

## 呼吸器感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

中川 勝・上田英之助・螺良英郎

国立療養所刀根山病院内科\*

カルバペネム系抗生剤である panipenem/betamipron(PAPM/BP)を呼吸器感染症 8 例 (肺炎 5 例, 肺化膿症 2 例, 気管支拡張症 1 例) に投与し, その有効性および安全性について臨床的検討を行った。

1) PAPM/BP 0.5g/0.5g を 1 日 2 回, 12~26 日間点滴静脈内投与した。

2) 臨床効果は有効 7 例, やや有効 1 例であった。

3) 分離菌は *Pseudomonas aeruginosa* が 1 株, また交代菌として *Xanthomonas maltophilia* 1 株がそれぞれ検出され, 細菌学的効果は不変 1 例, 菌交代 1 例であった。

4) 本剤投与に起因したと思われる副作用として下痢が 1 例に認められ, 臨床検査値異常として好酸球増多が 1 例に, GPT の増加が 1 例に, 尿中ウロビリノーゲンの増加が 1 例に認められた。

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

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)は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である betamipron(BP) (N-ベンゾイル-β-アラニン)を重量比 1 : 1 に配合した点滴静注用抗生剤である。PAPM は β-lactamase に安定で, かつ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力を示す<sup>2)3)</sup>。今回我々は, 平成元年 2 月から 7 月にかけて当科に入院した呼吸器細菌感染症患者 8 例に対して本剤を投与し, その臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討した。投与方法は, 本剤 0.5g/0.5g を生理食塩水 100 ml あるいは補液 (ソリタ T3<sup>®</sup>) 200ml に溶解後, 1 回 60 分以上かけて, 1 日 2 回静脈内に点滴投与した。投与期間は, 12 日から 26 日 (17.3±4.9 日) であった。対象は男性 7 例, 女性 1 例で, 年齢は 49 歳から 79 歳 (62.4±9.2 歳) で, 疾患の内訳は, 肺炎 5 例, 肺化膿症 2 例, 気管支拡張症 1 例であった。基礎疾患は, 気管支喘息 2 例, 汎血球減少症および陳旧性肺結核 1 例, 糖尿病 1 例であった。自覚症状については毎日, 臨床検査および細菌学的検査については出来るだけ可能な限り実施した。臨床効果の判定は, これらの自覚症状, 臨床検査値およびレントゲン線所見等から判断

して著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の 5 段階で評価した。また, 細菌学的効果は起炎菌と思われる分離菌の消長から消失, 菌交代, 部分消失, 減少, 不変, 不明の 6 段階で評価した。

症例の成績概要を Table 1 に, 臨床検査値のうち主なものを Table 2 に示した。臨床効果は肺炎 5 例, 肺化膿症 2 例全例で有効であり, 気管支拡張症 1 例はやや有効で, 有効率は 87.5% であった。分離菌は *P. aeruginosa* 1 株で, 不変であった。それ以外の症例では正常細菌叢のみの分離であり, その内 1 例については投与終了後に *Xanthomonas maltophilia* が検出され, 菌交代と判定された。本剤投与に起因したと思われる副作用として下痢が 1 例に認められた。しかし, 比較的軽症であったため対症療法として止痢剤を投与しながら本剤投与を継続し, 本剤投与期間中に下痢は消失した。臨床検査値異常としては好酸球の増多 (4.0→13.6%) が 1 例に, また GPT の軽度上昇 (13→57 U/l) が 1 例に, 尿中ウロビリノーゲンの増加 (±→2+→+) が 1 例に見られた。以下に主な症例についての経過を示す。

症例 4 (Fig. 1) : 平成元年 2 月 16 日より発熱し, 近医にて抗生剤の投与受けるも改善せず, 2 月 22 日肺炎と診断され当院に入院した。基礎疾患として汎血球減少症と陳旧性肺結核が認められた。入院当日より PAPM/BP 0.5g/0.5g×2/日の投与を開始し, 投与開

Table 1. Clinical efficacy of panipenem/betamipron

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose & duration (g × times × days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	57 M	Pneumonia	—	0.5/0.5 × 2 × 14	14.0/ 14.0	normal flora normal flora	good	unknown	—
2	62 M	Pneumonia	—	0.5/0.5 × 2 × 21	20.5/ 20.5	normal flora normal flora	good	unknown	—
3	65 M	Pneumonia	Bronchial asthma	0.5/0.5 × 2 × 14	14.0/ 14.0	normal flora normal flora	good	unknown	—
4	66 M	Pneumonia	Pancytopenia Old tuberculosis	0.5/0.5 × 2 × 21	20.5/ 20.5	normal flora not done	good	unknown	diarrhea
5	79 M	Pneumonia	—	0.5/0.5 × 2 × 14	13.5/ 13.5	normal flora normal flora	good	unknown	—
6	49 M	Pulmonary abscess	Diabetes mellitus	0.5/0.5 × 2 × 26	25.5/ 25.5	normal flora <i>Xanthomonas maltophilia</i>	good	replaced	—
7	54 M	Pulmonary abscess	Bronchial asthma	0.5/0.5 × 2 × 16	15.0/ 15.0	normal flora normal flora	good	unknown	—
8	67 F	Bronchiectasis	—	0.5/0.5 × 2 × 12	11.5/ 11.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	fair	unchanged	—

Table 2. Clinical findings of panipenem/betamipron

Case No.		RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urinary urobilinogen
1	B	473	13.7	42.8	10030	3.9	13	17	193	12	0.7	±
	A	463	13.3	40.9	7020	6.1	32	33	194	16	0.9	±
2	B	449	14.4	42.4	11170	4.0	18	15	173	21	0.7	2+
	A	454	13.6	41.4	6770	13.6	18	14	199	15	0.9	+
3	B	415	12.9	39.1	6320	3.7	19	17	219	12	0.3	+
	A	399	12.4	37.0	4070	7.9	29	24	196	13	0.5	±
4	B	333	11.7	34.8	19300	0.3	61	28	102	38	0.7	+
	A	324	11.1	33.9	3690	3.1	45	44	107	14	0.6	±
5	B	444	14.3	42.5	9600	1.2	20	16	200	14	0.9	+
	A	493	15.3	45.9	8070	4.1	32	39	254	20	1.0	+
6	B	373	10.7	34.0	17100	0.7	16	13	246	27	0.9	±
	A	412	11.7	36.9	7850	4.3	47	57	224	16	0.6	±
7	B	423	13.4	40.0	8630	3.4	20	9	304	6	0.6	±
	A	411	12.6	38.3	5340	6.1	33	32	299	9	0.6	+
8	B	411	12.5	38.3	8560	2.2	20	10	184	14	0.5	+
	A	404	12.6	37.6	4440	4.9	20	8	206	13	0.5	+

B: before, A: after

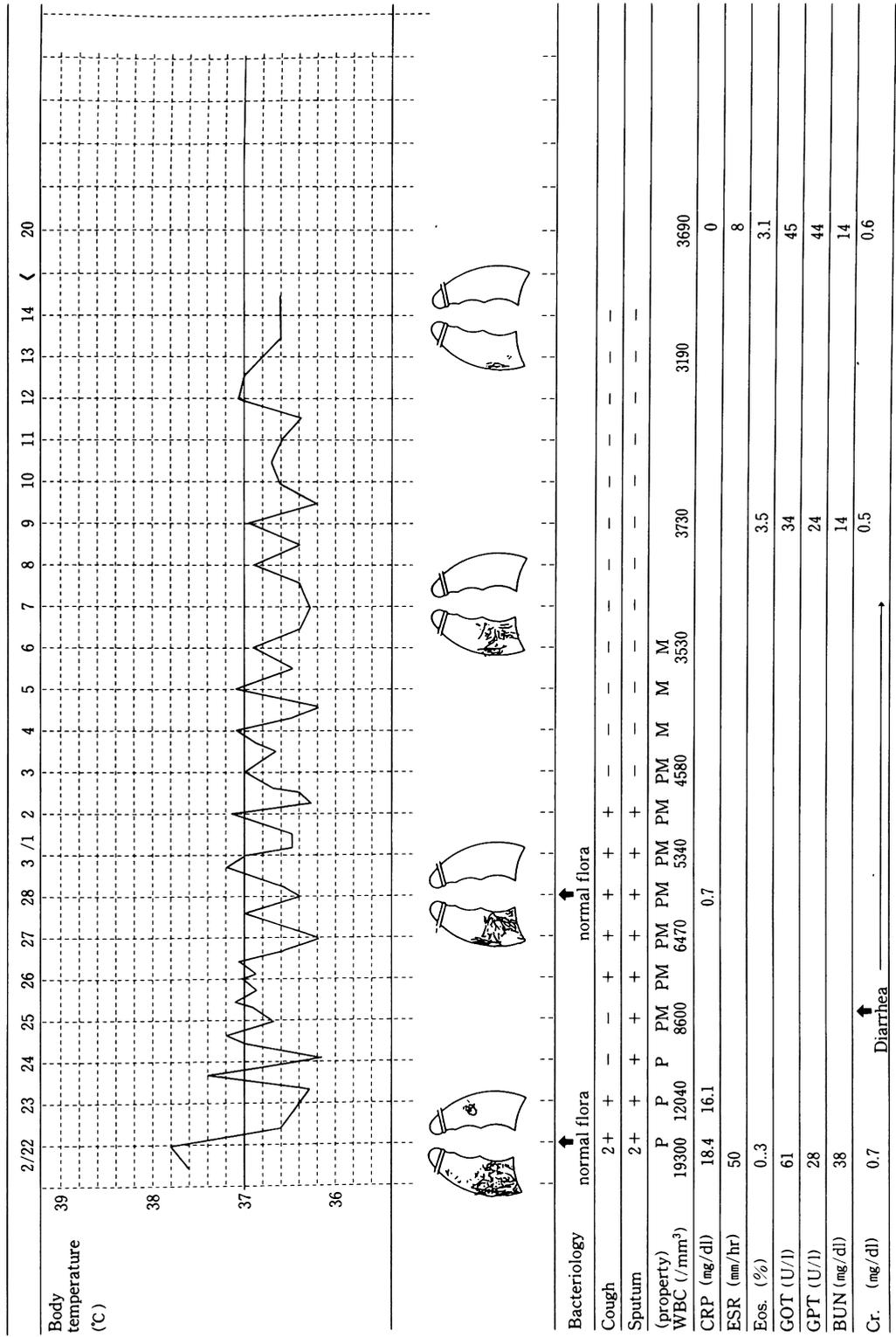


Fig. 1. Case 4, 66y, Male, 48kg, Pneumonia, Pancytopenia, Old tuberculosis

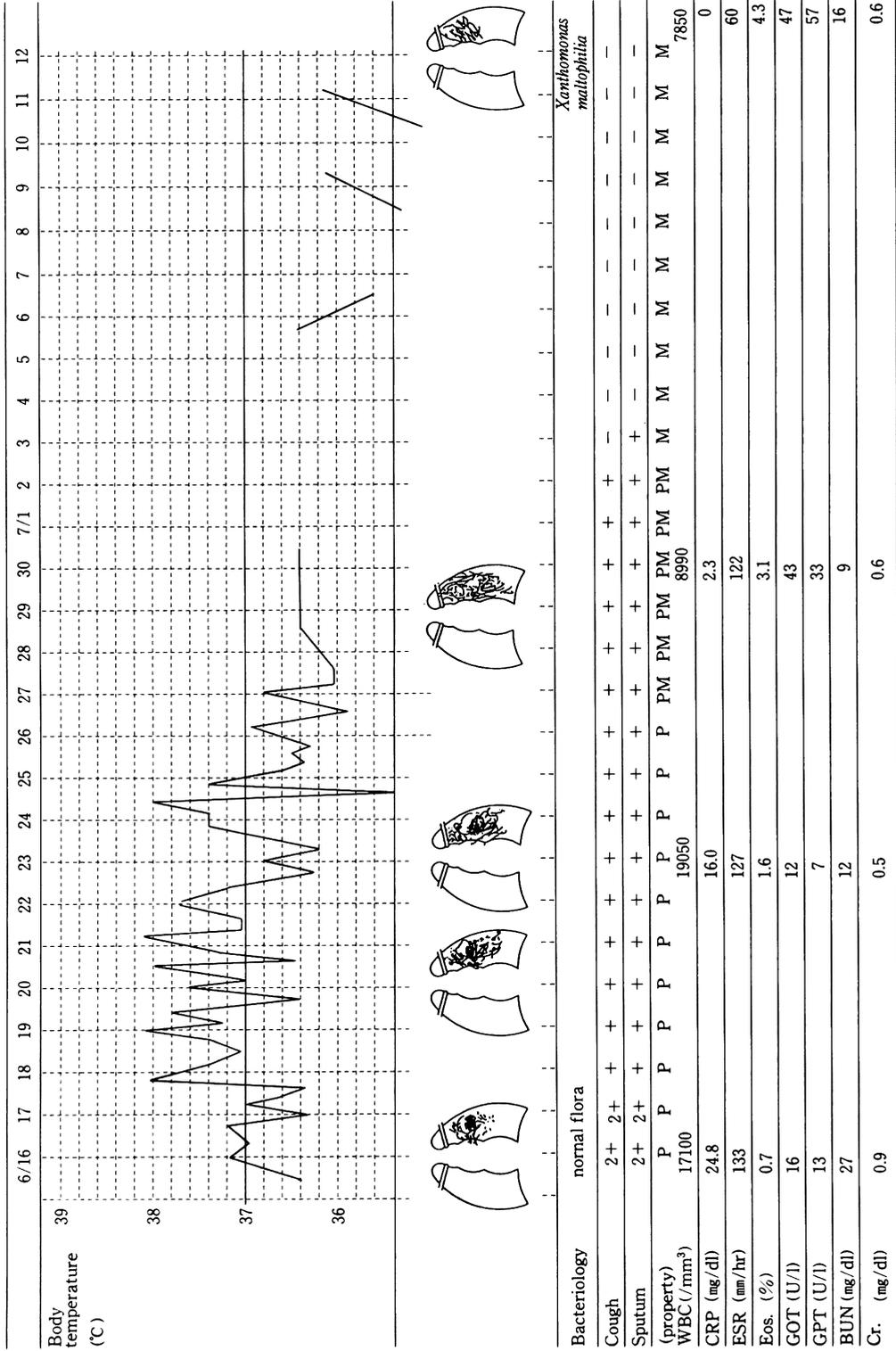


Fig. 2. Case 6, 49y, Male, 52kg, Pulmonary abscess, Diabetes mellitus

始4日目には自覚症状の速やかな改善を見、7日目には白血球数およびCRPが改善されたが、X-rayの改善がやや遅れたため有効と判定した。投与直前の細菌学的検査では、原因菌と思われる細菌の分離は出来ず、細菌学的効果は不明とした。また投与開始4日目より軽度の下痢が出現したが、止痢剤(ロペミン®)を併用しながら本剤の投与も継続し、本剤投与期間中(投与14日目)に消失した。本症状についてはPAPM/BPとの因果関係が否定できず、本剤に関係あるかも知れないと判定した。

症例6 (Fig. 2) : 平成元年6月初めより咳嗽出現し、6月10日より悪臭のある膿性痰が見られ、近医を受診し肺化膿症との診断で当院に紹介され入院した。合併症として糖尿病が認められた。6月16日よりPAPM/BP 0.5g/0.5g×2/日を投与した。投与開始3日目より自覚症状が徐々に改善され、投与20日前後で自覚症状の消失、白血球、CRP、ESR等の著明な改善が見られたので有効と判定した。分離菌は、投与開始時には正常細菌叢のみの分離であったが、投与終了時に*X. maltophilia*が分離されたことから菌交代とした。本剤に起因した副作用は認められなかったが、臨床検査値異常としてGPTの上昇が見られた。

本剤はカルバペネム系として新しく開発された抗生剤であり、その広範かつ強力な抗菌力から中等症以上の細菌感染症にその効果が期待されている。特にMRSA等の他剤耐性菌への効果が注目される。全国研究会での報告<sup>3)</sup>では本剤の喀痰(1~2 μg/ml)等の組織および体液移行は良好であった。これらを反映して、

内科領域全体の集計では有効率78.9% (352/446)の成績であった。また、単独菌感染での分離菌別消失率では、グラム陽性菌が86.4%、グラム陰性菌が64.0%で、複数菌感染が64.1%であった<sup>3)</sup>。今回は症例数が少なく、また細菌学的効果については十分な検討が出来なかったが、肺炎については5例全例が有効以上であり、また全体的にも全国集計を上回る良好な成績であった。副作用に関する報告<sup>1)</sup>では、発現率が3.3% (48/1440)で、その主なものは発疹、発赤等のアレルギー症状と、嘔気、下痢等の消化器症状であった。今回も下痢が1例に見られたが軽度であった。臨床検査値異常は好酸球の増多、GPTの軽度上昇、尿中ウロビリノーゲンの増加であり、特に臨床的に問題となるものではなかった。以上のことから、PAPM/BPは内科領域細菌感染症に対して有用な薬剤であると思われた。

#### 文 献

- 1) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, Tanaka T, Iino K, Shibata T, and Sugawara S: Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, RS-533. *J Antibiotics* 36(8) : 1034~1039, 1983
- 2) Heu H C, Chin N, Saha G, and Labthavikul P: *In vitro* active against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and  $\beta$ -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30(6) : 828~834, 1986
- 3) 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 RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Masaru Nakagawa, Einosuke Ueda and Eiro Tsubura  
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital  
5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560, Japan

Panipenem/betamipron (PAPM/BP), a carbapenem antibiotic, was administered to 8 patients with respiratory tract infections (5 with pneumonia, 2 with pulmonary abscess, and 1 with bronchiectasis), and the effectiveness and safety of this drug were determined.

1) PAPM/BP was administered at 0.5g/0.5g twice daily for 12~26 days by intravenous drip infusion.

2) Clinical response was good in 7 and fair in 1 case.

3) One strain each of *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia* was isolated as a causative organism and an alternative organism, respectively. Bacteriological efficacy was evaluated to be unchanged in one patient and replaced in another.

4) Diarrhea occurred in 1 patient as a side effect thought to be related to the treatment with PAPM/BP. As for abnormal laboratory findings, eosinophilia, increased GPT and increased urinary urobilinogen were respectively detected in 1, 1 and 1 patient.