

呼吸器感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

小西一樹・樋口清一・斯波明子・小原秋穂・菅原和重・時田幸絵・田村昌士
岩手医科大学第三内科*

毛利 孝

八戸赤十字病院第三内科

注射用カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron の呼吸器感染症に対する臨床的検討を行った。

1) 呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効3例, 不明1例であり, 本剤の効果が期待できないマイコプラズマによる感染症の症例12および症例13は効果判定からは除外し安全性の判定のみ検討を行った。

2) 細菌学的効果では6例で起炎菌が分離され5株の *Pseudomonas aeruginosa* は減少1例, 菌交代1例, 不変3例, *Staphylococcus aureus* 1株は不変, *Klebsiella pneumoniae* 1株は消失であった。

3) 本剤投与による副作用は1例で投与開始後6日目に, 嘔気を認めたが投与終了後, 速やかに消失した。臨床検査値の異常値の出現ではGPTの上昇1例, GOT, GPTの上昇1例, 好酸球増多1例, GOT, GPTおよびAL-Pの上昇が1例, GOT, GPT, AL-P, LDHおよび γ -GTPの上昇が1例あったがいずれも軽度であった。

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新しい注射用のカルバペネム系抗生剤で抗菌活性を持つ panipenem (PAPM) とその腎毒性軽減剤であるアミノ酸の誘導体 betamipron (BP) を重量比1:1で配合してある。本剤は第三世代のセフェム系抗生剤と比較し, より広範囲かつ強力な抗菌力を有し, 特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても強い抗菌活性を示す。また, 各種細菌が産生する β -lactamase に対して阻害活性を示し, 極めて安定である。現在までの臨床試験において, 呼吸器感染症での臨床効果は77.8% (308/386) の有効率であり分離菌別臨床効果で80.2%の菌消失率が認められた。また, 副作用, 臨床検査値異常はそれぞれ3.3%, 12.7%の出現率であった¹⁾。

対象患者は昭和63年11月~平成元年9月までの期間に岩手医科大学第三内科およびその関連施設である八戸赤十字病院に入院した呼吸器感染症13例で22歳~90歳までの成人, 男性6例, 女性7例である。PAPM/BPの投与方法は1回に0.5g/0.5gないし0.75g/0.75gを1日2回朝夕30~60分の点滴投与とした。投与期間は

8日~15日であった。効果判定に影響を及ぼすと考えられる併用薬剤および処置は原則として避けた。

臨床効果の判定は, 発熱, 咳嗽, 喀痰 (性状, 量) などの臨床症状と胸部X線所見および白血球数, CRP, 赤沈値などの検査値の改善度を参考にし, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階ならびに不明で行った。細菌学的効果の判定は患者の喀痰より分離された細菌で起炎菌と認められたものについて菌消失, 菌減少, 菌交代, 不変, 不明の5種類で判定した。副作用の観察は本剤投与後の自覚症状 (発疹, 胃腸症状, 発熱など) と臨床検査値 (赤血球数, 血色素量, 血小板数, 白血球数およびその分類などの血液学的検査, GOT, GPT, AL-Pなどの肝機能検査さらにBUN, クレアチニン, 尿所見など) について異常値出現の有無を観察した。以上, 臨床効果, 副作用の有無, 臨床検査での異常値の出現の有無とその程度などにより総合的観察を行い, 有用性について, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なし, 不明の5段階に分けて評価した。

PAPM/BP 投与症例の概要を Table 1 に示す。細菌性肺炎5例, 閉塞性気管支細気管支炎2例, びまん

Table 1. Therapeutic effect of panipenem/betamipron on respiratory tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms		Bacteri- ological effect	Clinical effect	Usefulness	Side effect
				Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After				
1	46	M	Acute pneumonia (Lingual cancer)	0.5/0.5×2	15	14.0/ 14.0	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Unchanged	Good	Excellent	(-)
2	90	M	Acute pneumonia	0.5/0.5×2	13	13.0/ 13.0	Not done	Not done	Unknown	Fair	Fair	GOT↑GPT↑ ALP↑LDH↑ γ-GTP↑
3	73	M	Acute pneumonia (Cerebral infarction Myocardial infarction Cardiac failure)	0.5/0.5×2	14	14.0/ 14.0	Normal flora	<i>Candida</i> spp.	Unknown	Good	Useful	(-)
4	33	F	Acute pneumonia (Bronchial asthma)	0.5/0.5×2	32	14.0/ 14.0	Normal flora	Not done	Unknown	Good	Useful	(-)
5	84	M	Acute pneumonia (M proteinemia Vesical tumor)	0.75/0.75×2	14	21.0/ 21.0	Not done	Not done	Unknown	Poor	Not useful	(-)
6	56	F	Bronchiolitis obliterans	0.5/0.5×2	8	8.0/ 8.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	Not useful	GOT↑GPT↑ ALP↑
7	56	F	Bronchiolitis obliterans	0.5/0.5×2	15	15.0/ 15.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Partially eradicated	Good	Useful	(-)
8	22	F	Diffuse panbronchiolitis	0.75/0.75×2	15	22.5/ 22.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Replaced	Good	Useful	Eos. ↑
9	63	F	Chronic bronchitis (Obsolete pulmonary tuberculosis)	0.5/0.5×2	14	13.5/ 13.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Reduced	Good	Useful	(-)
10	70	M	Bacterial pleurisy	0.75/0.75×2	10	15.0/ 15.0	Negative	Normal flora	Unknown	Poor	Not useful	GOT↑ GPT↑
11	42	F	Respiratory tract infection (Diffuse panbronchiolitis) Pneumothorax	0.75/0.75×2	11	16.5/ 16.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Unchanged	Unknown	Unknown	Nausea
12	34	F	Mycoplasmal pneumonia	0.5/0.5×2	4	3.0/3.0	Normal flora	Normal flora	-	-	-	GPT↑
13	34	M	Mycoplasmal pneumonia	0.75/0.75×2	15	21.0/21.0	Normal flora	Normal flora	-	-	-	(-)

性汎細気管支炎1例, 慢性気管支炎1例, 細菌性胸膜炎1例, 気道感染症1例, マイコプラズマ肺炎2例である。ただし, 本剤の効果が期待できないマイコプラズマによる症例12および13は効果判定からは除外し, 安全性の判定のみ検討を行った。以上の症例のうち基礎疾患は細菌性肺炎で舌癌が1例, 気管支喘息が1例, 脳梗塞・心筋梗塞・心不全が1例, M蛋白血症・膀胱腫瘍が1例, 慢性気管支炎で陳旧性肺結核が1例, びまん性汎細気管支炎・気胸が1例である。解析対象11例の臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効3例, 不明1例であり, 有効率は54.5%であった。喀痰の喀出がなかった症例や分離された細菌が正常細菌叢に属するもの, すなわち起炎菌不明の症例が5例あった。

起炎菌が判明したもののうち, *P. aeruginosa* が5株検出されており3株が不変, 1株が減少, 1株が菌交代であり, *S. aureus* 1株は不変, *K. pneumoniae* 1株は消失であった。

本剤の投与中および投与後に異常と思われる自他覚症状は症例11において薬剤投与開始後6日目に, 嘔気を認めたが中程度の症状であったため, 中枢および末梢性嘔吐の両者に有効である中枢性胃腸機能調整剤のmetoclopramideを用い対症療法を施しながら投与を継続した。嘔気は投与終了後, 速やかに消失した。臨床検査値の異常値の出現ではGPTの上昇1例, 好酸球増多1例, GOT, GPTの上昇が1例, GOT, GPTおよびALPの上昇が1例, GOT, GPT, ALP, LDHお

Table 2. Laboratory findings of patients treated with panipenem/betamipron

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	398	12.3	37.9	13,500	—	32.0	10	9	—	14.4	0.4
	A	412	12.7	38.0	11,300	1.0	51.5	12	13	112	13.1	0.6
2	B	390	12.3	35.0	7,300	0	21.4	19	12	80	12.8	0.7
	A	385	11.4	35.3	6,100	1.0	37.6	40	36	156	10.6	0.7
3	B	318	9.6	28.2	8,100	2.7	20.4	22	11	121	27.9	0.8
	A	337	10.1	32.5	7,800	5.3	31.0	20	16	138	37.6	0.5
4	B	529	13.6	45.7	10,800	3.0	28.7	16	10	8.0(KA)	9.4	0.6
	A	458	12.8	39.2	6,800	10.0	25.5	11	6	6.0(KA)	10.9	0.7
5	B	380	12.3	37.9	8,200	2.0	26.0	39	28	158	18.2	0.8
	A	478	15.1	48.0	7,600	3.1	25.4	27	6	142	26.8	1.0
6	B	418	12.0	37.2	15,200	0.9	17.6	11	4	95	7.3	0.1
	A	399	12.7	36.3	16,900	3.7	29.5	15	10	135	20.5	0.1
7	B	383	11.0	33.0	7,500	3.0	31.2	16	10	112	7.3	0.3
	A	349	10.7	30.7	7,000	3.0	29.3	15	4	85	—	—
8	B	507	14.8	45.9	12,200	1.8	35.9	12	8	93	17.6	0.4
	A	490	14.4	44.3	8,600	6.5	—	21	21	95	19.9	0.5
9	B	401	11.3	34.8	7,200	2.0	40.5	13	8	110	16.3	0.7
	A	392	10.9	32.9	6,700	2.0	40.5	17	10	120	13.1	0.5
10	B	401	12.3	37.4	19,600	1.4	29.2	17	17	75	8.8	0.7
	A	369	11.4	33.4	11,400	2.6	46.0	38	48	154	10.2	0.6
11	B	514	14.1	45.2	12,900	1.8	50.7	14	6	90	7.6	0.5
	A	476	14.1	41.2	13,100	1.7	52.1	16	9	91	12.3	0.5
12	B	402	11.8	36.1	8,600	0	25.3	18	14	50	9.3	0.5
	A	392	11.8	34.6	8,900	1.0	33.0	32	33	50	9.5	0.5
13	B	490	16.2	48.7	6,200	1.0	19.4	115	83	13.5(KA)	17.4	1.0
	A	458	15.2	46.3	5,800	6.0	36.9	21	19	10.0(KA)	10.7	1.0

B: before treatment A: after treatment

よび γ -GTP の上昇が 1 例観察されたがいずれも軽度であった。

以上より、各症例について臨床効果と副作用の両面より勘案した結果、極めて有用 1 例、有用 5 例、やや有用 1 例、有用性なし 3 例、不明 1 例であり、有用率 54.5% であった。

カルバペネム系の抗生剤として開発された PAPM/BP は β -lactamase に極めて安定でその誘導能も低く、いわゆる第三世代のセフェム系抗生物質と比較し、特に MRSA, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌活性を示し¹⁾²⁾、その臨床効果が期待される。今回我々の検討においては、起炎菌として *P. aeruginosa* が検出された症例の 5 株の菌の消失率は 25% と低いが、この 5 症例の感染症はすべて慢性疾患で臨床的有効

率は 75% であった。難治性の慢性感染症の性質からして完全な除菌は難しいが、やはり PAPM/BP の臨床効果はかなり高いものと考えられる。副作用、臨床検査値異常の認められた症例もあったが、本剤の有する抗菌スペクトラムおよび抗菌力からみて呼吸器感染症に対する有用性が期待される。

文 献

- 1) 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
- 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

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Kazuki Konishi¹⁾, Seiichi Higuchi¹⁾, Akiko Shiba¹⁾, Akiho Ohara¹⁾,
Kazushige Sugawara¹⁾, Yukie Tokita¹⁾ Masashi Tamura¹⁾
and Takashi Mouri²⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka 020, Japan

²⁾Third Department of Internal Medicine Hachinohe Red Cross Hospital

A clinical study on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a carbapenem antibiotic for injection, in the treatment of respiratory tract infections was performed.

1) The clinical efficacy of PAPM/BP in the treatment of respiratory tract infections was good in 6, fair in 1, poor in 3, and unknown in 1 patient excluding cases 12 and 13 with mycoplasma pneumonia, on which PAPM/BP could not be expected its effects.

2) In the bacteriological study, causative organisms were isolated from 6 patients; 1, 1 and 3 of 5 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were respectively found to be decreased, replaced, and unchanged; 1 strain of *Staphylococcus aureus* remained unchanged; 1 strain of *Klebsiella pneumoniae* was eradicated.

3) One patient had vomiting as a side effect on the 6th day after the beginning of injection. However, the symptom was moderate, and this patient could continuously received PAPM/BP while being treated with conservative medication. The vomiting rapidly disappeared after the termination of treatment. Abnormally laboratory findings were found eosinophilia in 1, increases in GOT, GPT and AL-P, and increases in GOT, GPT, AL-P, LDH and γ -GTP in each 1, but all mild.