

内科領域感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

網谷良一・久世文幸
京都大学胸部疾患研究所第一内科*

坂東憲司
大阪府済生会中津病院呼吸器内科

三村 純・中井 準
神戸市立中央市民病院呼吸器内科

石田 直・日下昌平
倉敷中央病院内科

西山秀樹・前川暢夫
和歌山赤十字病院呼吸器科

望月吉郎・松山榮一
国立姫路病院内科

種田和清・岩田猛邦
天理よろづ相談所病院呼吸器内科

松原恒雄
守山市民病院内科

新しく開発されたカルバペネム系抗生剤である panipenem/betamipron の内科領域感染症に対する臨床的検討を行い、その成績を得た。

検討された対象疾患は肺炎16例、肺炎と菌血症の合併例1例、気道感染症2例および尿路感染症1例の計20例であった。臨床効果は不明と判定された1例を除き、著効4例、有効9例、やや有効6例となり、有効率は68.4%であった。副作用は全例にみられなかったが、臨床検査値異常は5例にみられた。その内訳は好酸球増多4件、NAG上昇と β_2 -ミクログロブリン上昇各2件、GOT上昇、GPT上昇および尿沈渣中の赤血球増多が各1件であった。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム系抗生剤, 内科領域感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP)は新規に開発されたカルバペネム系抗生剤である panipenem(PAPM)と有機アニオン輸送系の抑制剤である betamipron(BP)の重量比1:1の配合剤である。PAPMは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus aureus* および *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* 等のグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis* 等の嫌気性菌に強力な抗菌力を有している。

今回、我々は内科領域感染症に対する PAPM/BP の有効性と安全性を検討し、その成績を得たので報告する。

対象は、平成元年1月から平成元年7月までに京都大学胸部疾患研究所第一内科および上記関連病院に入院した男性16例、女性4例の計20例の内科領域感染症であった。

感染症の内訳は、肺炎16例、肺炎と菌血症の合併症

1例、気道感染症2例および尿路感染症1例であった。年齢は16~80歳に分布し、平均60.7歳であった。これら症例には投与開始に先立ち本試験の目的、試験内容、安全性、試験参加および中止が自由意志である等を説明し、同意を得た。

本剤の投与方法は0.5g/0.5gを100ml以上の生理食塩水あるいは5%ブドウ糖液に溶解し、1日2~3回、20分以上かけて点滴静注を行った。投与期間は3日から20日に分布し、平均10.1日であった。臨床効果は臨床症状の経過、臨床検査値の変動、細菌学的検査成績等を総合的に判定して著効・有効・やや有効・無効・不明の5段階評価を行った。細菌学的効果は投与前に分離された起炎菌の消長により消失、減少、部分消失、不変、菌交代、不明の6段階評価を行った。

症例ごとの性別、年齢、体重、診断名、用法用量、細菌学的検査成績、臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値異常をTable 1に、また臨床検査値をTable 2にまとめて示した。

Table 1. Clinical summary of cases treated with panipenem/betamipron

Case No.	Sex	Age weight	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Total dose	Isolated organism	Effect		Side effect
							Clin.	Bact.	
1	M	61	Bronchopneumonia Diffuse panbronchiolitis	0.5g/0.5g × 2 8 days	8g/8g	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	(-)
		56							
2	M	77	Pneumonia (Hemiplegia)	0.5g/0.5g × 2 12 days	12g/12g	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	(-)
		not tested							
3	M	16	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 7 days	7g/7g	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	(-)
		61.2							
4	M	76	Pneumonia (Old tuberculosis)	0.5g/0.5g × 2 5 days	4.5g/4.5g	not tested	Good	Unknown	(-)
		51							
5	M	76	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 20 days	19.5g/19.5g	not tested	Good	Unknown	(-)
		45							
6	M	50	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 10 days	9.5g/9.5g	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	Fair	Eradicated	Eos. ↑
		55							
7	M	58	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 11 days	10.5g/10.5g	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	(-)
		51							
8	M	62	Pneumonia (Old tuberculosis, Chronic. respiratory failure)	0.5g/0.5g × 2 8 days	8g/8g	<i>Streptococcus</i> spp. ↓ Coagulase (-) <i>staphylococcus</i>	Fair	Replaced	(-)
		35.5							
9	M	66	Pneumonia, Bacteremia (Lung cancer)	0.5g/0.5g × 3 10 days	14.5g/14.5g	<i>Escherichia coli</i> (blood) ↓ NF (Sputum)	Fair	Unknown	(-)
		55							
10	M	66	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	0.5g/0.5g × 2 0.5g/0.5g × 3 11 days	3.5g/3.5g 10g/10g	(-)	Excellent	Unknown	(-)
		62							
11	F	39	Pneumonia (Thymoma)	0.5g/0.5g × 2 5 days	5g/5g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fair	Decreased	(-)
		33							
12	F	55	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 14 days	14g/14g	normal flora	Good	Unknown	Eos. ↑
		62							
13	F	78	Pneumonia (Lung cancer) Carcinomatous lymphangitis, Pulmonary heart disease)	0.5g/0.5g × 2 13 days	13g/13g	normal flora	Fair	Unknown	Eos. ↑ NAG ↑ β ₂ -MG ↑ RBC ↑ (urine)
		45							
14	M	34	Pneumonia	0.5g/0.5g × 2 14 days	14g/14g	not tested	Good	Unknown	Eos. ↑ GOT ↑ GPT ↑
		56							
15	F	71	Pneumonia (Hypertension)	0.5g/0.5g × 2 6 days	6g/6g	normal flora	Fair	Unknown	(-)
		41							
16	M	51	Pneumonia (Lung cancer)	0.5g/0.5g × 2 5 days	4.5g/4.5g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Good	Unknown	(-)
		55							
17	M	80	Pneumonia (Old tuberculosis)	0.5g/0.5g × 2 3 days	3g/3g	Atypical mycobacteria	Unknown	Unknown	(-)
		38							
18	M	60	Bronchiectasis (Old tuberculosis)	0.5g/0.5g × 2 15 days	14g/14g	normal flora	Good	Unknown	NAG ↑ β ₂ -MG ↑
		61.5							
19	M	69	Bronchitis (Respiratory failure)	0.5g/0.5g × 2 19 days	18.5g/18.5g	<i>Serratia marcescens</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> ↓ <i>Serratia marcescens</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i>	Good	Unknown	(-)
		40							
20	M	69	Urinary tract infection (Renal carcinoma)	0.5g/0.5g × 2 6 days	5g/5g	<i>Serratia marcescens</i> <i>Proteus mirabilis</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	(-)
		not tested							

本剤の対象外である非定型抗酸菌感染例（症例17）を除く19例について臨床効果と細菌学的効果を検討した。臨床効果については肺炎で15例中著効3例、有効7例、やや有効5例であり、肺炎と菌血症の合併症1例はやや有効であった。気道感染症2例はいずれも有効であり、尿路感染症の1例は著効と判定された。有効率は68.4%（13/19）であった。また、基礎疾患を有した13症例の臨床効果は著効3例、有効5例、やや有

効5例で、有効率は61.5%（8/13）であった。

細菌学的検討については *S. aureus* 2例、*Streptococcus pneumoniae* 2例、*P. aeruginosa* 2例、*E. coli* 1例、*Streptococcus* spp. 1例および複数菌感染3例の計11例に分離菌が検出された。投与後の検査を実施しなかった *P. aeruginosa* 検出例1例と複数菌検出例（症例19）および投与前のみの血液培養で *E. coli* を検出し菌血症と肺炎の合併症と診断（症例9）され、投与中

Table 2. Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (KA or IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	376	12.0	34.4	7000	32.4	±	19	27	214	16.7	1.0
	after	375	12.5	35.4	4400	15.1	±	28	38	180	17.5	1.0
2	before	398	11.5	35.8	24200	24.4	+3	20	25	6.8	58	1.3
	after	370	10.9	32.9	6700	34.0		27	22	5.2	14	0.8
3	before	456	14.1	41.3	13200	20.1	+5	16	13	8.8	12	0.7
	after	481	14.1	43.0	9000	29.3	-	22	16	8.6	10	0.7
4	before	373	13.0	41.9	3900	16.6	10.0	41	24	60	11	0.9
	after	360	12.9	40.7	4000	30.1	0.3	34	29	61	14	0.8
5	before	385	11.0	34.8	12700	19.0	43.4	15	8	100	27	1.1
	after	352	10.1	30.9	6800	24.4	9.1	22	11	98	15	1.1
6	before	473	13.6	40.2	18800	21.0	16.7	26	27	77	15	1.0
	after	491	13.9	43.0	4900	49.5	<0.3	21	24	93	13	0.9
7	before	424	10.2	34.6	21400	32.4	17.3	20	11	175	14	0.9
	after	388	9.3	32.2	6300	44.0	0.0	16	7	155	11	1.0
8	before	336	9.7	30.7	7500	35.1	5.31	11	15	6.2	12	0.9
	after	380	10.7	35.3	6800	30.4	4.54	13	8	6.3	8	1.1
9	before	351	9.5	29.6	16800	24.8	3.99	19	8	4.7	20.5	1.9
	after	351	9.2	28.9	5900	44.0	4.88	14	10	5.7	9	1.0
10	before	519	16.2	47.4	10300	14.4	3.54	61	54	6.5	29.2	1.5
	after	503	15.5	46.0	6000	51.7	0.33	25	34	10.0	19	1.1
11	before	436	8.8	30.9	12900	56.1	8.1	27	11	440	8.6	0.5
	after	462	8.8	30.8	7600	47.5	4.8	21	11	475	9.2	0.5
12	before	454	12.8	39.4	6300	23.6	12.54	22	10	6.5	13.8	0.4
	after	442	12.6	38.6	4900	39.0	<0.23	23	7	6.1	9.3	0.7
13	before	402	11.9	36.2	7500	41.9	4.39	14	6	5.9	22.3	0.9
	after	402	12.0	35.7	10400	32.8	3.71	16	5	8.2	7.5	0.7
14	before	437	13.1	40.0	9500	36.2	2.88	15	10	5.2	8.7	0.6
	after	500	15.2	45.4	6800	28.3	<0.25	41	53	6.7	6.9	0.7
15	before	427	12.6	37.8	12500		8.4	22	17	146	13	0.7
	after	390	11.3	34.4	7800		4.9	26	20	129	12	0.6
16	before	200	5.8	18.1	8600	31.0	14.0					
	after	270	7.8	25.5	8900	26.9	8.5					
17	before	358	12.1	37.0	8000	25.7	6.78	40	16	8.3	23.5	0.8
	after	381	12.2	35.7	5700	27.3	8.00	29	12	7.3	12	0.8
18	before	361	13.1	37.7	10600	28.2	0.44	81	103	6.3	22.6	0.9
	after	374	13.0	38.3	5000	28.0	0.36	63	69	6.5	14.4	1.0
19	before	311	9.3	28.9	7100	34.4	7.62	32	7	241	9	0.5
	after											
20	before	315	8.6	27.5	8100	21.2		12	15	479	12	0.4
	after	289	7.9	25.3	7100	17.5		13	12	372	11	0.3

と後の喀痰検査で肺炎の起炎菌を検出できなかった1例を除いた9例について細菌学的効果を判定した。*S. aureus*, *S. pneumoniae* が検出された各2例は共に消失, *P. aeruginosa* の1例は減少, *Streptococcus* spp. の1例はCoagulase (-)の*Staphylococcus* に菌交代となった。複数菌感染症では3例中2例が消失, 1例が減少であった。

副作用に関しては, 軽度の臨床検査値異常が20例中5例に認められた。その内訳は好酸球の増多2例, 好酸球増多およびGOTとGPTの上昇1例, 好酸球と尿沈渣赤血球増多および尿中NAGと β_2 -ミクログロブリンの上昇1例, 尿中NAGと β_2 -ミクログロブリンの上昇1例であった。最も多くみられた好酸球の増多は1例を除き, 10%以下の増多であり, 10%の増多をみた1例も投与終了後に速やかに低下した。GOT, GPTの上昇は投与前・後がそれぞれ15→41U/l, 10→53U/lとなり, GOTは投与終了後, 6日目に正常域に回復したが, GPTは6日目に65U/lとなり, 回復はみられなかった。尿沈渣赤血球増多・NAGと β_2 -ミクログロブリンの異常のみられた1例は心不全によるためかも知れず本剤との因果関係の判断が難しい症例であった。

近年の抗生剤の発展は目覚ましいものがあるが, それに伴う起炎菌の変遷, 耐性菌の出現等の問題が抗生剤の治療にある。さらに感染症に対する起炎菌の検出結果が出る前に治療を開始することも多い。このような事からもより広い抗菌スペクトラムを有し, 耐性菌の出現しにくい薬剤の開発が望まれている。PAPM/BPは β -lactamaseに安定で, グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対し強い抗菌力を有している。特に*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* 等のグラ

ム陽性菌に対し cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) 等の第三世代セファロ系抗生剤および piperacillin (PIPC) に比してより強い抗菌力を有している。また MRSA や *P. aeruginosa* などのセフェム系抗生剤に抵抗性の菌に対しても抗菌力がおよんでいると報告されている¹⁾。

本剤の内科領域の臨床成績では呼吸器感染症77.8%, 尿路感染症100%の臨床効果を示し, 細菌学的効果はグラム陽性菌, グラム陰性菌単独感染に対しそれぞれ86.4%, 64.0%の消失率を示し, 複数菌感染の症例に対しては64.1%の消失率を示したと報告されている²⁾。今回の我々の報告は全国集計の一部ではあるが, 臨床効果68.4%の有効率を示し全国集計と同様の結果であった。細菌学的効果では内科領域感染症の起炎菌として重要な *S. aureus* 等のグラム陽性球菌に対し満足できる結果であった。臨床検査値異常は好酸球の増多が多くみられたが, 1例を除きいずれも10%以下の増多であり軽度のものであった。他の検査値異常についても軽度であった。

今回の我々の検討では細菌学的効果が良好な結果であり, 臨床効果も概ね満足できることから本剤は内科領域感染症に対し期待できる薬剤と考える。

文 献

- 1) Ohya S, Utsui Y, Yasuda H, Magaribuchi T, Katsuta K, Fukuoka T, Iwata M, and Kuwahara S: *In vitro* and *in vivo* evaluation of CS-533. 30th. ICAAC.(Abstract): p.235 (Atlanta), 1990
- 2) 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

Ryoichi Amitani¹⁾, Fumiyuki Kuse¹⁾, Jun Mimura²⁾, Hitoshi Nakai²⁾,
Hideki Nishiyama³⁾, Nobuo Maekawa³⁾, Kazukiyo Oida⁴⁾, Takekuni
Iwata⁴⁾, Kenshi Bando⁵⁾, Tadashi Ishida⁶⁾, Shohei Kusaka⁶⁾, Yoshiro
Mochizuki⁷⁾, Eiichi Matsuyama⁷⁾ and Tsuneo Matsubara⁸⁾

¹⁾The Frist Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University

53 Seigoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

²⁾Kobe Municipal Hospital

³⁾Wakayama Red Cross Hospital

⁴⁾Tenri Hospital

⁵⁾Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

⁶⁾Kurashiki Central Hospital

⁷⁾National Himeji Hospital

⁸⁾Moriyama City Hospital

Clinical trial on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic, was performed. 0.5g/0.5g twice a day of PAPM/BP were given to 17 patients with bacterial pneumonia (including 1 complication with bacteriemia), 2 with respiratory tract infection and 1 with urinary tract infection for 3~20 days. Clinical response in 19 patients except a patient with atypical mycobacterial infection was excellent in 4, good in 9 and fair in 6, and the overall clinical efficacy was 68.4%.

Laboratory abnormalities observed in 5 out of 20 patients were elevated in GOT, GPT, Eos., NAG, β_2 -microglobulin and RBC sediment.