

呼吸器感染症における panipenem/betamipron の臨床的検討

小田切繁樹・松村正典・鈴木周雄・室橋光宇・高橋 宏・高橋健一・芦苺靖彦・吉岡照晃
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

Panipenem/betamipron を呼吸器感染症など14例に投与し、その臨床効果および安全性についての検討を行った。投与方法は本剤0.5g/0.5gを1日2回、1回30～60分かけて静脈内点滴投与した。投与期間は6日～18日であった。臨床効果は有効10例、やや有効2例、無効1例、不明1例で有効率は76.9%、分離原因菌6株の細菌学的効果は消失4株、減少1株、不変1株であった。副作用は認められなかったが、臨床検査値異常としてBUN、NAGの上昇が各1例、GOT・GPTの上昇したものが1例見られたが、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, PAMP/BP, カルバベネム, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Panipenem/betamipron (PAMP/BP) はカルバベネム系抗生剤 panipenem (PAMP) と betamipron (BP; N-benzoyl- β -alanine) を重量比1:1に配合した新しい点滴静注用抗生剤である。PAMPは β -lactamaseに安定で、その阻害活性も強く、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す。BPはPAMPの腎毒性を軽減するために配合された有機イオン輸送抑制剤で、一般薬理作用を有さない極めて安全性の高いアミノ酸誘導体である^{1)~3)}。

今回、我々は昭和63年12月から平成元年4月に当科に入院し、本治療に対し同意の得られた呼吸器感染症患者など14例にPAMP/BP 0.5g/0.5gを1日2回静脈内に点滴投与し、その臨床的有効性および安全性等について検討したので報告する。各症例の概要についてTable 1に示す。疾患の内訳は、慢性気道感染症9例(気管支拡張症5例、慢性気管支炎3例、びまん性汎細気管支炎1例)、肺実質感染(肺炎)3例、間質性肺炎1例、急性胆管炎1例であった。患者背景では、年齢は42～77歳(66.0 \pm 8.7歳)、性別は男子12例、女子2例、基礎疾患・合併症は肺気腫、気管支喘息、肺結核症(V型)、慢性呼吸不全など12例であった。投与方法はPAMP/BP 0.5g/0.5gを100mlの生理食塩液に溶解後、1日2回、1回30～60分かけて静脈内に点滴

投与した。投与期間は6日～18日(11.7 \pm 3.9日)であった。臨床効果の判定は自・他覚症状、臨床検査値および胸部レ線像などの改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善をみたものを「著効」、速やかではないが、確実に改善を認めたものを「有効」、やや改善を認めたものを「やや有効」、まったく改善を認めなかったものを「無効」と判定した。また本剤投与前後の喀痰等からの検出菌の消長をもとに細菌学的効果を「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」、「不明」の5段階で判定した。また安全性の検討は自覚症状と末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能検査等の臨床検査値から、副作用と臨床検査値異常の有無を判定することで行った。

非細菌性の間質性肺炎と診断された1例を除いた13例について臨床効果の判定を行ったので、そのまとめをTable 2に示す。疾患別臨床効果では、慢性気道感染は有効6例、やや有効2例、無効1例であり、肺実質感染3例全例と急性胆管炎1例は有効で、全体では有効10例、やや有効2例、無効1例で、有効率76.9%(10/13)であった。細菌学的には13例より6株が分離・同定された。その内訳は球菌では*Staphylococcus epidermidis*と*Streptococcus pneumoniae*各1株、桿菌では*Haemophilus influenzae* 1株と*Pseudomonas aeruginosa* 3株であった。これら6株に対する本剤の細菌学的効果は*P. aeruginosa* 3株のうち減少と不変の各1株を除けば他はすべて消失した(Table 3)。副作用と検査値異常については14例について検討し、副

Table 1-1. Summary of cases treated with panipenem/betamipron

Case No.	Name Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease		Initial clinical condition	Daily dose (g x times) Duration (days)		X-ray-Photo (before→after)	Causative organisms before ↓ after	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
			Complication										
1	Y. H. 64/M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis(v)		Slight fever Cough ↑ Purulent sputum ↑ WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 x 2	16		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (60ml→5ml) property (P→M) WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (6+→+) X-P improved	(-)	Useful
			Chronic respiratory failure										
2	H.M. 42/F	Diffuse panbronchiolitis	(-)		Slight fever Cough ↑ Mucopurulent sputum ↑ CRP ↑	0.5/0.5 x 2	18		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Fair	Not afebrile Sputum volume ↓ (200ml→120ml) property (PM→PM) CRP (8.46→-0.51) Causative organism unchanged	(-)	Fair
			Chronic respiratory failure Chronic sinusitis										
3	Y. H. 66/M	Pneumonia	Chronic pulmonary emphysema		Fever Cough ↑ Purulent sputum CRP ↑ X-P abnormal shadow	0.5/0.5 x 2	7		<i>Streptococcus pneumoniae</i> (++) ↓ (-)	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (→→-) property (P→-) CRP (6+→+) X-P improved	(-)	Useful
			Chronic respiratory failure										
4	O. C. 77/M	Pneumonia	Idiopathic interstitial pneumonia		Slight fever Mucopurulent sputum ↑ WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 x 2	6		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (→→-) property (PM→-) WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (6+→+) X-P improved	(-)	Useful
			Chronic respiratory failure										

Table 1-2. Summary of cases treated with panipenem/betamipron

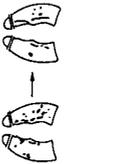
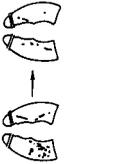
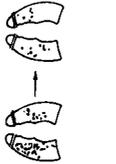
Case No.	Name Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease		Initial clinical condition	Daily dose (g × times) Duration (days)		X-ray-Photo (before → after)	Causative organisms before ↓ after	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
				Complication									
5	S. I. 60/M	Chronic bronchitis	(-)		Slight fever Cough ↑ Purulent sputum ↑ WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (20ml → 5ml) property (P → M) WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (+ → -) X-P improved	(-)	Useful	
			Chronic pulmonary emphysema Chronic respiratory failure		14								
6	S. K. 73/M	Chronic bronchitis	(-)		Slight fever Cough ↑ Purulent sputum WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (20ml → 3particles) property (P → M) WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (16.76 → 0.41) X-P improved	(-)	Useful	
			(-)		7								
7	N. K. 65/M	Chronic bronchitis	(-)		Fever Cough ↑ Mucopurulent sputum WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2		Unknown	Fair	Not afebrile Sputum volume ↓ (65ml → 30ml) property (PM → M) WBC ↑ (11800 → 14600) CRP (7.68 → 0.39) X-P improved	BUN (20 → 30)	Fair	
			Bronchial asthma		9								
8	F. T. 60/M	Bronchiectasis	(-)		Fever Cough ↑ Purulent sputum WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (50ml → 8ml) property (P → PM) CRP (17.54 → 1.42) X-P improved	(-)	Useful	
			(-)		7								

Table 1-3. Summary of cases treated with panipipem/betamipron

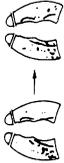
Case No.	Name Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease		Initial clinical condition	Daily dose (g × times) Duration (days)		X-ray-Photo (before → after)	Causative organisms before ↓ after	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
				Complication									
9	S. K. 71/M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis (v)		Fever Cough ↑ Mucopurulent sputum WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2	14		Unknown	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (15ml → 0) WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (17.31 → 2.61) X-P improved	GOT ↑ (19 → 45) GPT ↑ (9 → 40)	Useful
			Chronic respiratory failure										
10	U. M. 70/M	Bronchiectasis	(-)		Slight fever Cough ↑ Mucopurulent sputum ↑ WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2	10		<i>Haemophilus influenzae</i> (++) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Poor	Not afebrile Sputum volume ↓ (## → ##) property (P → P) WBC ↓ (12800 → 11000) CRP (5+ → 6+) ESR (1h) (14 → 44) PO ₂ (30.01 → 59.1) (Room air → FIO ₂ 50%)	(-)	Poor
			Chronic respiratory failure										
11	S. H. 68/M	Bronchiectasis	Pulmonary atypical mycobacterial disease (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex)		Fever Cough ↑ Purulent sputum ↑ CRP ↑ X-P abnormal shadow	0.5/0.5 × 2	15		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##) ↓ (-)	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (50ml + α → 5ml) property (P → PM) CRP (6+ → 2+) Causative organism eradicated X-P improved	NAG ↑ (17.5 → 37.7)	Useful
			Chronic respiratory failure accompanying pleurisy										
12	T. S. 62/M	Bronchiectasis	(-)		Slight fever Purulent sputum ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2	14		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (##) ↓ (-)	Good	Afebrile Sputum volume ↓ (60ml → 5ml) property (P → PM) CRP (11.7 → 1.92) Causative organism eradicated X-P improved	(-)	Useful
			Cerebroarteriosclerotic dementia Postoperation of gastric cancer										

Table 1-4. Summary of cases treated with panipenem/betamipron

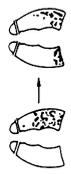
Case No.	Name Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease		Initial clinical condition	Daily dose (g × times) Duration (days)	X-ray-Photo (before → after)	Causative organisms before ↓ after	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
				Complication								
13	S. Y. 71/M	Acute interstitial pneumonia	Diabetes mellitus		Fever Cough Purulent sputum WBC ↑ X-P abnormal shadow	0.5/0.5 × 2 13		Unknown	Unknown	This case suggested bacterial infection on onset, but later bacterial infection became doubtful because of the quality of pulmonary shadow ('interstitial') and clinical course. Therefore the clinical effect is unknown.	(-)	Unknown
			Bronchial asthma Atrial fibrillation									
14	S. M. 75/F	Acute cholangitis	Cholangial stone		Fever ↑ Abdominal pain Nausea WBC ↑ CRP ↑	0.5/0.5 × 2 14		Not done ↓ Not done	Good	Afebrile Disappearance of abdominal pain and nausea WBC ↓ CRP ↓ (5.19 → 0.30)	(-)	Useful
			Bronchial asthma									

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis			Clinical efficacy					Total	Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown			
Respiratory tract infection	Chronic airway infection	Bronchiectasis		4		1		5	9	(6/9)
		Chronic bronchitis		2	1			3		
		Diffuse panbronchiolitis			1			1		
	Acute pulmonary parenchymatous infection	Pneumonia		3				3		
	Acute interstitial pneumonia						1	1		
Acute cholangitis				1				1		
Total				10	2	1	1	14		76.9

Table 3. Bacteriological response

Organisms			No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
Gram	(+) Cocci	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1		
	(-) Bacilli	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	1	1
Total			6	4	1	1

作用は全く認められなかったが、臨床検査値異常はBUN上昇1例(20→30mg/dl)、NAG上昇1例(17.5→37.7)、GOT(19→45U/l)とGPT(9→40U/l)の上昇1例を認めたが、いずれも一過性で、臨床上前問題となるものではなかった。

本剤の抗菌域は同系薬剤 imipenem/cilastatin (IPM/CS) と同等に超広域であり、その試験管内抗菌力はIPM/CSにやや劣るも、*in vivo* 効果はこれに優るといわれている。

本剤を投与した呼吸器感染症13例の中で、1例は急性間質性肺炎のため、既述のごとく、臨床評価対象外としたが、これは、本剤投与直前では高熱で急性発症し、WBC↑(至急)を確認、肺浸潤を認めたことより急性肺炎の診断の下に本剤を投与したわけであるが、肺病変の主座は間質であることが次第に明確となり、化療施行後の経過もあわせ考え、非細菌性と断定したものである。

以上より、本治験における臨床評価対象の呼吸器感染症症例は12例(慢性気道感染症9、肺炎3)であり、このうち肺炎3例はいずれも肺結核(V型)、慢性肺炎

腫、特発性間質性肺炎など慢性呼吸器疾患を基礎に有し、慢性呼吸不全に進展している。従って、薬剤病巣濃度の観点からは、むしろ慢性気道感染症と同様に考えるべきであろう。これら12例に対する本剤の臨床効果は76.9%と数値的にはまずまずであるが、症例背景を考慮すれば、むしろかなり良好な成績というべきであろう。

これを細菌学的にみると、原因菌は5例で6株(*S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *H. influenzae* 各1株, *P. aeruginosa* 3株で、このうち *H. influenzae* + *P. aeruginosa* の複数菌例が1例あり)特定され、菌の消失をみた3例(*S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* の各1例)の臨床効果はすべて有効で、本剤の *in vitro* の抗菌力がストレートに *in vivo* に反映されたわけであるが、細菌学的効果が減少と不変であった緑膿菌例の2例(このうち *H. influenzae* と複数菌感染のあった1例では *H. influenzae* は消失している。)の臨床効果はやや有効(びまん性汎細気管支炎)と無効(気管支拡張症)であったが、これら2例は共に慢性呼吸不全に進展しており、この背景と本菌に対

する本剤の抗菌力が不十分なことと相俟って、かかる成績になったと考えられる。原因菌不明の7例（慢性気管支炎3例、気管支拡張症2例、肺炎2例）では、6例が有効（有効率85.7%）と良好な成績であった。原因菌不明下では本剤の抗菌力を評価できないが、これらも背景的には決して単純ではないことより、かかる良好な成績は本剤の *in vivo* 効果が反映された結果かもしれない。

安全性の面でも、既述のごとく本剤は特に問題ないので、以上の成績より、本剤は緑膿菌感染例には問題を残すも—これは、本菌自体と本菌感染が成立する背景に大きな問題があり、薬剤のみで議論すべきことではなかろう—器質的変化を基盤に有する呼吸器感染症に対しても、安心して使用できる first choice の薬剤の一つといえよう。

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) 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
- 3) Shibata T, Iino K, and Sugimura Y: Synthesis of optically active 3-mercapto pyrrolidine derivatives. Synthetic intermediates of carbapenem RS-533 and its isomer. *Heterocycles* 24: 1331~1346, 1986

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Shigeki Odagiri, Masanori Matsumura, Kaneo Suzuki, Kou Murohashi,
Hiroshi Takahashi, Kenichi Takahashi, Yasuhiko Ashikari,
and Teruaki Yoshioka

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and
Respiratory Disease Center

6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The clinical efficacy and safety of panipenem/betamipron (PAPM/BP) administered to 14 patients mainly with respiratory tract infections were evaluated. PAPM/BP was given at a dose of 0.5g/0.5g over a period of more than 60 minutes through drip intravenous infusion twice daily for 6~16 days. The clinical efficacy was evaluated to be good in 10 patients, fair in 2, poor in 1, and unknown in 1, showing a 75.9% efficacy rate. As for bacteriological efficacy, 4 strains of causative organisms isolated were eradicated, 1 was decreased, and 6 were unchanged. No side effects were observed. As for laboratory abnormal findings, BUN and NAG increased in one patient each, and GOT and GPT increased in one patient. However, these changes posed no clinical problems.