

呼吸器感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的研究

高橋 淳・隆杉正和
 宇都宮嘉明・秋山盛登司
 田尾 操・真崎宏則
 石川秀文・苑田文成
 広瀬英彦・川上健司
 渡辺貴和雄・永武 毅
 松本慶蔵
 長崎大学熱帯医学研究所内科*

田中宏史・山下広志
 苓岐公立病院内科

田口幹雄
 国立療養所川棚病院内科

坂本 翊・鈴木 寛
 愛野記念病院内科

注射用新 carbapenem 系抗生剤 panipenem/betamipron の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行った。

呼吸器病原性が明確な菌株に対する panipenem (PAPM) の抗菌力を MIC₅₀, MIC₉₀ 値 (μg/ml) で示すと *Haemophilus influenzae* (43株) に対して 0.78, 1.56, *Streptococcus pneumoniae* (50株) に対しては <0.003, 0.025 と極めて優れ, *Branhamella catarrhalis* (49株) に対しても 0.025, 0.025 と優れた抗菌力を示した。 *Staphylococcus aureus* (47株) に対しては 0.1, 50, *Pseudomonas aeruginosa* (42株) に対しては 12.5, >100 であった。

5人の患者における本剤投与中の喀痰中濃度は 0.166 μg/ml ~ 3.75 μg/ml, 喀痰中濃度/血清中濃度比は 0.5% ~ 14.6% と他の β-lactam 剤とほぼ同等であった。また病巣局所分泌物中濃度は 3.26, 2.58, 1.88 μg/ml, 同時採取喀痰中濃度は 0.32 μg/ml であった。

21例の呼吸器感染症の患者に本剤を投与し臨床効果を検討した結果, 細菌学的菌消失率は 75%, 臨床的有效率は 85.7% と優れた成績であった。副作用は 1例に皮疹が認められたのみであった。

本剤は呼吸器感染症に優れた効果を期待し得る薬剤と結論されるが, 抗菌力・喀痰中濃度, 起炎菌消失に至るまでの期間, 臨床的改善の速やかさから考えて本剤の呼吸器感染症における基本的投与量は PAPM/BP 1回 0.75g/0.75g, 1日 2回投与であると考えられた。

Key words : Panipenem/betamipron, New carbapenem, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

Carbapenem 系抗生剤は近年になり開発され, 優れた抗菌力と幅広いスペクトラムをもつ β-lactamase に安定な penem 剤として 1987年初めて imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) が臨床使用可能となった。

呼吸器感染症への適応から見れば, 本系統薬剤は *Pseudomonas aeruginosa* に強い抗菌力を有する利点があり, 特に慢性気道感染症での期待が大きい。さらに最近話題の中心となっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の一部に対しても抗菌力を有することから難治性重症感染症の治療薬としても期待がかけられている。

本研究の対象となった panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社において開発された注射用 carbapenem 系抗生剤であり, 抗菌活性物質 panipenem (PAPM) と腎毒性発現阻止物質である betamipron (BP) の等量配合剤である。

今回私共は, 当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して, *in vitro* 抗菌力を検討するとともに, 実際に呼吸器感染症患者に投与し, 血中・喀痰中・病巣局所気管支分泌物中濃度の測定を行った。そして本剤の呼吸器感染症における有用性を検討するとともに, 1回投与量に対する考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より 10^7 /ml¹⁾以上に分離された呼吸器病原性が明確な菌株のうち、1987年以後に分離された菌株を用いてPAPMの*in vitro* 抗菌力を検討した。

菌株は *Haemophilus influenzae* 43株, *Streptococcus pneumoniae* 50株, *Branhamella catarrhalis* 49株, *Staphylococcus aureus* 47株, *Pseudomonas aeruginosa* 42株を用い、日本化学療法学会標準法²⁾に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌液は、*H. influenzae* では5%馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し、その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて37℃, 18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は、各々、同一の broth にて希釈し、 10^6 CFU/mlとした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツD型を用いた。MIC測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には5%馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には5%, 馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種では Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. PAPM/BP の体内濃度測定法

PAPM/BP の濃度測定は、抗菌活性物質である PAPM を *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする cup 法にて行った。検定培地は Heart infusion agar (BBL) を用いた。標準希釈系列の作製には、Moni-trol 1 (DADE) に等量の1M 3-(N-morpholino)-propanesulfonic acid (MOPS) を加えた液を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定に用いた。なお、喀痰は喀痰量を測定し1M MOPS を等量加え homogenize した後に検体として使用し、血清も1M MOPS を等量加えた検体を使用した。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

PAPM/BP 投与の対象とした症例は21例の呼吸器感染症で肺炎11例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 2例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する PAPM/BP の投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回0.5g/0.5g, 1日2回投与または1回0.75g/0.75g, 1日2回投与による臨床的検討も行った。

3) 効果判定基準

既報³⁾に基づき、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の4段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等を実施し、副作用・臨床検査値異常の検討を行った。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する PAPM および他の抗菌剤の MIC 成績

呼吸器病原性が明確な菌株に対する本剤の抗菌力を Table 1 に MIC₅₀, MIC₉₀ で示す。

Table 1. MICs of panipenem against respiratory pathgenic bacteria

| Bacteria | No. of Strains | MIC ₅₀ μg/ml | MIC ₉₀ μg/ml | Range μg/ml |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 43 | 0.78 | 1.56 | 0.05 ~ 6.25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 50 | <0.003 | 0.025 | <0.003 ~ 0.39 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 49 | 0.025 | 0.025 | 0.006 ~ 0.05 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 47 | 0.1 | 50 | 0.05~>100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 42 | 12.5 | 100 | 0.39~>100 |

PAPM と呼吸器感染症に使用される既存の代表的抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を検討した。

1) *H. influenzae*

PAPM の本菌43株に対する抗菌力は0.05~6.25 μg/ml に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は0.78, 1.56 μg/ml であった。全体として imipenem (IPM) より約2管優れ、ampicillin (ABPC) に約1管劣っていた。本剤に MIC 6.25 μg/ml を示した菌株が1株存在し β-lactamase 非産生 ABPC 耐性菌であった。

2) *S. pneumoniae*

PAPM の50菌株に対する抗菌力は、MIC₅₀, MIC₉₀ は<0.003, 0.025 μg/ml と極めて強く、うち32株は0.003 μg/ml 以下、さらには1菌株を除きすべて0.05 μg/ml 以下で発育を阻止した。50株の中には ABPC 6.25, cefaclor (CCL) >100, cefixime (CFIX) 100, cefotiam (CTM) 12.5, cefmenoxime (CMX) 0.78, ceftazidime (CAZ) 100, IPM 1.56 μg/ml を示す株が1菌株含まれていた。この株の本剤に対する感受性は0.39 μg/ml と細菌学的耐性であったが、本剤は比較した薬剤中最も優れた抗菌力を有していた。

3) *B. catarrhalis*

PAPM の49株に対する抗菌力は0.006~0.05 μg/ml

の狭い範囲に分布し、IPMに比し2管ほど優れ、CMXに比べてもMIC₉₀で4管優れていた。MIC₅₀、MIC₉₀でも0.025, 0.025μg/mlと極めて優れた抗菌力を示した。

4) *S. aureus*

PAPMの*S. aureus* 47株に対するMICは0.05~>100μg/mlに分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は0.1, 50μg/mlであり、うち21株(57.4%)に対しては0.2μg/ml以下の優れた抗菌力を示した。また、今回の被検菌株のうちMRSAが21株含まれていた。これらのMRSAに対する抗菌力は、

i) 12.5μg/ml ≤ methicillin (DMPPC) ≤ 50μg/ml 8株

1株のみが>100μg/mlであったが、他の7株は3.13μg/ml以下であった。

ii) DMPPC=100μg/ml 4株

2株は6.25, 2株が12.5μg/mlであった。

iii) DMPPC>100μg/ml 9株

0.78, 6.25, 12.5μg/mlに各1株, 50μg/mlに5株, 100μg/mlに1株であった。

即ちMRSA21株中11株(52.3%)に対し本剤はMIC ≤ 6.25μg/mlの抗菌力を示したが、DMPPCに対する耐性度の高い株は本剤に対しても同様の傾向を認めた。IPMも同様の傾向を示すが、MRSAに対しては本剤の方が約1管~2管, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)に対しても本剤の方が約1管優れた抗菌力を示した。

5) *P. aeruginosa*

PAPMの*P. aeruginosa* 42株に対するMICはpeak値を12.5μg/ml(20株)に有し、MIC₅₀、MIC₉₀は12.5μg/ml, >100μg/mlであり、全体としてCAZ, IPMより約1管劣っていた。また1株ごとの検討でも多くの株で同様の傾向が認められた。

2. 呼吸器感染症患者における喀痰中濃度, 血中濃度の測定成績

本剤を投与した3症例で血中濃度を, 4症例で喀痰中濃度を, 1症例で経気管支的に病巣局所気管支分泌物中濃度を測定した。なお, 濃度測定限界は0.026μg/mlであった。

mlであった。

1) 血中濃度

本剤投与後の血中濃度を Table 2に示す。本剤投与法はすべて点滴静注法である。Table 2に示すように最高値は0.75g/0.75g, 30分間投与で, 60.0μg/ml (Case No. 7), 0.5g/0.5g, 60分間投与で33.0μg/ml (Case No. 2)であった。他1例0.5g/0.5g, 30分間投与における濃度は終了後30分で11.2μg/ml (Case No. 4)であった。また, Case No. 7では投与7時間後に1.36μg/ml, Case No. 2では6時間後に1.58μg/mlの血中濃度を有していた。

2) 喀痰中濃度

4人の患者における喀痰中濃度を測定した。本剤1回0.5g/0.5g, 1日2回の点滴静注における喀痰中濃度を3症例 (Case No. 2, 3, 4)で, 1回0.75g/0.75g, 1日2回の点滴静注における喀痰中濃度を1症例 (Case No. 7)で測定した。これらの喀痰中濃度測定成績を Fig. 1~4に示す。1回0.5g/0.5g投与における最高喀痰中濃度は, 慢性呼吸器感染症の患者2例で0.166μg/ml (Case No. 2, Fig. 1), 0.36μg/ml (Case No. 4, Fig. 3), 肺炎の1例では2.2μg/ml (Case No. 3, Fig. 2)であった。1回0.75g/0.75g投与では慢性呼吸器感染症の患者において3.75μg/ml (Case No. 7, Fig. 4)であった。

喀痰中移行率を血清中濃度から算出すると(最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比)は0.5% (Case No. 2), 14.6% (Case No. 3 肺炎症例), 6.25% (Case No. 7)であった。この喀痰中移行率は既存のβ-ラクタム剤とほぼ同等であった⁴⁾⁵⁾。

3) 病巣局所分泌物中濃度

本剤0.75g/0.75gの点滴静注時の慢性気管支炎患者における病巣局所分泌物中濃度を (Case No. 9)で検討した。Fig. 5に示すように病巣局所分泌物中濃度は3.26, 2.58, 1.88μg/ml, 同時採取喀痰中濃度は0.32μg/mlであり, 同時採血による血中濃度から計算した局所分泌物移行率は最高値で17.2%, 喀痰中移行率は1.6%とこれも従来のβ-ラクタム剤とほぼ同等であった。

Table 2. Serum levels of panipenem after the drip infusion of panipenem/betamipron

| Case No. | Dose of panipenem | Time after administration (hr.) | | | | | | | | | |
|----------|-------------------|---------------------------------|------|------|-----|---|------|---|-------|------|--------|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 2 | 0.5g | 33.0 | 16.4 | 15.0 | 4.2 | | 1.90 | | 1.58 | | |
| 4 | 0.5g | | 11.2 | 7.0 | 2.6 | | 0.22 | | 0.028 | | <0.026 |
| 7 | 0.75g | 60.0 | 37.0 | 18.0 | 5.0 | | 3.1 | | | 1.36 | |

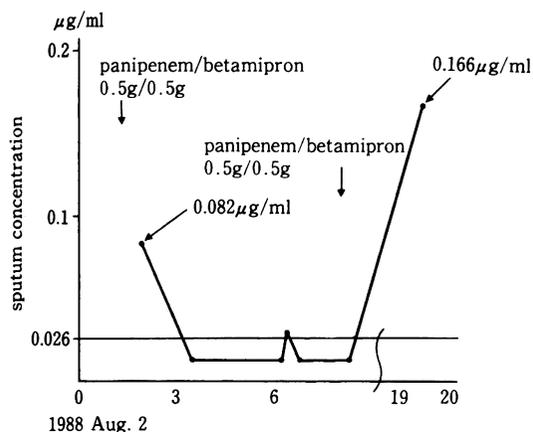


Fig. 1. Sputum levels of panipenem after drip infusion of 0.5g/0.5g of panipenem/betamipron Case No.2 I. H., 86y.o., Male, Bronchiectasis

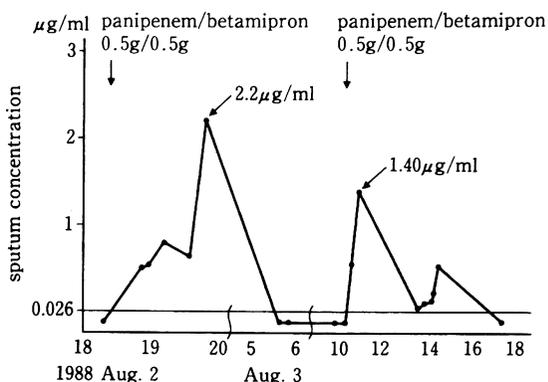


Fig. 2. Sputum levels of panipenem after drip infusion of 0.5g/0.5g of panipenem/betamipron Case No.3 T. A., 68y.o., Female, Pneumonia

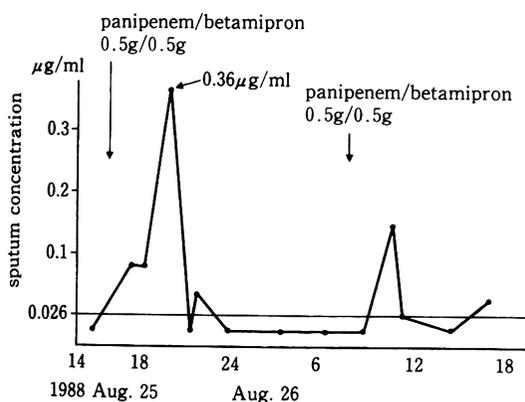


Fig. 3. Sputum levels of panipenem after drip infusion of 0.5g/0.5g of panipenem/betamipron Case No.4 T. K., 68y.o., Male, Bronchiectasis

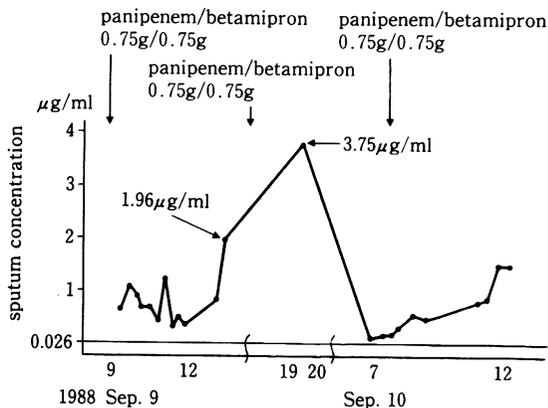


Fig. 4. Sputum levels of panipenem after drip infusion of 0.75g/0.75g of panipenem/betamipron Case No.7 M. K., 55y.o., Male, Chronic bronchitis

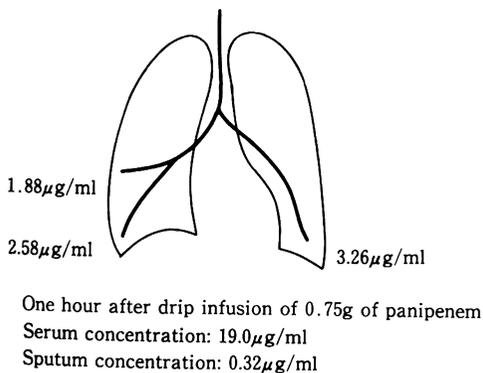


Fig. 5. Concentration of panipenem in intrabronchial secretions in a patient with bronchiectasis

3. 慢性呼吸器感染症における臨床的有用性

PAPM/BPを投与し治療を行った21症例の概要をTable 3に示す。

21症例のうち本剤1回0.5g/0.5g, 1日2回点滴静注投与が8症例, 1回0.75g/0.75g, 1日2回点滴静注投与が13症例である。投与日数は13症例が8日以下で, 10日を越えた投与を行った症例は8例であり総投与量は3g/3g~21g/21gであった。本剤投与による臨床検査値の変動をTable 4に示す。

1) 臨床効果の検討

① 起炎菌並びに細菌学的効果

起炎菌が不明であった1症例を除き, 喀痰定量培養

Table 3. Clinical summary of respiratory tract infection cases treated with panipenem/betamipron

| No | Name Age, Sex, B. W. | Diagnosis Underlying disease | Causative organisms | MIC $\mu\text{g/ml}$ at 10^6CFU/ml | Daily dose Duration | Clinical effect | Side effect | |
|----|-------------------------|--|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------|
| 1 | K. E. 53 | Chronic bronchitis (-) | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-) | 1×10^4 | 0.5g/0.5g \times 2 7 days | Good | (-) | |
| 2 | I. H. 44 | Bronchiectasis Myelodysplastic syndrome | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 1×10^5 | 0.5g/0.5g \times 2 8 days | Good | (-) | |
| 3 | T. A. 53 | Pneumonia Bronchiectasis | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> | 1×10^4 3×10^7 | 0.5g/0.5g \times 2 10 days | Good | (-) | |
| 4 | T. K. 45 | Bronchiectasis Chronic sinusitis | <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 9×10^7 3×10^6 | 0.006 0.39 | 0.5g/0.5g \times 2 14 days | Good | (-) |
| 5 | T. T. 55 | Bronchiectasis (-) | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2×10^8 5×10^6 | 0.39 | 0.5g/0.5g \times 2 8 days | Good | (-) |
| 6 | M. K. 61 | Pneumonia Chronic bronchitis Rheumatoid lung | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2×10^4 2×10^4 | 6.25 6.25 | 0.5g/0.5g \times 2 3 days | Poor | (-) |
| 7 | M. K. 59 | Chronic bronchitis Rheumatoid lung | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4×10^4 1×10^4 | 3.13 12.5 | 0.75g/0.75g \times 2 10 days | Good | (-) |
| 8 | S. S. 35 | Diffuse panbronchiolitis (-) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3×10^4 2×10^7 | 0.78 1.56 | 0.75g/0.75g \times 2 7 days | Good | (-) |
| 9 | J. I. 46 | Chronic bronchitis Chronic pulmonary emphysema | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 1×10^4 | 0.78 | 0.75g/0.75g \times 2 7 days | Good | (-) |
| 10 | J. I. 45 | Chronic bronchitis Chronic pulmonary emphysema | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 2×10^4 | 0.78 | 0.75g/0.75g \times 2 7 days | Good | (-) |
| 11 | T. E. 70 | Pneumonia Bronchiectasis | <i>Branhamella catarrhalis</i> (-) | 1×10^4 | | 0.75g/0.75g \times 2 13 days | Excellent | (-) |
| 12 | T. A. 45 | Pneumonia Lung cancer | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-) | 3×10^4 | < 0.003 | 0.75g/0.75g \times 2 15 days | Excellent | (-) |
| 13 | M. H. 52 | Chronic bronchitis Cerebral vascular accident | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-) | 2×10^4 | | 0.75g/0.75g \times 2 7 days | Excellent | (-) |
| 14 | M. S. 58 | Pneumonia Bronchiectasis | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 2×10^4 | 0.39 | 0.75g/0.75g \times 2 8 days | Good | (-) |
| 15 | S. S. 35 | Diffuse panbronchiolitis (-) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2×10^4 3×10^7 | 3.13 3.13 | 0.75g/0.75g \times 2 8 days | Fair | (-) |
| 16 | M. N. 49 | Pneumonia Rheumatoid arthritis | <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> (-) | 2×10^7 3×10^4 | | 0.5g/0.5g \times 2 7 days | Excellent | (-) |
| 17 | S. K. 53 | Pneumonia Pneumoconiosis | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 3×10^4 | | 0.5g/0.5g \times 2 15 days | Good | (-) |
| 18 | K. M. 35 | Pneumonia Chronic bronchitis | normal flora normal flora | | | 0.75g/0.75g \times 2 7 days | Good | (-) |
| 19 | Y. T. 44 | Pneumonia (-) | <i>Haemophilus influenzae</i> (-) | 7×10^7 | 0.78 | 0.5g/0.5g \times 2 4 days | Poor | (-) |
| 20 | K. S. 43 | Pneumonia | <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> | 5×10^8 5×10^7 5×10^7 | 0.39 | 0.75g/0.75g \times 2 14 days | Good | Eruption |
| 21 | S. M. 51 | Pneumonia Rheumatoid lung | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-) | 1×10^4 | 0.006 | 0.75g/0.75g \times 2 14 days | Good | (-) |

Table 4. Laboratory findings before and after the treatment with panipenem/betamipron

| Case No. | Before After | RBC ×10 ⁶ /mm ³ | Hgb. g/dl | Hct. % | WBC /mm ³ | Eos. % | Plate. ×10 ³ /mm ³ | GOT U | GPT U | ALP IU _{or} KA | LDH U | γ-GTP U | LAP U | BUN mg/dl | S-Cr mg/dl | Na mEq/l | K mEq/l | Cl mEq/l | CRP | ESR mm/h |
|----------|--------------|--|--------------|-----------|-------------------------|-----------|---|----------|----------|----------------------------|----------|------------|----------|--------------|---------------|-------------|------------|-------------|-------|-------------|
| 1 | Before After | 374 374 | 12.0 11.9 | 36.0 36.0 | 13,300 7,600 | 0 6 | 35.5 47.6 | 20 19 | 10 10 | 6.1 10.1 | 375 308 | 34.8 41.3 | 169 | 12.2 13.3 | 0.84 0.87 | 142 140 | 4.0 4.9 | 102 102 | 4+ 2+ | 152 93 |
| 2 | Before After | 295 263 | 9.3 8.3 | 27.5 24.2 | 1,600 2,000 | 2 2 | 18.5 12.3 | 19 19 | 7 9 | 63 69 | 335 317 | | | 39 45 | 2.2 2.3 | 60 | | | + | 60 20 |
| 3 | Before After | 358 370 | 8.5 9.5 | 26.8 29.3 | 14,500 6,800 | 0 4 | 38.3 43.5 | 18 21 | 11 14 | 234 192 | 341 363 | 15 17 | 54 48 | 19 13 | 0.9 0.7 | 140 137 | 4.0 4.2 | 101 95 | 6+ 3+ | 149 57 |
| 4 | Before After | 369 340 | 10.7 10.2 | 32.2 30.2 | 7,200 4,500 | 0 0 | 26.0 35.4 | 27 21 | 26 18 | 11.8 8.5 | 359 280 | 12 12 | 63 56 | 13.8 14.9 | 1.2 1.3 | 141 140 | 4.6 5.0 | 105 102 | 2+ 2+ | 35 |
| 5 | Before After | 412 430 | 12.5 12.8 | 37.9 39.4 | 10,700 5,700 | 2 6 | 22.3 27.9 | 19 27 | 15 18 | 134 137 | 360 408 | 18 20 | 62 70 | 15 14 | 1.0 0.8 | 144 144 | 4.0 4.4 | 104 104 | 4+ 4+ | 59 41 |
| 6 | Before After | 418 371 | 13.3 11.8 | 39.5 35.1 | 14,600 7,300 | 0 0 | 18.7 15.5 | 14 11 | 28 24 | 386 | 869 719 | 43 | 60 | 30 20 | 1.0 0.7 | 141 141 | 4.2 4.2 | 105 108 | 5+ 5+ | 48 116 |
| 7 | Before After | 375 362 | 11.8 10.9 | 35.8 34.2 | 8,300 9,800 | 0 0 | 29.0 28.9 | 20 9 | 29 17 | 499 568 | 705 717 | 26 21 | 57 55 | 18 17 | 0.8 0.9 | 140 142 | 4.4 4.2 | 106 100 | 2+ 2+ | 40 16 |
| 8 | Before After | 388 411 | 11.1 11.8 | 34.3 36.6 | 8,000 7,300 | 14 8 | 46.6 43.9 | 12 12 | 12 5 | 285 247 | 263 233 | 50 34 | 75 63 | 30 39 | 1.3 1.6 | 143 142 | 5.0 4.4 | 98 95 | 3+ 3+ | 108 65 |
| 9 | Before After | 378 375 | 11.5 11.6 | 35.8 35.4 | 5,500 4,200 | 5 6 | 22.3 22.1 | 22 21 | 13 10 | 288 286 | 335 313 | 16 13 | 61 59 | 23 27 | 1.2 1.1 | 142 142 | 4.2 4.1 | 104 105 | ± 2+ | 23 20 |
| 10 | Before After | 364 397 | 12.1 12.4 | 34.2 37.5 | 5,200 5,300 | 1 0 | 20.7 24.2 | 21 24 | 10 12 | 286 322 | 313 354 | 13 14 | 59 61 | 27 21 | 1.1 1.2 | 142 143 | 4.1 4.4 | 105 105 | ± 3 | 30 7 |
| 11 | Before After | 404 428 | 13.3 14.2 | 40.9 42.6 | 8,900 7,200 | 2 0 | 28.8 29.0 | 29 22 | 26 21 | 191 158 | 416 334 | 50 27 | 124 63 | 13 11 | 1.0 0.9 | 145 | 3.8 | 105 | 2+ 2+ | 50 12 |
| 12 | Before After | 284 295 | 9.2 9.5 | 27.8 29.3 | 13,300 6,500 | 3 3 | 64.0 47.7 | 23 22 | 22 15 | 163 113 | 307 347 | 31 | 63 | 23 38 | 1.2 1.4 | 133 139 | 6.0 5.2 | 92 95 | 6+ 6+ | 168 134 |
| 13 | Before After | 394 420 | 12.2 13.3 | 37 40 | 8,600 5,000 | 2 1 | 22.5 27.7 | 18 22 | 7 8 | | 276 299 | | | 26.8 23.1 | 1.06 0.95 | 140 | 4.1 | 104 | 4+ 4+ | 23 9 |
| 14 | Before After | 365 364 | 10.9 11.2 | 33.0 32.9 | 9,200 5,200 | 0 0 | 30.3 33.9 | 15 24 | 14 20 | 203 230 | 419 301 | 23 31 | 70 59 | 15 24 | 1.0 0.9 | 142 142 | 4.5 4.4 | 102 102 | 3+ 3+ | 128 57 |
| 15 | Before After | 406 411 | 11.6 11.5 | 35.7 35.9 | 9,700 8,700 | 6 11 | 52.3 40.5 | 15 13 | 8 8 | 346 233 | 198 309 | 39 35 | 59 58 | 32 36 | 1.3 1.7 | 144 139 | 4.6 4.3 | 99 92 | 2+ 2+ | 78 63 |
| 16 | Before After | 544 460 | 17.4 15.1 | 51 44 | 10,000 5,100 | 0 3 | 38.3 41.8 | 19 10 | 8 5 | 6.4 5.3 | 364 334 | 16 19 | 115 | 11.1 11.7 | 0.92 0.95 | 144 145 | 5.5 4.5 | 100 103 | 6+ 6+ | 47 38 |
| 17 | Before After | 408 434 | 13.0 13.8 | 40.5 42.0 | 9,800 6,500 | 0 1 | 14.6 15.0 | 14 15 | 6 8 | 4.7 5.6 | 322 400 | 4.3 5.0 | 72 74 | 12.1 9.6 | 0.73 0.8 | 126 135 | 3.9 3.8 | 88 95 | 6+ 6+ | 90 75 |
| 18 | Before After | 324 328 | 10.8 10.7 | 31.9 32.4 | 5,100 4,400 | 0 0 | 12.7 13.4 | 21 28 | 10 15 | 289 262 | 364 330 | 64 72 | 83 91 | 22 15 | 1.0 0.9 | 143 144 | 4.0 5.0 | 106 107 | 6+ 6+ | 81 32 |
| 19 | Before After | 359 308 | 11.4 9.5 | 32.7 28.1 | 13,100 6,200 | 0 2 | 28.3 36.6 | 29 29 | 17 23 | 6.5 7.6 | 377 268 | 21 20 | 54 51 | 28.2 13.7 | 2.3 1.7 | 140 143 | 4.0 5.0 | 98 108 | 3+ 3+ | 166 126 |
| 20 | Before After | 428 413 | 13.3 13.4 | 39.4 37.1 | 13,200 5,700 | 0 2 | 10.8 18.5 | 21 25 | 14 19 | 5.1 5.4 | 282 242 | 10 14 | 59 71 | 12.3 13.3 | 1.4 1.5 | 140 142 | 3.9 4.5 | 100 109 | 7+ 7+ | 41 |
| 21 | Before After | 443 411 | 13.1 12.4 | 42.1 37.6 | 8,300 9,600 | 16 3 | 27.3 27.8 | 24 25 | 21 24 | 6.6 7.0 | 398 312 | 20 14 | 68 60 | 14.5 13.4 | 1.4 1.3 | 145 141 | 3.6 4.0 | 104 108 | 3+ 3+ | 87 |

法により起炎菌が推定された20症例、24株の菌種別細菌学的効果を Table 5に示す。起炎菌としては、*H. influenzae* 10株、*S. pneumoniae* 7株、*P. aeruginosa* 5株、*B. catarrhalis* 2株であった。このうち、*H. influenzae* 1株が残存、また *P. aeruginosa* は減少2株、残存3株と消失した株は認められなかったが全体では75% (18/24) の菌消失率であった。本剤使用中に1例菌交代現象が認められ、交代菌として出現した *Xanthomonas maltophilia* に対する本剤のMICは $>100\mu\text{g/ml}$ と耐性であった。24株の起炎菌のうちMICを測定し得た16株に対する本剤の抗菌力を検討した。結果を Table 3に示す。本剤を使用した菌株に対する抗菌力は全て当教室保存菌株に対する値と同様であった。

Table 5. Bacteriological results of the treatment with panipenem/betamipron

| Causative organisms | No. of isolated | Bacteriological effect | | | % of bacteriological effect |
|---------------------------------|-----------------|------------------------|-----------|------------|-----------------------------|
| | | Eradicated | Decreased | Persistent | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 10 | 9 | | 1 | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 7 | 7 | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 5 | | 2 | 3 | |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 2 | 2 | | | |
| Total | 24 | 18 | 2 | 4 | 75 |

superinfected: *Xanthomonas maltophilia* 1 strain (Case No.3)

② 臨床効果

PAPM/BPにて治療を行った21症例に対する臨床効果を Table 6に示す。著効4例、有効14例、やや有効1例、無効2例と著効と有効を併せた有効率は85.7%と優れた臨床効果を示した。臨床的無効3症例(やや有効も含む)は *H. influenzae* 性肺炎の1例、慢性持続緑膿菌感染症の急性増悪例、並びに肺炎例であった。1回投与量別の臨床効果を Table 7に示す。1回投与量0.5g/0.5gでの臨床効果は有効6例、無効2例と有効率は75% (6/8)であった。一方、1回投与量0.75g/0.75gでは著効4例、有効8例とやや有効1例と無効はなく、また著効例が多く有効率も92.3% (12/13)と優れていた。

2) 副作用の検討

症例20で本剤使用中に皮疹の副作用を認めた。皮疹は肺炎の治療中10日目に出現し、重篤ではなかったが、本剤治療により肺炎がほとんど治癒していたために本剤を中止したところ皮疹は2日で消失した。臨床検査値異常も1例に出現した。症例はNo. 14肺炎に対し本剤

Table 6. Clinical effect of the treatment with panipenem/betamipron

| Diagnosis | No. of cases | Bacteriological effect | | | | % of satisfactory clinical response |
|--------------------------|--------------|------------------------|------|------|------|-------------------------------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Pneumonia | 11 | 3 | 6 | | 2 | |
| Chronic bronchitis | 5 | 1 | 4 | | | |
| Bronchiectasis | 3 | | 3 | | | |
| Diffuse panbronchiolitis | 2 | | 1 | 1 | | |
| Total | 21 | 4 | 14 | 1 | 2 | 85.7 |

Table 7. Clinical effect of the treatment with differential dose of panipenem/betamipron

| Diagnosis | 1.0g/1.0g/day | | 1.5g/1.5g/day | |
|--------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| | No. of cases | No. of satisfactory clinical response | No. of cases | No. of satisfactory clinical response |
| Pneumonia | 4 | 2 | 7 | 7 |
| Chronic bronchitis | 1 | 1 | 4 | 4 |
| Bronchiectasis | 3 | 3 | | |
| Diffuse panbronchiolitis | | | 2 | 1 |
| Total | 8 | 6 | 13 | 12 |

を1回0.75g/0.75g、1日2回にて治療し、8日間使用した。本剤終了後にBUN 15→24mg/dlと上昇していたが、その後の再検により11日後には19mg/dlと正常化していた。その他の症例には本剤投与によると考えられる副作用・臨床検査値異常は認められなかった。

4) 代表的症例の検討

① *H. influenzae* 感染症 (Fig. 6)

症例3 Pneumonia 68歳、女性

1976年より5回の入院歴のある気管支拡張症の患者である。1988年7月20日寒気とともに咳嗽が悪化、その後膿性痰が1日100mlと増加し入院となった。1988年7月26日入院時に呼吸困難強度、39℃の発熱、胸部X線写真上両側上中肺野に浸潤影を認め肺炎と診断した。喀痰より *H. influenzae* $1 \times 10^8/\text{ml}$ を検出したため、本剤1回0.5g/0.5g、1日2回点滴静注法にて化学療法を開始した。投与2日目には完全に解熱し呼吸困難も3日目に軽減、膿性痰の改善、起炎菌の消失を認め有効と判定した。また本剤投与5時間後には喀痰中より起炎菌は消失していた。本剤の起炎菌 *H. influenzae* に対するMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、本患者における最高喀痰中濃度は2.2 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 2)とMICを大きく凌駕していた。本剤投与終了時に喀痰より *X. maltophilia* $3 \times 10^7/\text{ml}$ が交代菌として検出されたが症状を伴っておら

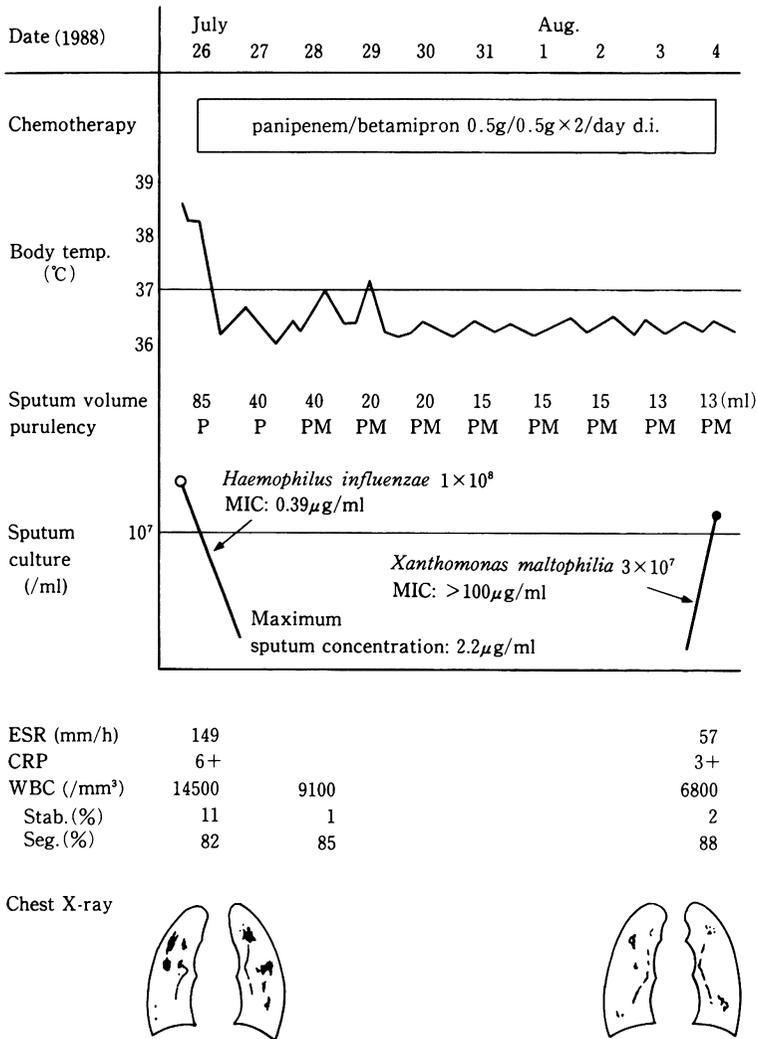


Fig. 6. *Haemophilus influenzae* infection Pneumonia (T. A., 68y.o., F)

ず菌交代現象と判断した。なお本菌に対する本剤の抗菌力は MIC >100 μg/ml であった。

② *H. influenzae* + *S. pneumoniae* の複数菌感染症 (Fig. 7)

症例4 Bronchiectasis, 68歳, 男性

数年前より喀痰が出現するようになった気管支拡張症の患者である。1988年8月23日より咳嗽, 膿性痰が悪化し, 38°C台の発熱を伴うようになり入院となった。喀痰より *H. influenzae* 3 × 10⁶/ml, *S. pneumoniae* 9 × 10⁷/ml が検出されたため本剤1回0.5g/0.5g, 1日2回点滴静注法にて化学療法を開始した。投与翌日には解熱し, 労作性呼吸困難, 胸部ラ音も5日目にはは

ぼ消失し有効と判定した。本症例の喀痰中濃度を Fig. 3に示した。投与当日における peak 値は0.36 μg/ml, 炎症の治りつつある翌日には喀痰中濃度も低下傾向が認められた。起炎菌の *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は0.006 μg/ml で投与翌日には消失したものの, *H. influenzae* (MIC : 0.39 μg/ml) は消失に3日を要した。

③ *P. aeruginosa* 感染症 (Fig. 8)

症例7 Chronic bronchitis, Rheumatoid lung, 55歳, 男性

1983年より慢性気管支炎にて治療中の患者である。1988年リウマチ肺を合併, 4月よりプレドニゾロンを

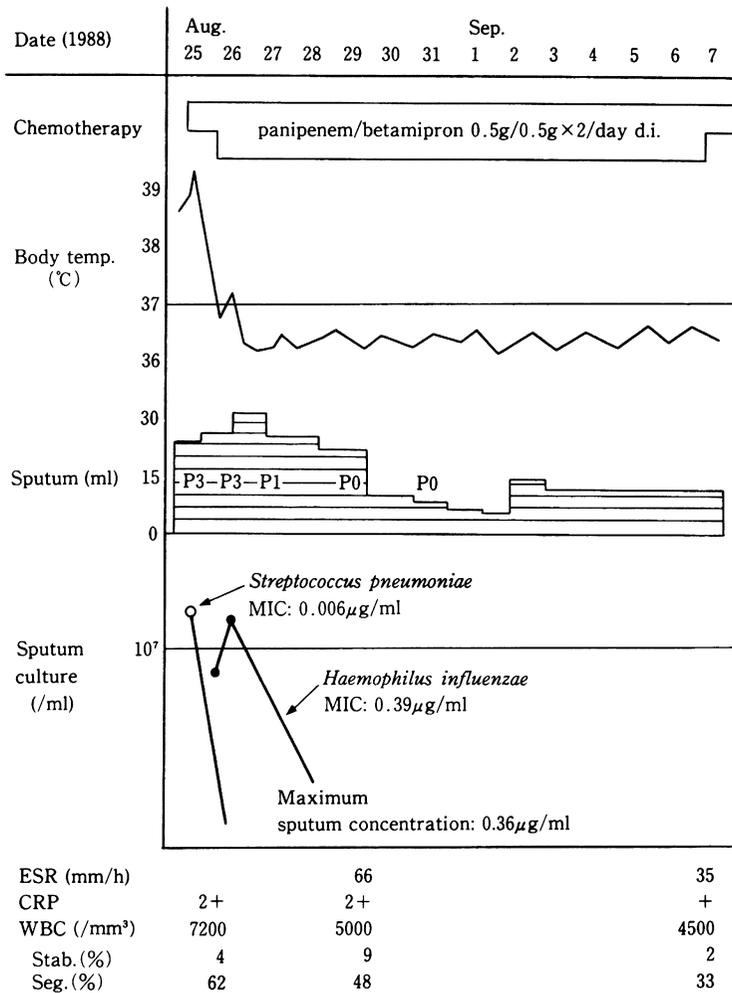


Fig. 7. *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae* infection
Bronchiectasis (T. K., 68y.o., M)

使用中で同時期より持続的緑膿菌感染症となっていた。7月緑膿菌性肺炎を併発し、本剤1回0.5g/0.5gで治療を行ったが無効であった (Case No. 6. MIC: 6.25 µg/ml)。

今回は同菌による急性増悪に対して1回0.75g/0.75gにて治療を行った。本剤投与時に *P. aeruginosa* は 4×10^8 /mlであったが投与後初期に減少、以後不変で最終的に 1×10^5 /mlであった。細菌学的には菌減少、喀痰量・膿性度の改善、炎症反応の改善を認め有効と判定した。本症例における喀痰中濃度を Fig. 4に示した。本症例でも投与当日に最高値 $3.75 \mu\text{g/ml}$ を示し、炎症の改善しつつある翌日には喀痰中濃度の低下傾向が

認められた。本剤の本菌に対する MIC は投与開始時に $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、投与終了時には $12.5 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた。

5) 無効症例の検討並びに興味ある症例

本研究において臨床的無効例が3例存在した。*P. aeruginosa* 感染症に無効、やや有効が1例ずつ、1例は *H. influenzae* 性肺炎であった。

① *H. influenzae* 性肺炎

基礎疾患のない80歳、女性の *H. influenzae* 性肺炎に対して本剤1回0.5g/0.5g、1日2回投与にて治療を開始した。しかし、発熱は持続し、咳嗽、喀痰膿性度・量ともに不変であった。胸部X線写真上は明らか

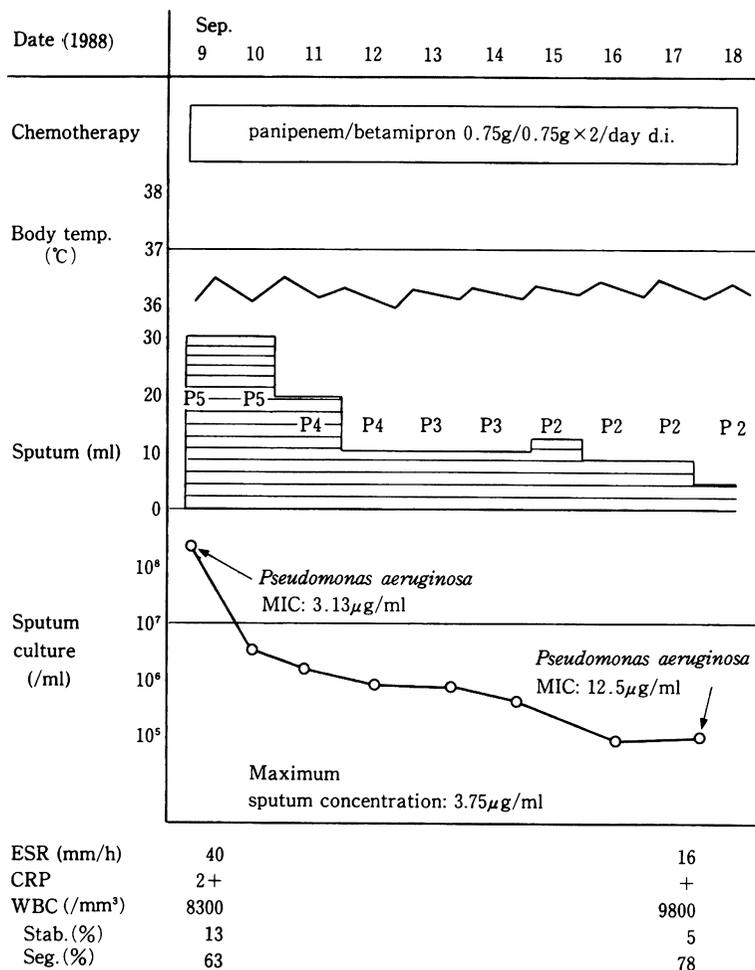


Fig. 8. *Pseudomonas aeruginosa* infection
Chronic bronchitis, Rheumatoid lung (M. K., 55y.o., M)

に悪化しており投与4日目に無効と判定し、CMXに変更した。本剤の本菌に対する抗菌力はMIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。本症例では喀痰中濃度が測定できなかったために無効原因の解明はできなかったが、1回量0.5g/0.5gでは本菌のMIC値に達しなかったものと推察される。

② *P. aeruginosa* 感染症

P. aeruginosa が起炎菌となった症例が5例存在した。症例6と7、症例8と15はそれぞれ同一症例、症例5も慢性持続性緑膿菌性肺炎感染症であり、いずれも菌消失には至らなかった。

i) 症例6と7

症例6は緑膿菌性肺炎、7は緑膿菌による急性増悪例である。症例7の喀痰中濃度はFig. 8に示した。肺炎に対しては1回量0.5g/0.5gで治療したが無効であった。一方、急性増悪時には1回量0.75g/0.75gで治療し有効であった。本剤の抗菌力は肺炎時MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、急性増悪時に3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、この間は約2ヵ月である。また肺炎に対しては本剤が無効であったためにE-1040に変更した。E-1040の本菌に対する抗菌力はMIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と本剤と同じであったが臨床的に有効であった。

ii) 症例8と15

DPBにおける持続的緑膿菌感染症の急性増悪時に

本剤を2回とも1回量0.75g/0.75gで治療を行った。

初回治療時にはMICは0.78 μ g/mlで有効、約6ヵ月後の急性増悪時にはMICは3.13 μ g/mlに上昇しており、臨床的にはやや有効に留まった。

iii) 本剤使用中の *P. aeruginosa* の耐性化

本研究において起炎菌が *P. aeruginosa* であった症例が5症例存在し、いずれも菌消失には至らなかったために、4症例における本剤使用前後の感受性を検討した。

症例6では3日間使用にて6.25→6.25 μ g/mlと変化なく、症例7では10日間使用にて3.13→12.5 μ g/mlへと上昇が認められた。また症例8では8日間使用にて0.78→1.56 μ g/ml、症例15では7日間使用にて3.13→3.13 μ g/mlと有意の変化は認められなかった。

III. 考 察

PAPM/BPは新しく開発された carbapenem 系抗生物質である。本系統の薬剤として既に臨床応用可能となった IPM/CS⁹⁾は高い評価を得、呼吸器感染症における有用性も確立されつつある。現在の呼吸器感染症の起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*⁹⁾, *P. aeruginosa*, *S. aureus* が中心⁷⁾となっている。既に臨床使用されて久しい第3世代注射用セフェム剤は呼吸器感染症の起炎菌の中心となる前3菌種に優れた抗菌力を有し、実際の臨床の場でも抗菌力相応の評価を受けるに至っている。しかしながら、現時点での第3世代のセフェム剤は1剤で *S. aureus* や慢性気道感染症で問題となる *P. aeruginosa* にまで抗菌力を有する薬剤はなく、この2菌種にも抗菌力を拡大した carbapenem 系抗生剤には大きな期待がかけられている。本研究の目的は上記5大菌種に対して *in vitro* 抗菌力を有する PAPM/BP が、臨床の場で抗菌力通りの効果を発揮しうるか、また血中濃度、喀痰中濃度、局所気管支分泌物中濃度から考えて本剤の1回量を如何に設定すべきか、さらには呼吸器感染症における本剤の利点とは何かを検討することにあつた。

本剤の *in vitro* 抗菌力は、呼吸器病原性が明確な教室保存 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* の5大起炎菌株に対して、既存の注射用 β -ラクタム抗生剤と較べて満遍ない抗菌力を有していた。実際に本剤を投与した呼吸器感染症由来の菌株に対しても、MICを測定し得た範囲において *H. influenzae* では0.39~0.78 μ g/ml、*S. pneumoniae* で0.006 μ g/ml以下の抗菌力を示していた。特に *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* 感染症では、今回の臨床的検討で細菌学的にも臨床的にも無効例がなく、この2菌種に関しては *in vitro* 抗菌力がそのまま臨床

効果に反映されたものと考えられる。

本剤の投与量に関しては1回0.5g/0.5gまたは0.75g/0.75gの1日2回点滴静注で治療を行い至適投与量を検討⁹⁾した。この際の有効率は既に前記成績で示した通りで、起炎菌が決定され本剤に感受性を有すれば1回量0.5g/0.5gで十分に治療が可能である。特に本剤が十分な抗菌力を有する *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* に関しては1回量0.5g/0.5gで確実な臨床効果が得られると考えられる。しかし、1回量0.5g/0.5gと0.75g/0.75gでは、ただ単に両者の有効率における差以上の違いが存在する。それは治療開始後の臨床効果発現の速やかさという点においてである。0.5g/0.5g投与例、0.75g/0.75g投与例で疾患背景、起炎菌に大きな偏りはないと考えられるにもかかわらず、著効と判定された例が0.75g/0.75g投与群に集中したのは、以前より私共が提唱している薬剤の切れ味⁹⁾¹⁰⁾が評価されたためである。

呼吸器感染症で最も重要な菌種である *H. influenzae* に対する本剤の適応を考えてみる。当教室における入院患者は連日喀痰定量培養を行い、喀痰中起炎菌消失時点を捉えることを原則としている。起炎菌が緑膿菌以外の症例で検討すると、投与翌日に起炎菌が消失していない症例が4症例5菌株存在した。菌種は *H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae* 2株である。この *H. influenzae* 菌株に対する本剤の抗菌力は3株とも0.39 μ g/mlであった。このうち2症例では喀痰中濃度も測定してあり (Case No. 2, 4)、この2例および他の1例とも *H. influenzae* を喀痰中から消滅させるまでに計1.5g/1.5g~2.5g/2.5gを要した。最近の第3世代のセフェム剤は通常投与量で1回投与すれば喀痰中から *H. influenzae* は検出されなくなるのが普通である。従って、本剤の本菌に対する臨床的有用性は1回投与量0.5g/0.5gで十分に保証されるものの、①本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力は第3世代セフェム剤に比べて充分とは言えない点、②実際に臨床的無効例、細菌学的無効例が各1例ずつ存在したこと、③また上記のように菌消失までに日数を要する例が少なからず存在することから、病態によっては1回0.75g/0.75g投与が勧められる。また症例9、10は同一症例で *H. influenzae* の繰り返し感染症の患者である。本剤が *H. influenzae* の繰り返し感染症を阻止し得なかった事実は、繰り返し感染の点からは本剤も通常の β -ラクタム剤の性質を免れない¹¹⁾ことを示すものである。

緑膿菌感染症に関しては、2例の同一症例に時期を変えて再度投与を行った結果、興味深い点が明らかとなった。第一点はMICと臨床効果との関係である。1

例において MIC 3.13 μ g/mlでは有効, MIC 6.25 μ g/mlでは無効であり, 他の1例では0.78 μ g/mlで有効, 3.13 μ g/mlではやや有効であった。投与量は1回を除き0.75g/0.75g例であり, 本菌感染症と本剤においては MIC 3.13 μ g/ml附近に critical pointが存在すると考えられる。これは喀痰中濃度, 本剤の抗菌力を考慮しても同様の結論が導かれる。従って, *P. aeruginosa* 感染症においては本菌感染症を許す生体側の気道の荒廃, 薬剤移行性の困難さから考えても1回0.75g/0.75g投与が必要と思われる。

第二点は IPM/CS で問題となっている薬剤使用中の *P. aeruginosa* の急速な耐性化⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾である。本研究で検討した4症例では1株に耐性化が認められた。今回の症例のように, 持続性緑膿菌性肺炎感染症では本菌を消失せしめることは現段階において事実上不可能であるために本剤使用中においてはこの急速な耐性化に関する検討が今後必要となろう。

現在 MRSA は有効な薬剤が限られ, 特に感染症治療の中心となるべき β -ラクタム剤に一樣に耐性である¹⁴⁾ことから大きな問題となっている。その中で carbapenem 系抗生剤は本菌に対して既存の β -ラクタム剤とやや異なった態度を有することから臨床上期待がかけられている。今回の私共の症例には *S. aureus* 感染症がなく, 明確には言及し得ないものの *in vitro* 抗菌力において47株中21株で MIC \leq 0.2 μ g/mlであり, かつ MRSA の52.3%に対しても MIC 6.25 μ g/ml以下の抗菌力を有しており, さらに MSSA を含めた全体の72%を3.13 μ g/ml以下で発育を阻止することから, *S. aureus* 感染症における本剤の有効性¹⁵⁾が期待されよう。しかし, 本文中に示したように MRSA に対する本剤の抗菌力は DMPPC に連動しており今後感受性の動向に注意を払う必要がある。

喀痰中濃度を5人の患者において測定した結果では最高値0.166 μ g/ml \sim 3.75 μ g/mlの値を得, また気管支局所分泌濃度で3.26 μ g/mlを得た。そして実際に本剤を投与した呼吸器感染症由来の起炎菌株のうち, 臨床的に有効であった最も高い MIC 値は3.13 μ g/mlであった。この成績は本剤に MIC 3.13 μ g/ml以下の感受性を示す菌に対しては充分有効性が期待できることを示唆するものである。

本剤使用中の菌交代は重症の *H. influenzae* 性肺炎治療中に1例のみ認められ, 交代菌は本剤に耐性の *X. maltophilia* であった。当科における MK-0787/MK-0791 (IPM/CS) 治験時⁵⁾にも1例のみ菌交代が認められ, この時も *X. maltophilia* への菌交代であった。本剤は強い抗菌力, 幅広い抗菌スペクトラムを有するこ

とから重症・難治性感染症に使用されることが考えられ, この際の菌交代の方向性を示すものとして興味深い。

以上, 本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と結論されるが, 本剤に十分な効果を期待するためには1回0.75g/0.75g投与が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法 \geq 10⁷/mlの意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 4) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療における抗生物質の体液中濃度測定の意義 β -ラクタム剤について。Chemotherapy, 34(3): 250~261, 1986
- 5) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究 β -濃度測定法と慢性気道感染症を中心として。Chemotherapy, 33 (S-4): 712~725, 1985
- 6) Nagatake T: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. Tohoku J Exp Med 147: 1~13, 1985
- 7) 松本慶蔵, 永武 毅: 起炎菌の決定。Annual Review 呼吸器 1991, p. 77~85, 南江堂, 東京, 1991
- 8) 松本慶蔵: 抗生物質製剤の用法・用量設定についての考え方と問題点 β 臨床第 I 相から広範応用まで。臨床薬理 2(1): 9~22, 1986
- 9) 松本慶蔵, 他 (20施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-1): 565~585, 1981
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 高橋淳, 田口幹雄, 隆杉正和, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における Aztreonam の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-1): 520~534, 1985
- 11) 高橋 淳, 松本慶蔵, 六戸晴美, 渡辺貴和雄: *Haemophilus influenzae* 繰り返し感染に対する Macrolide 系, Tetracycline 系 抗 生 剤, 新 Quinolone 系 抗 菌 剤 の 繰 り 返 し 感 染 阻 止 効果。Chemotherapy 34: 1265~1271, 1986
- 12) Quinn J P, Dudek E J, Dinvincenzo C A: Emergence of resistance to imipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Infect Dis 154: 289~288, 1986
- 13) Studemeiser A E, Quinn J P: Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability.

- Antimicrob Agents Chemother. 32 : 1267~1266, 1988
- 14) 松本慶蔵, 高橋 淳, 宍戸春美, 渡辺貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 本邦における最近の病原性明確な黄色ブドウ球菌 - 4年間の薬剤感受性と coagulase 型別 の 変化. Chemotherapy 37 : 549~562, 1989
- 15) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1). CS-976, 岐阜 1990

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF PANIPENEM/ BETEMIPRON, A NEW CARBAPENEM ANTIBIOTIC

Atsushi Takahashi¹⁾, Masakazu Takasugi¹⁾, Yoshiaki Utsunomiya¹⁾,
Moritoshi Akiyama¹⁾, Misao Tao¹⁾, Hironori Masaki¹⁾, Hidefumi Ishikawa¹⁾,
Fuminari Sonoda¹⁾, Hidehiko Hirose¹⁾, Kenji Kawakami¹⁾,
Kiwao Watanabe¹⁾, Tsuyoshi Nagatake¹⁾, Keizo Matsumoto¹⁾, Hirofumi Tanaka²⁾,
Hiroshi Yamashita²⁾, Mikio Taguchi³⁾, Tasuku Sakamoto⁴⁾, and Hiroshi Suzuki⁴⁾
¹⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
12-4, Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan
²⁾Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital
³⁾Department of Internal Medicine, Kawatana National Hospital
⁴⁾Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) is a new carbapenem antibiotic, which contains panipenem (PAPM) and betamipron (BP). We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

The antibacterial activity of PAPM against respiratory pathogenic bacteria was superior to those of other β -lactam antibiotics: its MIC₅₀ (the minimum concentration at which 50% of isolates were inhibited) of PAPM at 10⁶CFU/ml was 0.78 μ g/ml against *Haemophilus influenzae*, <0.003 μ g/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.025 μ g/ml against *Branhamella catarrhalis*, 0.1 μ g/ml against *Staphylococcus aureus*, and 12.5 μ g/ml against *Pseudomonas aeruginosa*.

The maximal sputum levels of PAPM ranged 0.166 μ g/ml to 3.75 μ g/ml in 5 patients with respiratory tract infections and the ratios of maximal sputum levels to peak serum levels were 0.5%, 14.6% and 6.25% in 3 patients out of these 5 patients during treatment of PAPM/BP.

Twenty-one patients with respiratory infections were studied on clinical evaluation of PAPM/BP, which was administered 1.0g/1.0g or 1.5g/1.5g daily for 3 to 15 days. Causative organisms were *H. influenzae* (10), *S. pneumoniae* (7), *B. catarrhalis* (2), and *P. aeruginosa* (5). The bacteriological effect was 75%, and the clinical therapeutic efficacy was 85.7%.

From these results, we concluded that PAPM/BP was one of the effective and useful antibiotics for the treatment of respiratory tract infections.