

## 敗血症に対する panipenem/betamipron の効果

舟田 久・真智俊彦・松田 保

金沢大学医学部付属病院高密度無菌治療部・第三内科\*

神野正敏

国立療養所金沢若松病院内科

河村洋一・山崎雅英・西 耕一

石川県立中央病院血液免疫内科

基礎疾患を背景に発症した敗血症の6症例を対象にカルバペネム系抗生物質に属する panipenem/betamipron(PAPM/BP)の臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

- 1) 対象は造血管腫瘍5症例、膠原病1症例に合併した敗血症であった。
- 2) PAPM/BP 0.5g/0.5g~1.0g/1.0gを1日2回投与し、投与期間は2~11日であった。
- 3) 臨床効果は、著効2症例、有効、やや有効、無効、不明、各1症例であった。
- 4) 原因菌はグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌が各3症例から分離され、すべて本剤に感性であった。4症例で菌の消失をみた。
- 5) 副作用として、好酸球の上昇が1例、 $\gamma$ -GTP、AL-P、好塩基球の上昇が1症例、血小板減少、貧血、BUN、血清クリアチニンの上昇が1症例、尿蛋白の増量、浮腫、BUNの上昇が1症例にみられた。

**Key words** : Panipenem/betamipron, 敗血症, 造血管腫瘍

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)はカルバペネム系抗生物質 panipenem(PAPM)と N-ベンゾイル- $\beta$ -アラニン betamipron(BP)の等量配合剤である。後者は前者の腎毒性発現部位への取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤である。一方、PAPMは $\beta$ -ラクタマーゼに極めて安定で、広範なグラム陽性菌やグラム陰性菌のみならず、嫌気性菌にも抗菌活性を示す。一般臨床試験の全国集計の成績では、内科領域での臨床効果は有効率78.9%と報告されている<sup>1)</sup>。

今回、我々は本剤の敗血症に対する臨床効果を検討する機会を得たので報告する。

平成2年2月から平成2年6月までの5ヵ月間に、金沢大学医学部付属病院第三内科と関連病院で経験された6例の敗血症を対象にした。投与方法はPAPM/BPの0.5g/0.5gないし1.0g/1.0gを1日2回投与した。1回量を100mlの生理食塩水に溶解し、0.5g/時の速度で点滴静注した。投与に先駆けて本人または家族の同意を得た。投与期間は2~11日であった。他の抗菌剤との併用は避けた。臨床症状と臨床検査成績の推移は、投与前後の必要観察項目を指標に検討した。細菌学的検査も可能な限り施行した。また、本剤投与と

関連した副作用の発現も調査した。臨床効果は、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階で判定した。

PAPM/BP投与症例の概要をTable 1に示した。6症例は58~79歳に分布し(中央値66歳)、すべての症例が基礎疾患をもち、悪性腫瘍が5症例にみられた。原因菌はグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌がともに3症例にみられた。分離菌はすべて本剤に感性を示した。敗血症の原発巣は、肺炎が3症例、尿路感染症が1症例、不明が2症例であった。臨床効果は、著効が2症例で、有効、やや有効、無効、不明が各1例であった。著効例だけが1日2.0g/2.0gの投与を受けていた。細菌学的効果は、菌消失4症例で、他の2症例では発症後培養検査が施行されなかった。

PAPM/BPの投与前後における検査成績の推移をみると(Table 2)、血球数の変化は概ね基礎疾患ないしその治療に基づくものであったが、症例5では本剤の投与によりBUN、血清クレアチニンの上昇、貧血および血小板数が減少し、中止により回復したことから本剤との因果関係が疑われた。さらに症例2では好酸球の上昇、症例4では好塩基球、AL-P、 $\gamma$ -GTPの上昇、症例6ではBUNの上昇、蛋白尿の増悪および浮腫

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Complication	Severity	Underlying disease	Dosage			Organism MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6\text{CFU/ml}$	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g $\times$ time)	Duration (days)	Total (g)				
1 T.K.	58 M	Sepsis Pneumonia	Severe	Hodgkin's disease	1.0/1.0 $\times$ 2	2	3.0/3.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3.13)	Unknown	Unknown	(-)
2 H.S.	62 F	Sepsis Urinary tract infection	Moderate	Non-Hodgkin's lymphoma	1.0/1.0 $\times$ 2	7	14.0/14.0	<i>Escherichia coli</i> (0.05)	Eradicated	Excellent	Eosinophilia
3 M.Y.	79 F	Sepsis Pneumonia	Moderate	Multiple myeloma	1.0/1.0 $\times$ 2	11	22.0/22.0	<i>Staphylococcus capitis</i> (0.025)	Eradicated	Excellent	(-)
4 H.E.	70 M	Sepsis Enteritis	Moderate	Multiple myeloma	0.5/0.5 $\times$ 2	9	8.5/8.5	<i>Escherichia coli</i> (0.10)	Unknown	Poor	Elevated $\gamma$ -GTP Basophilia Elevated AL-P
5 T.T.	60 F	Sepsis	Moderate	Multiple myeloma	0.5/0.5 $\times$ 2	11	10.5/10.5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (0.39)	Eradicated	Fair	Thrombocytopenia Elevated S-Cr Elevated BUN Anemia
6 N.T.	68 F	Sepsis Pneumonia	Severe	Rheumatoid arthritis	0.5/0.5 $\times$ 2	8	7.5/7.5	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.025)	Eradicated	Good	Edema Increased proteinuria Elevated BUN

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with panipenem/betamipron

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Neutrophil ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	U-Protein
1	B	187	1400	1080	5.1	17.4	4.6	9	96	25.9	1.32	-
	A											
2	B	313	4600	4050	8.5	27.0	6.5	22	11	11.0	0.39	+
	A	184	3800	2770	5.0	15.3	35.1	10	10	3.3	0.42	-
3	B	222	4000	1840	7.3	23.9	16.9	35	13	19.5	2.33	+
	A	218	3100	1920	7.3	23.3	24.2	12	43	31.4	2.66	+
4	B	265	4400	3260	7.7	26.0		21	25	15.0	0.60	+
	A	221	1100	130	6.3	21.5		20	79	10.6	0.59	-
5	B	216	5600	3920	6.7	20.8	15.0	28	66	84.3	5.62	
	A	146	7200	4970	4.5	15.4	7.6	12	56	67.4	6.81	
6	B	395	21300	20450	11.6	38.5	2.3	27	43	19.0	0.47	+
	A	260	4700	3480	7.1	23.8	23.8	14	45	33.8	0.57	##

B: before A: after

がみられた。

ここで示唆に富む2症例を呈示する。

症例2 62歳、女性、41kg (Fig. 1) :

平成元年11月7日に非ホジキンリンパ腫と診断され、寛解導入療法を受けていた。平成2年5月31日に腫瘍細胞の髄膜浸潤が確認されたため、メソトレキセート

の髄腔内注入とともに多剤併用療法 (アドリアマイシン、サイクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニソロン) が施行された。6月4日に尿路感染症状が出現した。2日後 40.2°Cの発熱がみられ、血液培養で *Escherichia coli* が分離された。PAPM/BP による治療を開始したところ、尿路感染症状の改善とともに順

調な解熱がみられた。この間に多剤併用療法による骨髄抑制が回復し、好中球数も増加した。

症例4 70歳、男性、66kg (Fig. 2) :

昭和62年に多発性骨髄腫と診断され、メルファランとインターフェロン- $\alpha$ による治療を受けていた。しかし、平成元年秋頃からこの治療に対する反応が悪くなったため、多剤併用療法(アクラシノマイシン、ピンクリスチン、サイクロホスファミド、プレドニソン)による寛解導入が4回試みられた。最終回治療直後の2月24日に高熱を伴って血液培養から *E. coli* が

分離された。まずセフトキシム(CTX) とアミカシン(AMK)が投与された。下痢は軽快したものの、解熱はなかった。このため抗生剤治療はPAPM/BPに変更された。しかし、本剤8日間投与されたにもかかわらず解熱傾向がないばかりか、 $\gamma$ -GTPも増加したため中止した。再びCTXを試みたあとイミペネム(IPM/CS)に変更して全身状態の改善と解熱がみられた。血中分離菌に対するPAPMとIPMのMICはともに $0.10\mu\text{g/ml}$ であった。この間、好中球数は多剤併用療法による骨髄抑制のために敗血症の発症後減少を続け、解熱傾向とともに好中球数の回復がみられた。

今回の症例はすべてが基礎疾患をもち、造血器腫瘍が6症例中5症例を占めた。造血器腫瘍患者の敗血症は、疾患自体や治療による好中球数減少の存在下でいかに適切な抗生剤療法を行っても治療中に好中球数の回復がない限りなかなか治癒に導くことが難しい<sup>2)</sup>。これは症例2と4の治療経過をみても明らかである。そこで、前者で著効、後者で無効と一応の判断が下されたが、単に好中球数の回復過程と敗血症の発症時期の相互関係を反映したにすぎない。こうした観点から我々の症例を再検討するとPAPM/BPは造血器腫瘍などの基礎疾患に合併する敗血症の治療薬として適当であると考えられた。

我々の症例のように基礎疾患や高齢を背景にもつ患者の敗血症は経過中に菌交代を起こすこともある<sup>2)</sup>。今回、少数例とはいえこうした症例のみられなかったことはPAPM/BP治療の隠れた効果といつてよいか

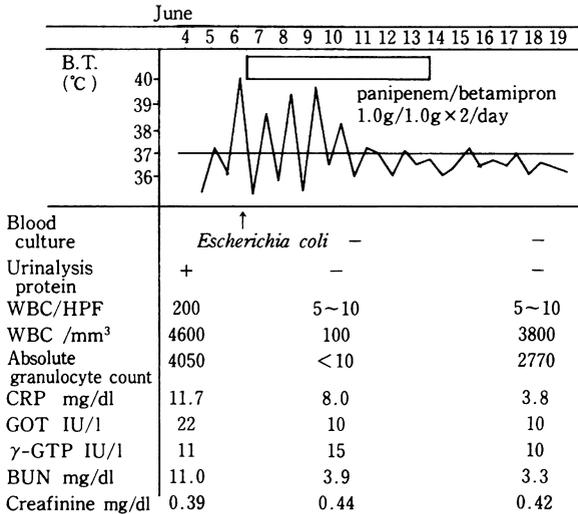


Fig. 1. *Escherichia coli* septicemia in a 62-year-old female with non-Hodgkin's lymphoma (Case 2)

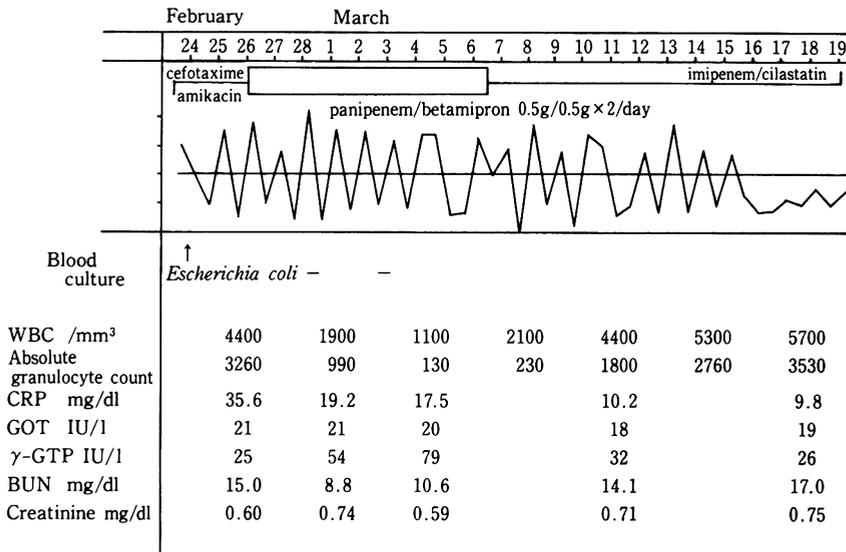


Fig. 2. *Escherichia coli* septicemia in a 70-year-old male with multiple myeloma (Case 4)

もしれない。

PAPM/BP 投与中に肝障害( $\gamma$ -GTPの上昇), 血球減少(血小板減少), 腎障害(蛋白尿の悪化)がそれぞれ1症例にみられたので, こうした副作用に注意が必要である。

#### 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) 舟田 久: 敗血症とその周辺疾患。新興医学出版, 東京, 1986

## TREATMENT OF SEPTICEMIA WITH PANIPENEM/BETAMIPRON

Hisashi Funada<sup>1)</sup>, Toshihiko Machi<sup>1)</sup>, Tamotsu Matsuda<sup>1)</sup>,  
Yoichi Kawamura<sup>2)</sup>, Masahide Yamazaki<sup>2)</sup>, Koichi Nishi<sup>2)</sup>,  
and Masatoshi Kanno<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Protected Environment Unit and Third Department of Medicine, Kanazawa University School of Medicine

13-1, Takaramachi, Kanazawa 920, Japan

<sup>2)</sup>Department of Hematological and Immunological Internal Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Kanazawa Wakamatsu National Sanatorium Hospital

Panipenem/betamipron(PAPM/BP), a new carbapenem derivative, was evaluated for its clinical efficacy and safety in 6 immunocompromised patients with septicemia.

- 1) Five patients had hematologic malignancy and one had collagen disease.
- 2) PAPM/BP was administered at a dose of 0.5g/0.5g or 1.0g/1.0g twice daily for two to 11 days.
- 3) The clinical efficacy was excellent in 2 patients, and good, fair, poor, and unknown in 1 patient each.
- 4) The causative organisms, all of which proved sensitive to PAPM/BP, consisted of gram-negative bacilli and gram-positive cocci (3 isolates each). Bacteriologically, 4 isolates were eradicated.
- 5) Post-treatment laboratory findings showed eosinophilia in 1 patient, basophilia and elevation of  $\gamma$ -GTP and AL-P in 1 patient, anemia, thrombocytopenia and elevation of S-creatinine and BUN in 1 patient, increased proteinuria and edema in 1 patient.