $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり, IPMより劣るものの, その他のすべての薬剤より2~8管優れていた。MRSAに対するMIC域は $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC₉₀値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと共に最も優れた成績であった。*E. faecalis* に対するMIC域は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと同等で, 他のセフェム剤に比し優れた抗菌活性を示した。*S. pyogenes* に対してはMIC域, MIC₉₀値とも $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり, IPM, CZX, CZONと共に最も優れていた。*S. pneumoniae* に対するMIC域は $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと同等, 他の薬剤より2~6管優れていた。以上のようにグラム陽性菌に対する本剤のMICはIPMとほぼ同等であり, 他の6剤と比較すると最も優れた成績であった。

グラム陰性菌では, *E. coli* に対するMIC域は $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値が $0.20 \mu\text{g/ml}$ で, CZXより1管劣るものの, 他の薬剤とほぼ同等で, PIPCとCCLよりも明らかに優れていた。*K. pneumoniae* に対してはMIC域が $0.05 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $0.10 \mu\text{g/ml}$

で, CZXより1管劣っていたが, 他の薬剤と比較すると同等あるいは優れており, IPMよりも1管優れた成績であった。*E. cloacae* に対してはMIC域が $0.10 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, IPMより1管劣っていたが他薬剤より優れていた。*C. freundii* に対してはMIC域が $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値が $0.78 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと共に最も優れた成績であった。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く, MIC域は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $25 \mu\text{g/ml}$ と, IPMおよびCAZより1~4管劣っていた。*P. mirabilis* に対してはMIC域が $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, IPMおよびCCLと同様であったが, 他5薬剤に比し2~5管劣る成績であった。*P. vulgaris* に対してはMIC域が $0.20 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり, CZX, LMOXおよびCAZに劣るものの, IPMと同等で, CZON, PIPCおよびCCLより優れていた。*A. anitratus* に対してはMIC域が $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値が $0.39 \mu\text{g/ml}$ で, IPMと同等, 他の薬剤より4~7管優れていた。*H. influenzae* に対するMIC域は $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, この値はIPM, PIPCおよびCCLより優れていたが, その他の薬剤には劣っていた。*M. morganii* に対してはMIC域が $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していたが, MIC₉₀値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, LMOXには3管劣るものの, CAZおよびCZONと同等で, 他の薬剤より優れた成績であった。*B. catarrhalis* に対する抗菌力はMIC域, MIC₉₀値共に $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり, LMOXと並んで最も優れていた。以上のように, グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は様々で, *Proteus* 属に対しては他の第3世代セフェム剤より劣り, *P. aeruginosa* に対してはIPMより明らかに劣っていた。しかし, その他のグラム陰性菌に対してはIPMと同等あるいはそれ以上の成績であった。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 測定方法

慢性気管支炎患者1例 (70歳, 男性) に本剤 1g/1g を点滴静注し, 点滴終了後, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間目に採血を行った。また同時に点滴開始後1時間ごとに全喀痰を蓄痰させ, 6時間目まで採取した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度をHPLCを用いて測定した。

2) 測定成績

Fig. 1に示したように, 最高血中濃度は $160 \mu\text{g/ml}$ (点滴終了直後) で, 6時間後では $6.2 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。喀痰中濃度は2~3時間目で $8.40 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し, 5~6時間目では $1.92 \mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

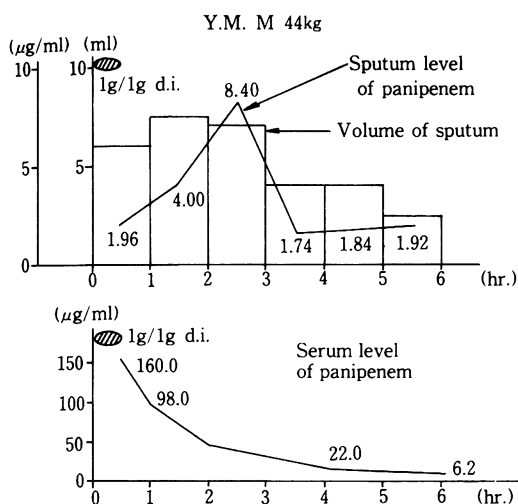


Fig. 1. Sputum and serum levels of panipenem

II. 臨床的検討

1. 対象症例および投与方法

長崎大学医学部第二内科および関連施設における入院あるいは外来の呼吸器感染症患者32名（男性19名，女性13名）を対象として，本剤の有効性を検討した。症例の内訳は，肺炎15例，肺化膿症4例，慢性気管支炎6例，びまん性汎細気管支炎3例，気管支拡張症1例，マイコプラズマ肺炎3例であった。投与方法は1回0.25g/0.25gから1.0g/1.0gを1日1～2回点滴静注し，投与期間は4～20日間，総投与量は3.0g/3.0g～19.5g/19.5gであった。

2. 効果判定基準

臨床効果判定は本剤投与前後の自覚症状や，喀痰内細菌検査，白血球数，CRP，赤沈，体温，胸部X線などの検査所見を参考にして，総合的に著効（Excellent），有効（Good），やや有効（Fair），無効（Poor）の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

32例の臨床成績をTable 2に示した。このうち，3例（症例9，15，32）はマイコプラズマ肺炎であったため，本剤の臨床的効果は判定不能とした。総合的な臨床効果判定をTable 3に示した。32例中，著効6例，有効15例，やや有効4例，無効4例，判定不能3例であり，臨床効果判定可能な29例中有効以上は21例で，有効率は72.4%であった。疾患別有効率を見てみると，肺炎では15例中13例が有効以上（86.7%），肺化膿症で

は4例中3例，慢性気管支炎では6例中4例，びまん性汎細気管支炎では3例中1例と，良好な有効率を示した。無効例が4例（症例7，8，10，16）にみられた。症例7は慢性気管支炎に肺炎を合併した症例，症例10は慢性呼吸不全を伴うびまん性汎細気管支炎の急性増悪症例で，いずれも臨床症状，炎症所見，胸部X線所見に改善がみられず，*P. aeruginosa*が起炎菌と考えられた症例である。症例8は肺炎例，症例16は肺癌に肺化膿症を合併した例で，起炎菌はいずれも不明であったが，臨床症状，炎症所見，胸部X線所見に改善がみられなかったために無効とした。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌を同定できた14例のうち，*H. influenzae*が3例，*K. pneumoniae*，*S. pneumoniae*がそれぞれ1例に分離され，いずれも全例除菌された。*P. aeruginosa*は8例に分離されたが，1例は除菌され，2例は菌量の減少が認められたものの，5例は不変であった。*S. aureus*が分離された1例では菌交代が認められた。また*Achromobacter xylosoxidans*，*E. cloacae*がそれぞれ1例分離されたが，いずれも不変であった。総合的には計16株のうち7株が消失し，消失率は43.8%であった。なお，本剤投与後新たに出現した菌は症例11の*Staphylococcus epidermidis*，症例13の*E. faecalis*，*Flavobacterium meningosepticum*，症例14の*Xanthomonas maltophilia*，症例21の*Enterococcus spp.*，症例26の*E. cloacae*であった。

III. 副作用

Table 2の右端のカラムに，各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用は1例に点滴静注後の全身灼熱感と下痢が認められた。臨床検査値異常として，GOTとGPT，あるいはGPT単独の上昇が6例（18.8%），好酸球増多が7例（21.9%），赤血球数・ヘモグロビン低下，血小板減少，amylase上昇がそれぞれ1例（3.1%）にみられた。これらの異常値はいずれも一過性かつ軽度であり，重篤な症状をきたした症例はなかった。ただし症例28は本剤投与前より好酸球の実数が748/mm³と高値を示し，投与1週間後には1458/mm³と約2倍の上昇がみられた。投与中止後改善がみられたものの，好酸球実数は持続して500/mm³を越えており，アレルギー性疾患による影響も加味した異常変動と思われた。

IV. 考察

PAPM/BPは三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生物質で，PAPMとBPの等量配合剤である。点滴静注投与により各種臓器，組織，体液等への移行は良好で，血中半減期はPAPMが約1時間，BP

Table 1. Comparative activities of panipenem/betamipron against clinical isolates(1)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	panipenem	≤0.025 ~ 0.05	≤0.025	0.05
	imipenem	≤0.025 ~ 0.05	≤0.025	≤0.025
	ceftizoxime	0.78 ~ 50	3.13	6.25
	latamoxef	1.56 ~ 12.5	6.25	6.25
	ceftazidime	3.13 ~ 12.5	6.25	12.5
	cefuzonam	0.39 ~ 0.78	0.39	0.39
	piperacillin	0.39 ~ 50	3.13	6.25
	cefaclor	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	panipenem	0.05 ~ 25	0.10	0.39
	imipenem	≤0.025 ~ 50	0.05	0.39
	ceftizoxime	3.13 ~ 100	100	100
	latamoxef	6.25 ~ 100	25	50
	ceftazidime	6.25 ~ 100	25	50
	cefuzonam	0.39 ~ 100	1.56	3.13
	piperacillin	1.56 ~ 100	50	100
	cefaclor	6.25 ~ 100	25	100
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	panipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ceftizoxime	0.10 ~ 100	6.25	100
	latamoxef	100 ~ 100	100	100
	ceftazidime	1.56 ~ 100	100	100
	cefuzonam	0.05 ~ 100	6.25	100
	piperacillin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	cefaclor	12.5 ~ 100	50	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	panipenem	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	imipenem	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ceftizoxime	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	latamoxef	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	ceftazidime	0.10 ~ 0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	piperacillin	0.05 ~ 0.10	0.05	0.05
	cefaclor	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30)	panipenem	≤0.025 ~ 0.05	≤0.025	≤0.025
	imipenem	≤0.025 ~ 0.10	≤0.025	≤0.025
	ceftizoxime	≤0.025 ~ 6.25	0.05	0.20
	latamoxef	0.20 ~ 6.25	0.39	0.78
	ceftazidime	0.10 ~ 6.25	0.20	1.56
	cefuzonam	≤0.025 ~ 0.39	≤0.025	0.10
	piperacillin	≤0.025 ~ 1.56	≤0.025	0.20
	cefaclor	0.20 ~ 50	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> (30)	panipenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	imipenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	ceftizoxime	0.05 ~ 0.20	0.05	0.10
	latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	cefuzonam	0.05 ~ 0.39	0.05	0.20
	piperacillin	0.78 ~ >100	1.56	>100
	cefaclor	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13

Table 1. Comparative activities of panipenem/betamipron against clinical isolates(2)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	panipenem	0.05~ 0.20	0.10	0.10
	imipenem	0.05~ 0.39	0.10	0.20
	ceftizoxime	0.05~ 0.05	0.05	0.05
	latamoxef	0.05~ 0.20	0.10	0.10
	ceftazidime	0.05~ 0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	0.05~ 0.10	0.05	0.10
	piperacillin	1.56~ 12.5	3.13	6.25
	cefaclor	0.39~ 1.56	0.39	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	panipenem	0.10~ 0.78	0.20	0.78
	imipenem	0.10~ 0.78	0.20	0.39
	ceftizoxime	0.05~ 100	0.20	100
	latamoxef	0.05~ 50	0.10	6.25
	ceftazidime	0.10~ 100	0.20	100
	cefuzonam	0.05~ 100	0.20	50
	piperacillin	0.39~ >100	1.56	>100
	cefaclor	0.10~ >100	25	100
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	panipenem	0.10~ 1.56	0.20	0.78
	imipenem	0.10~ 1.56	0.39	0.78
	ceftizoxime	0.05~ >100	3.13	100
	latamoxef	0.05~ 25	1.56	25
	ceftazidime	0.10~ >100	25	>100
	cefuzonam	0.05~ 50	1.56	25
	piperacillin	1.56~ >100	6.25	>100
	cefaclor	0.78~ >100	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	panipenem	6.25~ >100	12.5	25
	imipenem	0.78~ 25	0.78	1.56
	ceftizoxime	1.56~ >100	50	>100
	latamoxef	3.13~ >100	12.5	100
	ceftazidime	0.39~ >100	1.56	12.5
	cefuzonam	1.56~ >100	25	>100
	piperacillin	0.39~ >100	6.25	50
	cefaclor	100 ~ >100	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	panipenem	0.20~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.20~ 3.13	1.56	1.56
	ceftizoxime	0.05~ 0.05	0.05	0.05
	latamoxef	0.05~ 0.20	0.10	0.20
	ceftazidime	0.05~ 0.05	0.05	0.05
	cefuzonam	0.05~ 0.10	0.05	0.05
	piperacillin	0.05~ 0.39	0.20	0.39
	cefaclor	0.39~ 1.56	0.78	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	panipenem	0.20~ 12.5	3.13	6.25
	imipenem	0.20~ 25	3.13	6.25
	ceftizoxime	0.05~ 3.13	0.78	1.56
	latamoxef	0.10~ 0.78	0.78	0.78
	ceftazidime	0.05~ 3.13	0.78	1.56
	cefuzonam	0.05~ 50	6.25	12.5
	piperacillin	0.20~ >100	>100	>100
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100

Table 1. Comparative activities of panipenem/betamipron against clinical isolates(3)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (30)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	ceftizoxime	0.05 ~ 12.5	3.13	6.25
	latamoxef	0.10 ~ 100	25	50
	ceftazidime	0.10 ~ 6.25	3.13	6.25
	cefuzonam	0.05 ~ 50	12.5	25
	piperacillin	0.10 ~ 50	12.5	25
	cefaclor	0.78 ~ 100	25	50
<i>Haemophilus influenzae</i> (30)	panipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.58
	ceftizoxime	≤0.025 ~ 0.05	≤0.025	≤0.025
	latamoxef	≤0.025 ~ 0.10	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	≤0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
	cefuzonam	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	piperacillin	≤0.025 ~ 100	≤0.025	25
	cefaclor	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13
<i>Morganella morganii</i> (30)	panipenem	0.39 ~ >100	1.56	1.56
	imipenem	0.78 ~ >100	1.56	3.13
	ceftizoxime	0.05 ~ >100	0.78	6.25
	latamoxef	0.05 ~ >100	0.10	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ >100	0.10	1.56
	cefuzonam	0.05 ~ >100	0.05	1.56
	piperacillin	0.20 ~ >100	0.78	>100
	cefaclor	25 ~ >100	100	>100
<i>Branhamella catarrhalis</i> (30)	panipenem	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	imipenem	≤0.025 ~ 0.05	≤0.025	0.05
	ceftizoxime	≤0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
	latamoxef	≤0.025 ~ ≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	≤0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	cefuzonam	≤0.025 ~ 3.13	0.39	0.78
	piperacillin	≤0.025 ~ 0.39	0.20	0.39
	cefaclor	0.20 ~ 25	0.78	1.56

が約0.7時間である⁵⁾⁶⁾。本剤投与後24時間までにPAPMは約30%が、またBPは90%以上がそれぞれ未変化体として尿中に排泄される⁶⁾。また本剤は、β-ラクタマーゼに極めて安定であると同時に強い阻害活性を示し、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、MRSAに対しても強い抗菌力を示す¹⁾²⁾。本剤の抗菌活性に関する私達の検討でも良好な成績が得られ、各菌種に対して極めて優れた抗菌活性が認められた。グラム陽性菌に対してはMRSAを含めてIPMとほぼ同等の強い抗菌活性がみられ、緑膿菌を除くグラム陰性菌に対してもIPMと同等あるいはそれ以上の優れた抗菌活性を示した。

慢性気管支炎患者における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では、投与直後の血中濃度が160μg/ml、6

時間後の血中濃度が6.2μg/mlで、最高喀痰中濃度は2~3時間後に8.40μg/mlを示し、速やかな肺内移行あるいは喀痰内移行が示唆された。

呼吸器感染症患者32例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性の気道感染症のいずれに対しても良好な有効率を認めた。細菌学的な効果のみをみると、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* および *S. aureus* に対しては全例速やかな除菌効果が認められた。しかし、8例の緑膿菌感染症例に対しては1例が除菌されたものの、本剤の抗菌力から予測されるように、除菌効果は不十分であった。

副作用としては1例に全身灼熱感と下痢が認められた。臨床検査値の異常としては、肝機能異常が18.8%

Table 2. Clinical and bacteriological effect of panipenem/betamipron(1)

No.	Age, Sex, B.W. (y) (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organisms	B.T., (°C)	WBC, (/mm ³)	CRP, (mm/hr)	ESR (mm/hr)	Effect	Side effect Remarks
1	68, F., 55	Chronic bronchitis	0.5g/0.5g×2 (9) 9g/9g	<i>Haemophilus influenzae</i> (#) ↓ normal flora	37.4 ↓ 37.5	15200 ↓ 7200	2(+) (-)	17 ↓ 14	good	Plat. 18.8→8.4 GOT 27→56 GPT 35→47
2	73, F., 38	Pneumonia (Bronchiectasis)	0.5g/0.5g×2 (14) 14g/14g	normal flora ↓ normal flora	38.2 ↓ 37.2	21000 ↓ 7100	6(+) ↓ (+)	142 ↓ 125	good	(-)
3	42, F., 48	Pneumonia	0.5g/0.5g×2 (14) 14g/14g	normal flora ↓ not examined	40.2 ↓ 36.9	7200 ↓ 7100	6(+) ↓ (-)		good	(-)
4	56, M., 56	Pneumonia	0.5g/0.5g×2 (14) 14g/14g	normal flora ↓ not examined	37.8 ↓ 36.9	6000 ↓ 5000	2(+) ↓ (-)	34 ↓ 10	good	GOT 22→52 GPT 19→45
5	45, M., 50	Pneumonia	0.25g/0.25g×2 (12) 5.75g/5.75g		37.1 ↓ 36.2	11300 ↓ 5200	22.56 ↓ 0.85		excellent	GPT 10→39 Amyl. 73→251
6	62, F., 24	Pneumonia (Hepatic dysfunction)	0.25g/0.25g×2 (15) 7g/7g	<i>Haemophilus influenzae</i> ↓ normal flora	37.1 ↓ 36.4	5900 ↓ 3000	6.81 ↓ 0.58	85 ↓ 7	excellent	(-)
7	76, F., 31	Pneumonia (Chronic bronchitis)	0.5g/0.5g×2 (9) 8.5g/8.5g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38.7 ↓ 38.7	6300 ↓ 8300	3.46 ↓ 3.18	151 ↓ 143	poor	(-)
8	52, M., 51	Pneumonia	0.5g/0.5g×2 (4) 3g/3g		39.9 ↓ 39.0	8900 ↓ 6400	13.73 ↓ 5.00	103 ↓ 4	poor	(-)
9	26, M., 62	Mycoplasma pneumonia	0.5g/0.5g×2 (5) 4g/4g	normal flora ↓ normal flora	38.5 ↓ 37.4	7000 ↓ 6400	7.14 ↓ 5.00	25 ↓ 4	not evaluated	(-)
10	50, M., 58	Diffuse panbronchiolitis (Pulmonary dysfunction)	0.5g/0.5g×2 (6) 6g/6g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (#)	36.9 ↓ 37.6	10400 ↓ 8800	3.6 ↓ 4.3	52 ↓ 57	poor	(-)
11	82, F., 34	Chronic bronchitis (Pulmonary dysfunction)	1.0g/1.0g×1 (14) 14g/14g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) <i>Streptococcus epidermidis</i> (#)	38.2 ↓ 37.2	6600 ↓ 7100	4.5 ↓ 2.0	98 ↓ 92	fair	(-)

Table 2. Clinical and bacteriological effect of panipenem betamipron(2)

No.	Age, Sex, B.W. (y) (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organisms	B.T., (°C)	WBC, (mm ³)	CRP, (mm hr)	ESR (mm hr)	Effect	Side effect Remarks
12	74, F., 32	Chronic bronchitis	0.5g/0.5g×2 (15) 14g/14g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	37.2 ↓ 36.8	7800 ↓ 6200	4.3 ↓ 1.3	102 ↓ 90	good	(-)
13	48, M., 67	Lung abscess	0.5g/0.5g×2 (15) 15g/15g	normal flora ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> (+) <i>Flavobacterium meningosepticum</i> (+)	36.8 ↓ 35.6	10300 ↓ 5400	2.6 ↓ 1.9		excellent	GOT 27→55→43 GPT 26→63→43
14	83, F., 47	Pneumonia (Hepatic dysfunction) (Bronchiectasis)	0.5g/0.5g×2 (9) 8.5g/8.5g	normal flora ↓ <i>Xanthomonas maltophilia</i> (+)	37.7 ↓ 36.2	10500 ↓ 6000	6(+) ↓ (+)	85 ↓ 59	excellent	Eos. 0→10
15	40, M., 61	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	0.5g/0.5g×2 (9) 9g/9g	<i>Enterobacter cloacae</i> (#) ↓ <i>Enterobacter cloacae</i> (#)	36.8 ↓ 38.0	5000 ↓ 10000	4(+) ↓ (+)	40 ↓ 13	not evaluated	(-)
16	68, M., 49	Lung abscess (Lung cancer)	0.5g/0.5g×2 (7) 7g/7g	normal flora ↓ normal flora	37.4 ↓ 37.6	14700 ↓ 9800	2(+) ↓ (+)	64 ↓ 54	poor	(-)
17	48, M., 67	Pneumonia (Hepatic dysfunction)	0.5g/0.5g×2 (20) 19.5g/19.5g	normal flora ↓ not examined	38.6 ↓ 35.8	2600 ↓ 2000	(+) ↓ (-)		good	(-)
18	30, M., 67	Lung abscess	0.5g/0.5g×2 (20) 17.5g/17.5g	normal flora ↓ not examined	37.0 ↓ 36.5	10200 ↓ 5000	(+) ↓ (-)	28 ↓ 5	good	Eos. 4→14
19	71, M., 53	Lung abscess	0.5g/0.5g×2 (14) 14g/14g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.0	13200 ↓ 6500	6(+) ↓ (±)	112 ↓ 42	excellent	(-)
20	58, M., 76	Pneumonia (Diabetes mellitus)	0.25g/0.25g×2 (14) 7g/7g	normal flora ↓ normal flora	38.8 ↓ 35.8	3400 ↓ 3000	18.9 ↓ 2.5	75 ↓ 120	good	(-)
21	67, F., 50	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis) (Lung cancer)	0.5g/0.5g×2 (14) 14g/14g	<i>Staphylococcus aureus</i> (#) ↓ <i>Enterococcus</i> spp. (#)	37.4 ↓ 37.3	10300 ↓ 6100	4(+) ↓ 5(+)	117 ↓ 110	good	(-)
22	23, M., 56	Pneumonia	0.5g/0.5g×2 (12) 12g/12g	normal flora ↓ not examined	38.5 ↓ 36.6	8100 ↓ 4400	4(+) ↓ (+)	47 ↓ 12	good	Eos. 3→12

Table 2. Clinical and bacteriological effect of panipenem/betamipron(3)

No.	Age, Sex, B.W. (y) (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organisms	B. T., (°C)	WBC, (/mm ³)	CRP, (mm/hr)	ESR (mm/hr)	Effect	Side effect Remarks
23	70, M., 44	Chronic bronchitis	0.5g/0.5g × 2 (15) 15g/15g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10 ⁷) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10 ⁷)	37.5 ↓ 37.4	10500 ↓ 11200	4(+) ↓ 2(+)	50 ↓ 29	fair	Eos. 3→9 GOT 24→123 GPT 29→136
24	66, F., 36	Diffuse panbronchiolitis (Colon cancer)	0.5g/0.5g × 2 (7) 7g/7g	normal flora ↓ normal flora	37.8 ↓ 37.2	7200 ↓ 6200	4.05 ↓ 0.47	45 ↓ 34	good	Eos. 4→10
25	76, F., 37	Pneumonia (Old pulmonary tubercu- losis, Bronchiectasis)	0.5g/0.5g × 2 (13) 13g/13g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ normal flora	38.3 ↓ 36.8	8300 ↓ 5000	5(+) ↓ (+)	75 ↓ 50	excellent	RBC 473→388→381 Hb 14.5→10.5→11.8
26	48, M., 41	Diffuse panbronchiolitis	0.5g/0.5g × 2 (14) 14g/14g	normal flora ↓ <i>Enterobacter cloacae</i> (#)	39.0 ↓ 36.8	13700 ↓ 9100	5(+) ↓ 4(+)	5 ↓ 2	fair	Eos. 3→12
27	44, M., 52	Pneumonia (Heart failure)	0.5g/0.5g × 2 (15) 14g/14g	normal flora ↓ normal flora	36.2 ↓ 36.3	11500 ↓ 6000	4(+) ↓ (-)	127 ↓ 46	good	(-)
28	70, M., 42	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	0.5g/0.5g × 2 (12) 12g/12g	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (#) ↓ normal flora	39.5 ↓ 36.5	18700 ↓ 5900	4(+) ↓ (-)	32 ↓ 45	good	Eos. 4→18→15
29	61, F., 28	Pneumonia (Rheumatoid arthritis) Bronchial asthma (Lung fibrosis)	0.5g/0.5g × 2 (7) 6.0g/6.0g	<i>Haemophilus influenzae</i> (#) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (+) ↓ normal flora	38.8 ↓ 37.8	7600 ↓ 10600	11.7 ↓ 10.6	77 ↓ 40	good	(-)
30	68, M., 53	Bronchiectasis	0.5g/0.5g × 1 (10) 5g/5g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#)	36.5 ↓ 36.4	4300 ↓ 5800	(+) ↓ (-)	72 ↓ 70	fair	(-)
31	68, F., 39	Pneumonia (Pulmonary dysfunction)	0.5g/0.5g × 2 (14) 13.5g/13.5g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#)	38.1 ↓ 37.0	6400 ↓ 4100	9.8 ↓ 3.5	27 ↓ 18	good	(-)
32	35, M., 70	Mycoplasma pneumonia	0.25g/0.25g × 2 (14) 6.5g/6.5g	normal flora ↓ normal flora	38.2 ↓ 36.7	9100 ↓ 4700	3(+) ↓ (-)	105 ↓ 23	not evaluated	Burning sensation Diarrhea GPT 18→36

Table 3. Clinical efficacy with panipenem/betamipron

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	Efficacy rate
Pneumonia	15	4	9		2		13/15(86.7%)
Lung abscess	4	2	1		1		3/4 (75.0%)
Chronic bronchitis	6		4	2			4/6 (66.7%)
Diffuse panbronchiolitis	3		1	1	1		1/3 (33.3%)
Bronchiectasis	1			1			0/1 (0%)
Mycoplasma pneumoniae	3					3	
Total	32	6	15	4	4	3	21/29(72.4%)

われた。

Table 4. Bacteriological efficacy with panipenem/betamipron

Isolates	No. of strains	Eradicated	Dec-reased	Pe-rsisted	Changed
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	1	2	5	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1			
<i>Staphylococcus aureus</i>	1				1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1			1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1	
Total	16	6	2	7	1

Eradication rate 7/16 (43.8%)

好酸球増多が21.9%，赤血球数・ヘモグロビン低下，血小板減少，amylase 上昇が各々3.1%にみられ，肝機能異常と好酸球増多がやや多い傾向がみられた。しかし，重篤な症状をきたしたものはなく，本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく，PAPM/BPはグラム陽性およびグラム陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり，安全性も高く，呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると思

文 献

- 1) Neu H C, Chin N, Saha G, and Labthavikul P : *In vitro* activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30(6) : 828~834, 1986
- 2) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, Tanaka T, Iino K, Shibata T, and Sugawara S : Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, RS-533. *J Antibiotics* 36(8) : 1034~1039, 1983
- 3) Naganuma H, Hirouchi Y, Tokiwa H, Kawahara Y, Okada R, and Kuwahara S : Protective effect of a N-acylamino acid (CS-443) on carbapenem nephrotoxicity. 30th ICAAC No. 899 (Abstract) p. 236, Atlanta, 1990
- 4) 山口恵三 : ミクロブイオン希釈法 (MIC2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30 : 1515~1516, 1982
- 5) Takahashi H, Hirota T, Matsushita Y, Muramatsu S, Naganuma H, Kawahara Y, and Tanaka M : Metabolic studies on CS-976, a new carbapenem antibiotic agent in experimental animals. 30th ICAAC No. 896 (Abstract) p. 235 Atlanta, 1990
- 6) Nakashima M, Uematsu T, and Kanamaru M : Phase I study of CS-976 (CS-533/CS-443), a new injectable carbapenem antibiotic agent. 30th ICAAC No. 897 (Abstract) p. 235 Atlanta, 1990

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF PANIPENEM/BETAMIPRON FOR RESPIRATORY TRACT INFECTION

Haruko Matsuda¹⁾, Yoshitsugu Miyazaki¹⁾, Yuko Yoshitomi¹⁾, Koutaro Mitsutake¹⁾, Yasuhito Higashiyama¹⁾, Shigefumi Maesaki¹⁾, Hiroshi Yamada¹⁾, Akira Yasuoka¹⁾, Hidenori Sugiyama¹⁾, Hiroyuki Hori¹⁾, Kazuo Sasayama¹⁾, Hironobu Koga¹⁾, Shigeru Kohno¹⁾, Kohei Hara¹⁾, Chikako Mochida²⁾, Kazuyuki Sugawara²⁾, Mitsuo Kaku²⁾, Keizou Kudo³⁾, Hidemi Tomonaga³⁾, Kazuhito Hiratani³⁾, Mikio Oka³⁾, Kouichi Watanabe³⁾, Takakazu Kiya³⁾, Kiyo Fujita³⁾, Kouta Kohno³⁾, and Masao Nakatomi³⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

²⁾Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

³⁾Co-studies Hospital of Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

The new developed carbapenem antibiotics panipenem/betamipron (PAPM/BP), was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows :

1) Antimicrobial activity : Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 480 clinical isolates of 15 different species were determined and compared with the other 7 kinds of drugs, imipenem (IPM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), piperacillin (PIPC), cefaclor (CCL). PAPM/BP showed excellent antimicrobial activity against Gram-positive and negative bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The MICs of PAPM/BP were almost the same as that of IPM except against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) PAPM concentrations in serum and sputum : A patient with chronic bronchitis was given 1g/1g of PAPM/BP intravenously and its concentrations in serum and sputum were measured at intervals using HPLC. A peak concentration in serum was observed immediately after the infusion, and achieved 160 $\mu\text{g/ml}$. Whereas, a peak sputum level of 8.40 $\mu\text{g/ml}$ was observed 2~3 hours after the infusion. This suggests that PAPM has rapid and good penetration into the lung.

3) Clinical efficacy and adverse reaction : Thirty-two patients with respiratory tract infections were treated with PAPM/BP. An overall efficacy rate was 72.4% (excellent in 6 cases, good in 15, fair in 4, poor in 4, and not evaluable in 3). Burning sensation and diarrhea were observed in 1 case as the adverse reaction. As the laboratory abnormal findings, elevation of GOT and/or GPT in 6 cases, elevation of serum amylase in 1, eosinophilia in 7, and decrease of platelet in 1 were observed. All of these were mild and improved rapidly after completion of PAPM/BP, indicating that PAPM/BP is a quite safety agent.