内科領域感染症におけるpanipenem/betamipronの臨床的検討

小花光夫・松岡康夫・入交昭一郎
川崎市立川崎病院内科*

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤panipenem(PAPM)と有機イオン輸送抑制剤betamipron (BP) との配合剤であるpanipenem/betamipron (PAPM/BP) を不明熱 (敗血症疑い) 1例, 肺炎7例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, マイコプラズマ肺炎1例, 計10例にPAPMとして1回0.5g/0.5g~0.75g/0.75g, 1日2~3回30分間で点滴静注投与した。臨床効果の判定可能であった9例において不明熱 (敗血症疑い) 1例では有効, 肺炎7例では著効1例, 有効5例, 無効1例, 慢性気管支炎の急性増悪1例では無効であり, 有効率は77.8%であった。副作用は10例について検討したが, 本剤によると思われた副作用はなかった。

Key words: Panipenem/betamipron, 呼吸器感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は近年, 三共株式会社において新しく開発されたカルバペネム系抗生剤panipenem (PAPM) と有機イオン輸送抑制剤betamipron (BP) との配合剤でありBPの配合によってPAPMの腎毒性が軽減され, PAPM/BPとしての安全性が高められている。 PAPMの*in vitro*における抗菌スペクトラムをみると, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌を含む広範囲の菌種に有効であり, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*に対しても強い抗菌力を有している。また, *Pseudomonas aeruginosa*に対しては中等度の抗菌力を有している。そして, PAPM/BPはPAPMと抗菌力は全く同等である。

我々はこのような基礎的評価をふまえ, 内科領域の主として呼吸器感染症においてPAPM/BPの臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

投与対象は昭和63年11月から平成元年4月までの間に, 川崎市立川崎病院内科に入院中または新たに入院した患者で, 男性7例, 女性3例の計10例, 年齢は22歳から78歳にわたり, 平均48.8歳であった。

感染症の内訳は不明熱 (敗血症疑い) 1例, 肺炎7例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, マイコプラズマ肺炎1例であった。

薬剤投与方法としてはPAPM/BPを1回0.5g/0.5g~0.75g/0.75g, 生理食塩水100mlに溶解して1日2~3回30分間で点滴静注した。投与日数は4~14日間, 平均10.0日間で投与総量は6.75g/6.75gから21g/21gであった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし, 臨床的には呼吸器感染症の場合には発熱, 喀痰性状, 喀痰量などの臨床症状および胸部レントゲン所見, 血沈, CRP, 白血球数などの検査所見の改善から著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

各症例の成績をTable 1に示した。

症例1および4は気管支肺炎例で喀痰培養では常在菌のみ検出され, 起炎菌を明らかにすることはできなかったが, 臨床的にはいずれも有効であった。症例2は気管支肺炎例で本剤投与前の喀痰培養では常在菌のみが検出されていたが, 投与終了後の咽頭粘液培養では*Klebsiella oxytoca*に菌交代をみた。しかし, 臨床的には有効であった。症例3は気管支肺炎例で本剤投与前の喀痰培養では*P. aeruginosa*が検出されていたが, 投与終了後には喀痰が採取できず, 培養検査は施行できなかった。臨床的には有効であった。症例5は基礎疾患として肝硬変を有した気管支肺炎例で, 喀痰培養にて*Streptococcus pneumoniae*と*Haemophilus influenzae*の2菌種が検出されたが, 本剤投与にて菌は消失し, 臨床的には著効であった。症例6は基礎疾患として貧血を有した気管支肺炎例で, 喀痰培養にて*S. pneumoniae*が検出されたが, 本剤投与にて除菌され, 臨床的には有効であった。症例7は基礎疾患として肺気腫を有した気管支肺炎例で, 本剤投与前の喀痰培養では常在菌のみが検出され, 起炎菌は明らかでなかった。本剤7日間投与後も臨床症状に改善はみられず,

*〒210 川崎市川崎区新川通12-1

Table 1. Summary of cases treated with panipenem/betamipron

No	Case	Age, Sex B.W.(kg)	Infection / Primary diseases	Isolated organism	Treatment: Daily dose (g×times)	Treatment: Duration (days)	Treatment: Total dose (g)	B.T. (℃)	Sputum	WBC (mm^3)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	Chest X-ray	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effect, Remarks
1	S.N.	58, M 60.0	Pneumonia / (−)	Normal flora ↓ Normal flora	0.5/0.5×2	7	7/7	37.2 ↓ <37	+(PM) ↓ −	15000 ↓ 7300	13.7 ↓ <0.25	20 ↓ 8		Unknown	Good	(−)
2	H.Y.	46, F 56.0	Pneumonia / (−)	Normal flora ↓ *Klebsiella oxytoca*	0.5/0.5×2	14	14/14	37.6 ↓ 37.0	+(P) ↓ −	16500 ↓ 4900	31.9 ↓ <0.25	122 ↓ 30		Replaced	Good	(−)
3	S.K.	29, M 68.0	Pneumonia / (−)	*Pseudomonas aeruginosa*(+) ↓ Not done	0.5/0.5×2	14	14/14	38.0 ↓ <37	+(PM) ↓ −	20400 ↓ 9900	6.20 ↓ 3.20	31 ↓ 45		Unknown	Good	(−)
4	T.M.	49, F 55.0	Pneumonia / (−)	Normal flora ↓ Normal flora	0.5/0.5×2	14	14/14	37.2 ↓ <37	+(P) ↓ −	10200 ↓ 5400	7.18 ↓ <0.25	95 ↓ 22		Unknown	Good	GOT 23→44→25
5	T.K.	54, M 59.0	Pneumonia / Liver cirrhosis	*Streptococcus pneumoniae*(#) *Haemophilus influenzae*(卌) ↓ Normal flora	0.5/0.5×3	14	21/21	39.2 ↓ <37	+(PM) ↓ −	15800 ↓ 5000	3.86 ↓ 0.35	43 ↓ 36		Eradicated	Excellent	(−)
6	T.T.	48, M 54.0	Pneumonia / Anemia	*Streptococcus pneumoniae*(卌) ↓ Normal flora	0.5/0.5×3	14	21/21	40.0 ↓ <37	+(PM) ↓ −	18700 ↓ 6500	15.3 ↓ 0.44	136 ↓ 81		Eradicated	Good	(−)
7	K.I.	78, M 47.0	Pneumonia / Emphysema	Normal flora ↓ *Candida*(卌)	0.5/0.5×3	7	10.5/10.5	38.5 ↓ 38.4	2+(PM) ↓ 2+(PM)	21300 ↓ 16100	25.6 ↓ 7.29	118 ↓ 38		Replaced	Poor	AL-P 183→332→270 γ-GTP 30→53→20
8	Y.N.	22, F 52.0	Fever of unknown origin (Sepsis?) / Anemia	(−) ↓ (−)	0.75/0.75×2	7	10.5/10.5	39.4 ↓ <37	− ↓ −	28800 ↓ 6600	12.4 ↓ 0.46	87 ↓ 75		Unknown	Good	(−)
9	M.Y.	67, M unknown	Acute exacerbation of chronic bronchitis / Atrial fibrillation, Anemia, Chronic hepatitis	Normal flora ↓ *Staphylococcus aureus*(+)	0.75/0.75×2	4.5	6.75/6.75	39.0 ↓ 38.0	+(PM) ↓ +(M)	17000 ↓ 12500	9.97 ↓ 8.81	55 ↓ 52		Replaced	Poor	GOT 70→97→63 GPT 33→50→49 AL-P 483→639→338 γ-GTP 217→257→210
10	Y.I.	37, M 64.8	Mycoplasmal pneumonia / (−)	Normal flora ↓ Normal flora	0.75/0.75×2	4	6.0/6.0	39.5 ↓ 37.2	+(P) ↓ +(PM)	6600 ↓ 8000	14.8 ↓ 6.62	67 ↓ 80		Unknown	Unevaluable	(−)

Sputum P: purulent PM: mucopurulent M: mucous

胸部レ線上の浸潤影も改善せず，無効と判定された。7日後の喀痰培養では*Candida*に菌交代をみた。症例8は不明熱症例で本剤投与前にはofloxacin 600mgを2日間投与されたが，無効のため本剤投与に変更された。血液培養では菌陰性であったが，臨床的には敗血症が疑われ，本剤投与により解熱して臨床的には有効であった。症例9は慢性気管支炎の急性増悪例で基礎疾患として心房細動，貧血，慢性肝炎を有していた。喀痰

培養では常在菌のみが検出され，起炎菌は明らかでなかった。本剤4.5日間投与にても臨床症状に改善はみられず，臨床的には無効と判定された。5日後の喀痰培養ではMRSAに菌交代をみた。症例10は気管支肺炎例で喀痰培養では常在菌のみが検出されたが，本剤投与前後のpair血清においてマイコプラズマCF抗体価が有意の増加（<4×→16×）を示し，マイコプラズマ肺炎であったことが判明した。そのため，効果判定からは除外した。

臨床効果の判定可能であった9例において不明熱(敗血症疑い）1例では有効，肺炎7例では著効1例，有効5例，無効1例，慢性気管支炎の急性増悪1例では無効であり計9例中7例が有効以上で，有効率は77.8%であった。

本剤投与中の副作用に関しては10例について検討したが，本剤によると考えられる副作用は1例もみられなかった。

本剤投与前後に施行した末梢血，肝機能，腎機能検査などの臨床検査値では気管支肺炎例で本剤1日1.0g/1.0g投与14日後にGOTのみの増加が1例(23→44 IU)，同じく気管支肺炎例で本剤1日1.5g/1.5g投与7日後にAL-Pとγ-GTPの増加が1例（AL-P 183→332 IU, γ-GTP 30→53 IU）で認められた。しかし，いずれも軽度で一過性であり，本剤投与中止後軽快した。また，症例9の慢性気管支炎の急性増悪例では本剤1日1.5g/1.5g投与4.5日後にGOT，GPT，AL-P，γ-GTPの増加（GOT 70→97 IU，GPT 33→50 IU，AL-P 483→639 IU，γ-GTP 217→257 IU）が認められたが，本例は基礎疾患として慢性肝炎を有しており，これらの臨床検査値異常は慢性肝炎による可能性も考えられ，本剤と関係したものか否かは不明である。

カルバペネム系抗生剤PAPMが配合されたPAPM/BPの*in vitro*における抗菌スペクトラムはこれまでの基礎的検討[1]からグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌を含む広範囲の菌種に及んでおり，しかも，MRSA，*E. faecalis*に対しても強い抗菌力を有していることが知られている。

今回，我々はPAPM/BPを10例の内科領域の主として呼吸器感染症に使用し，その臨床効果と副作用について検討した。その結果，臨床効果の判定可能であった不明熱（敗血症疑い）1例，肺炎7例，慢性気管支炎の急性増悪1例計9例中7例が有効以上であり，77.8%という有効率を得た。

また，症例数は少ないものの1例の副作用も認めず，本剤投与前後における臨床検査値異常でも重篤なものはみなかった。

以上により，PAPM/BPは内科領域の感染症において十分有用と考えられ，今後さらなる検討に値する抗生剤であると思われた。

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

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

Mitsuo Obana, Yasuo Matsuoka and Shoichiro Irimajiri
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
12-1, Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210, Japan

A new antibiotic, panipenem/betamipron, was administered for 4 ~ 14 days at daily doses of 1.0g/1.0g~1.5g/1.5g to 10 patients, including 1 case of fever of unknown origin (sepsis suspected), 7 cases of pneumonia, 1 case of acute exacerbation of chronic bronchitis and 1 case of mycoplasmal pneumonia.

The clinical effects were excellent in 1 case, good in 6 cases, poor in 2 cases and not evaluable in 1 case. The total efficacy rate was 77.8%. Side effects were not observed in any of these patients.