

呼吸器感染症に対するpanipenem/betamipronの臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・大野 勲・佐藤るり子・三浦康子・荻原央子・佐藤裕子・滝島 任
東北大学医学部第一内科*

呼吸器感染症7例に対し、新しいcarbapenem系抗生物質panipenem/betamipron (PAPM/BP) を1日1.0g/1.0g~1.5g/1.5g点滴静注し、以下の成績を得た。

細菌学的効果：起炎菌、*Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Branhamella catarrhalis*各々2株および*Enterobacter aerogenes* (1株)のうち消失したものは、*B. catarrhalis* (2株), *S. pneumoniae* (2株) *E. aerogenes* (1株)で消失率は71.4%であった。MRSA 2株は、除菌できなかった。投与後出現菌としては、*Haemophilus influenzae*と*Enterococcus faecalis*が各々1株、*Xanthomonas maltophilia*が3株であった。

臨床的效果：著効2例(慢性肺気腫、肺炎各々1例)、有効2例(ともに肺炎)、やや有効1例(肺炎)、無効2例(慢性肺気腫、肺炎各々1例)であった。無効の2例は、*B. catarrhalis*およびMRSAによる感染例である。自覚的副作用はなかったが、臨床検査値で1例に血小板減少およびGOT, GPT, AL-P, LDHの軽度上昇、他の1例にGOT, GPT, AL-P, γ -GTPの軽度上昇が認められた。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM, 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carbapenem系抗生物質で、panipenem (PAPM) とbetamipron (BP) の1:1配合剤である。PAPMは β -lactamaseに安定で、好気性ならびに嫌気性グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有する。一方、BPは腎毒性発現部位への β -lactam剤取り込み抑制作用を有し、PAPMの安全性を高めるために配合されている。BPはcilastatin(CS)とは異なり、腎デヒドロペプチダーゼ-I阻害作用を有しないアミノ酸誘導体である。

今回我々は、本剤を7例の呼吸器感染症に使用し、その有用性と安全性を検討したので報告する。

平成元年1月から7月の期間、当科に入院した患者7名(すべて男性)で、年齢は66歳から81歳であった。疾患内訳はTable 1に示すごとく、肺炎5例、肺気腫の二次感染2例であり、それらの基礎疾患ないし合併症は、肺線維症および脳梗塞各々2例、塵肺1例であった。重症度別では軽症2例、中等症4例、重症1例であった。喀痰定量培養¹⁾で $\geq 10^7$ CFU/mlに分離されたものを起炎菌とした²⁾。その内訳は*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*および*Branhamella catarrhalis*各々2例、*Enterobacter aerogenes* 1例で

あった。*S. aureus*の2例はmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)であり、*B. catarrhalis*のうち1例は β -lactamase陽性であった。

投与方法は、PAPM/BP 1回0.5g/0.5g(2例)ないし0.75g/0.75g(5例)を1日2回点滴静注した。溶解液は生理食塩水あるいはSolita T3液を100~200ml使用し、60分間で注入した。投与期間は8~15日間で、8日間2例、13日間1例、14日間2例、15日間2例であった。投与総量は、10.5g/10.5g~21.0g/21.0gであった。

評価項目は、投与前後において、自覚症状、理学的所見、体温、脈拍数、喀痰量などを記録し、赤沈値、CRP、末梢血液像、蛋白分画・肝機能・腎機能・電解質などの生化学的検査、胸部レ線撮影、尿検査および喀痰の細菌学的検査を行った。効果判定は従来より我々が用いている基準^{3)~5)}に従った。すなわち、

著効：投与後1週間以内に症状、検査所見が改善し、起炎菌の消失をみ、投与中止後も再発をみないもの

有効：上記の改善が1週間以上要したもの

やや有効：症状、検査成績、起炎菌のいずれかに改善が認められたもの

無効：症状、検査値ともに改善が全く認められな

ったもの

喀痰より分離された起炎菌は、*B. catarrhalis* (2株)、*S. aureus* (2株)、*S. pneumoniae* (2株)、*E. aerogenes* (1株)の計7株であった。そのうち、消失したものは、*B. catarrhalis* (2株)、*S. pneumoniae* (2株)、*E. aerogenes* (1株)の計5株(71.4%)であった。交代菌は*Haemophilus influenzae*および*Enterococcus faecalis*各々1株と*Xanthomonas maltophilia* 3株で、*X. maltophilia*への菌交代が目立つ結果であった(42.9%)。*B. catarrhalis*に対する本剤のMICは0.012(症例1)および<0.006(症例2)と極めて低く、症例1は除菌されたが、症例2は*H. influenzae*に菌交代した。

臨床的効果は、著効2例、有効2例、やや有効1例、無効2例であった。

症例1は71歳の肺炎腫+感染の症例で喀痰が膿性化し、培養で*B. catarrhalis* (10^8)が検出されたため、本剤0.5g/0.5g×2/日、14日間投与、3日以内に喀痰量減少し、性状も改善し、起炎菌も消失し著効と判定した。

症例2も73歳の肺炎腫+感染の症例であるが、喀痰培養で*B. catarrhalis* (β -lactamase陽性 $>10^8$)が検出されたため本剤0.75g/0.75g×2/日、8日間投与、症状は不変で、CRPが-から±と上昇し、起炎菌が*B. catarrhalis*から*H. influenzae*に交代したため無効と判定した。

症例3は塵肺症に併発した肺炎症例で、体温37.6℃、喀痰量50ml以上の膿性痰で、培養の結果*S. pneumoniae* (4×10^7)が検出されたため、本剤0.75g/0.75g×2/日、15日間投与した。3日以内に解熱、起炎菌消失し、白血球数、CRP、喀痰量も1週以内に著明に改善を示したので著効と判定した。

症例4は81歳の肺炎例で、脳梗塞後遺症による嚥下障害のため誤飲による肺炎をしばしば繰り返している症例である。Flomoxef sodium (FMOX) 4g+dibekacin (DKB) 200mg(吸入)投与にもかかわらず、発熱37.7℃、白血球数 $11,700/\text{mm}^3$ 、CRP +、胸部X-P上陰影増加、喀痰培養で*E. aerogenes* (10^8)が検出されたため本剤0.75g/0.75g×2/日、14日間投与、1週以内に解熱、2週以内に起炎菌消失、CRPが改善したので有効と判定した。喀痰培養では12日目に*X. maltophilia* (2×10^6)および*E. faecalis* (10^8)が検出され、細菌学的には菌交代と判定した。

症例5は、75歳の肺線維症に併発した肺炎で、piperacillin (PIPC) およびisepamicin (ISP) を投与していたが、発熱38℃あり、CRP、赤沈値も増悪、喀痰培養で*S. aureus* (5×10^7)が検出されたため、本剤0.75g/0.75g×2/日の投与開始、1週以内はやや解熱傾向あり、喀痰量もやや減少、CRP 6+から4+と改善したが、血

小板数が2日目より 10.4 から $1.7(\times 10^4/\text{mm}^3)$ に減少、GOT、GPT、AL-P、LDHも上昇したため、本剤を8日目で中止した。本剤中止後、再び発熱、喀痰量増加し、GOT、GPT、AL-P、LDHの上昇も持続したが、血小板数は血小板輸注とclindamycin (CLDM)+ISPへの変更により13日目に $23.7(\times 10^4/\text{mm}^3)$ にまで回復した。起炎菌*S. aureus*が 2×10^8 から 3×10^7 になっているが、*X. maltophilia*も $>10^8$ が出現し、やや有効と判定した。

症例6は症例4と同じ患者であるが、本剤投与終了後ciprofloxacin (CPFX)+ISP投与していたところ、胸部X-P陰影増加、赤沈値21/hから68/h、白血球数 $8600/\text{mm}^3$ から $9200/\text{mm}^3$ へと上昇し、喀痰培養で*S. aureus* (10^8)を検出した。この*S. aureus*はcefazolin (CEZ)、cefuzonam (CZON)、CPFX、amikacin (AMK)に耐性のMRSAであった。本剤0.5g/0.5g×2/日、15日間投与したところ、CRPは2+から+になったが、熱型、胸部レ線、赤沈値はいずれも不変か悪化を示し、MRSAは消失せず無効と判定した。

症例7は81歳の肺線維症に合併した肺炎例で、外来でCPFXが投与されていたが、38℃の発熱あり、痰膿性化、咳嗽、息切れが増強したため入院、喀痰培養では、*S. pneumoniae* 10^8 検出、PIPC+fosfomycin (FOM) 1日投与から本剤0.75g/0.75g×2/日に変更し13日間投与。1週以内に解熱、呼吸困難改善、2週以内にCRP、赤沈値、白血球数、喀痰性状改善、起炎菌が消失したので有効と判定した。喀痰培養では12日目に*X. maltophilia*と*Streptococcus epidermidis*が検出されている。検査値で12日目にGOT、GPT、5日目にAL-Pと γ -GTPが上昇している。

なお、全症例において自覚的副作用は認められなかった。臨床検査成績をTable 2に示すが、2例に検査値異常が認められた。症例5において血小板減少とGOT、GPT、AL-P、LDHの上昇がみられた。血小板減少は本剤投与前に 35.0 から $10.4(\times 10^4/\text{mm}^3)$ と減少しており、この部分はPIPCによる可能性が強く、本剤投与後2日目に1.7と更に減少した部分は本剤の β -lactam剤としての交差反応によるものと思われる。本剤を中止し、CLDM+ISPへの変更と血小板輸注により23.7まで回復した。Transaminaseの上昇は本剤投与直前の値がないので判断はむずかしいが、血小板同様PIPCの影響も考えられ、本剤中止後も上昇は持続している。中止後の上昇はCLDM+ISPの影響も否定できない。一方、症例7においてもtransaminaseの上昇があり、AL-Pと γ -GTPは1週後に、GOT、GPTは2週後に上昇し、本剤投与終了後に正常化もしくは低下傾向になった。AL-

Table 1. Summary of treatment of panipenem/betamipron

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Causative organism CFU/ml (MIC μ g/ml) Before → After	Dose (g/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Method of administration	Clinical effect	Side effect
1	S.T.	71	M	pulmonary emphysema + infection	Mild	<i>Branhamella catarrhalis</i> 10^8 (0.012) → normal flora	1.0/1.0	14	14.0/14.0	D.I. Saline 100ml	Excellent	(-)
2	N.R.	73	M	pulmonary emphysema + infection	Mild	<i>Branhamella catarrhalis</i> $>10^8$ (<0.006) → <i>Haemophilus influenzae</i> 5×10^7 (<0.006)	1.5/1.5	8	12.0/12.0	D.I. Saline 100ml	Poor	(-)
3	M.S.	66	M	Pneumonia (Pneumoconiosis)	Moderate	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 4×10^7 (<0.006) → normal flora	1.5/1.5	15	21.0/21.0	D.I. Solita T3 200ml	Excellent	(-)
4	O.S.	81	M	Pneumonia (Cerebral infarction)	Moderate	<i>Enterobacter aerogenes</i> 10^8 (0.39) → <i>Xanthomonas maltophilia</i> 2×10^6 (>100) <i>Enterococcus faecalis</i> 10^6	1.5/1.5	14	20.25/20.25	D.I. Saline 100ml	Good	(-)
5	Y.S.	75	M	Pneumonia (Lung fibrosis)	Severe	<i>Staphylococcus aureus</i> 2×10^8 (0.10) → <i>Staphylococcus aureus</i> 3×10^7 (0.05) <i>Xanthomonas maltophilia</i> $>10^8$	1.5/1.5	8	10.5/10.5	D.I. Saline 100ml	Fair	Platelet $10.4 \rightarrow 1.7$ GOT 13→66 GPT 9→53 AL-P 78→134 LDH 571→650
6	O.S.	81	M	Pneumonia (Cerebral infarction)	Moderate	<i>Staphylococcus aureus</i> $>10^8$ (0.20) → <i>Staphylococcus aureus</i> $>10^8$	1.0/1.0	15	14.0/14.0	D.I. Saline 100ml	Poor	(-)
7	S.J.	81	M	Pneumonia (Lung fibrosis)	Moderate	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 10^8 (<0.006) → <i>Xanthomonas maltophilia</i> 10^6	1.5/1.5	13	18.0/18.0	D.I. Saline 100ml	Good	GOT 33→65 GPT 19→39 AL-P →185 γ -GTP →140

Table 2. Laboratory findings before and after administration of panipenem/betamipron

Case No.	Total dose (g)		ESR (/hr)	CRP	RBC ($10^3/mm^3$)	WBC (/mm ³)	PLT ($10^3/mm^3$)	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (IU)	γ -GTP (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	14.0/14.0	B	12	—	492	7700	41.9	31	23	91	34	420	14	0.7
		A	7	—	460	6300	32.4	25	18	90	27	383	16	0.8
2	12.0/12.0	B	22	—	469	8800	24.8	25	26	76	26	366	16	1.3
		A	16	±	434	6700	22.4	20	17	63	21	279	15	1.3
3	21.0/21.0	B	78	6+	495	16800	27.7	14	11	73	16	388	27	0.8
		A	79	—	439	5500	37.1	15	9	81	15	364	17	0.9
4	20.25/20.25	B	70	+	423	11700	39.1	74	97	158	71	643	25	0.4
		A	65	±	395	11300	37.9	32	20	119	38	494	11	0.5
5	10.5/10.5	B					10.4	13	9	78	22			
		A	121	6+	430	7000	1.7	66	53	117	31	571	18	0.6
6	14.0/14.0	B	68	2+	421	9200	37.4	38	24	88	32	592	21	0.7
		A	81	+	409	8300	33.1	29	16	87	27	602	17	0.6
7	18.0/18.0	B	80	6+	467	14300	22.1	33	19			403		
		A	45	—	423	10100	35.3	65	39	185	140	386	12	0.7
								45	26	112	112	392	16	0.9

Pと γ -GTPは前値不明であるが、本剤投与中止後に正常化しているので多分関係ありとした。

新しいcarbapenem系抗生剤PAPM/BPを7例の呼吸器感染症に使用し、著効2例、有効2例、やや有効1例、無効2例の成績を得た。この成績は先に当科で治験したimipenem/cilastatin (IPM/CS) (15例)⁶⁾の有効率7/15を上回る結果であるが、imipenem (IPM)のときは*Pseudomonas aeruginosa*による難治性慢性感染症例が15例中12例であったことを考慮せねばならない。著効の2例は各々*B. catarrhalis*および*S. pneumoniae*による感染症例で、有効の2例は*E. aerogenes*および*S. pneumoniae*の症例であり、特に*S. pneumoniae*に対しては十分な効果を発揮できたと思われる。しかし、*B. catarrhalis*の1例は*H. influenzae*に菌交代した無効例で、呼吸器感染症の主要菌である⁷⁾*H. influenzae*に対し他の β -lactam剤より劣るような印象であった。また、近年その増加が問題となっている*S. aureus*に対し、今回対象とした2例とも除菌できず、無効あるいはやや有効に終わったことに関しても不満が残る。IPM/CSの場合も問題になっていることであるが、*X. maltophilia*への菌交代が本剤においても7例中3例にみられ、本菌の起炎性に問題が残るとはいえ、今後carbapenem系抗生剤の使用が増えることを考えると無視しえない課題といえる。

副作用に関しては、IPM/CSのときは消化器症状が15例中6例と目立ったが、本剤では自覚的副作用は認められず、検査値異常も他の β -lactam剤と同等で、安全

性は比較的高い結果であった。

以上、*S. aureus*に関しては不満が残るものの他の主要呼吸器感染原因菌に対して他の β -lactam剤と同等の有効性を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) 西岡きよ：喀痰定量培養とその簡易化。衛生検査 26：452～456, 1977
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛：喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7/ml$ の意義—。日胸疾会誌 16(2)：77～89, 1978
- 3) 丹野恭夫, 井田士郎, 小西一樹, 坂本正寛, 佐藤清紀, 樋渡奈奈子, 大野 勲, 西岡きよ, 佐藤裕子, 滝島 任：呼吸器感染症に対するTA-058の臨床的検討。Chemotherapy 32：203～205, 1984
- 4) 丹野恭夫, 西岡きよ, 井田士郎, 小西一樹, 佐藤清紀, 大野 勲, 佐藤裕子, 滝島 任：呼吸器感染症に対するMT-141の臨床。Chemotherapy 32：135～138, 1984
- 5) 丹野恭夫, 西岡きよ, 荻原央子, 佐藤裕子, 進藤百合子, 大野 勲, 真宗るり子, 井田士郎, 滝島 任：CS-807の喀痰中移行および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 36：369～373, 1988
- 6) 井田士郎, 滝島 任：呼吸器感染症におけるImipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) 臨床治験成績。Chemotherapy 33：405～412, 1985
- 7) 西岡きよ, 荻原央子, 井田士郎, 滝島 任：近年の呼吸器感染症原因菌の動向と主要原因菌の抗生剤感受性。Jap J Antibiotics 41：1212～1222, 1988

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Yasuo Tanno, Kiyo Nishioka, Isao Ohno, Ruriko Sato,
Yasuko Miura, Hisako Ogiwara, Yuko Sato and Tamotsu Takishima
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Clinical investigation on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic, was performed and the results obtained were as follows :

Among 7 patients treated with PAPM/BP via drip infusion twice a day (1g/1g or 1.5g/1.5g) for their respiratory tract infection caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* or *Enterobacter aerogenes*, 2 cases with *S. pneumoniae* or *B. catarrhalis* resulted in bacteriologically eradicated. In other 5 cases showed the change to *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis* or *Xanthomonas maltophilia* as causative agent. Two cases with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) showed no any change.

The clinical result was effective in 4 cases.

No adverse effect clearly due to this drug was observed except 2 cases in which platelet decreased or GOT, GPT, AL-P, γ -GTP, elevated transiently during the administration.

These results suggest that PAPM/BP is useful for the treatment of respiratory tract infection, particularly for the acute exacerbation of chronic pulmonary diseases.