

## Panipenem/betamipron の尿路感染症分離菌に対する抗菌力と 複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

恒川琢司・廣瀬崇興・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科\*

新しいカルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) について基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的検討として、教室保存の尿路感染症からの分離菌に対する panipenem (PAPM), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), cefmetazole (CMZ) の抗菌力を MIC-2000システムを用いて測定した。PAPM の90%最小発育阻止濃度値 (MIC<sub>90</sub>値) は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, indole 陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. に対しては3.13 $\mu$ g/ml以下の優れた抗菌力を示した。一方, *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては6.25 $\mu$ g/ml以上を示し, 特に *E. faecium*, *P. aeruginosa* に対しては $\geq$ 100 $\mu$ g/mlであった。しかし, これらの菌種に対する PAPM の MIC<sub>50</sub>値は, *E. faecium* の100 $\mu$ g/mlおよび *P. aeruginosa* の25 $\mu$ g/mlを除いてすべて3.13 $\mu$ g/ml以下であった。他剤と比較すると, IPM とほぼ同程度の抗菌力で, CAZ, LMOX, CMZ より優れていた。

臨床的検討は複雑性腎盂腎炎3例および複雑性膀胱炎3例の合計6例を対象として行った。効果判定はUTI薬効評価基準(第3版)に準拠して行い, 判定可能症例は5例であった。複雑性腎盂腎炎3例における臨床効果は5日目で著効1例, 有効1例, 無効1例であり, 細菌学的効果では2例が消失, 1例が菌交代であった。複雑性膀胱炎2例における臨床効果は有効であり, 細菌学的効果は2例とも消失であった。副作用, 臨床検査値の異常はGPTの上昇, LDH, カリウムの上昇が各1例に認められた。

**Key words** : Panipenem/betamipron, カルバペネム, 抗菌力, 臨床成績

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生剤である panipenem (PAPM) と organic ion transport inhibitor である betamipron (BP) との1:1(重量比)の配合剤である。PAPM は  $\beta$ -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。また, 各種病原菌によるマウス感染症実験においても優れた効果が認められており, 中枢神経系への作用も imipenem (IPM) に比べて弱いとされている<sup>1)</sup>。一方, BP は腎デヒドロペプチダーゼ-Iの阻害作用や薬理作用を有さない安全性の高いアミノ酸誘導体である。BP は腎毒性発現部位への  $\beta$ -ラクタム剤の取り込みを競合的に

抑制する作用を持ち, PAPM の腎に対する安全性を高めるとされている<sup>1)</sup>

このような特徴を持つ本剤の尿路感染症分離菌に対する抗菌力について基礎的検討を行い, また複雑性尿路感染症に対する臨床的検討を行う機会を得たので, その結果を以下に報告する。

### I. 対象ならびに方法

#### 1. 基礎的検討

尿路感染症患者の尿より過去3年間に分離した当教室保存株に対するMICの測定を行った。対象とした菌種ならびに株数は, *S. aureus* 50株, *Staphylococcus epidermidis* 50株, *E. faecalis* 50株, *Enterococcus faecium* 50株, *Escherichia coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Proteus mirabilis* 50株, indole 陽性 *Proteus* spp. 50株, *Enterobacter* spp. 50株, *Serratia marcescens* 50株, *P. aeruginosa* 50株である。

\*〒060 札幌市中央区南1条西16-291

MICの測定はダイナテック社のMIC-2000のシステムにより、接種菌量 $10^6$ CFU/mlにおけるPAPM, IPM, ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), cefmetazole (CMZ)のMICを測定し抗菌力の比較検討を行った。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象

1989年1月より1989年4月までの期間に札幌医科大学附属病院泌尿器科に入院した患者で、試験参加の同意の得られた複雑性腎盂腎炎3例および複雑性膀胱炎3例の計6例である。

### 2) 薬剤の投与方法

1回0.5g/0.5gを1日2回点滴静脈内投与した。投与期間は5日ないし10日間とした。

### 3) 臨床効果判定

投与開始時(0日目)、投与5日目、投与10日目に、膿尿、細菌尿の検査を行い、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>2)</sup>に準拠して判定した。また、主治医による効果判定を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。なお、今回の臨床的検討で対象患者の尿中より分離された細菌MIC測定は、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>によって行った。

安全性に関しては、自他覚的副作用の有無を調査し、さらに本剤投与前後の血液一般および血清生化学的所見を検討した。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討成績(抗菌力)

対象とした11菌種に対するMIC分布をFig. 1~Fig. 11に、MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>をTable 1に示したが、以下に菌種ごとに述べる。

#### 1) *S. aureus* (Fig. 1)

PAPMのMIC値は46株(92%)が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、最頻値は $0.05\mu\text{g/ml}$ に認めた。PAPMの抗菌力はIPMと近似していたが、他の3剤より優れていた。*S. aureus* 50株のうち、MRSAは28株であったが、PAPM分布に差は認められなかった。

#### 2) *S. epidermidis* (Fig. 2)

PAPMのMIC値は $0.025\sim 50\mu\text{g/ml}$ に分布し、その最頻値は $0.1\mu\text{g/ml}$ にあった。PAPMの抗菌力はIPMと近似していたが、他の3剤より優れていた。

#### 3) *E. faecalis* (Fig. 3)

PAPMのMIC値は49株(98%)が $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、その最頻値は $1.56\mu\text{g/ml}$ にあった。PAPMの抗菌力はIPMと近似していたが、他の3剤より優れていた。

#### 4) *E. faecium* (Fig. 4)

Table 1-1. *In vitro* activity of panipenem and other drugs

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) by MIC 2000: $10^6$ CFU/ml	
		50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (50)	Panipenem	0.050	0.10
	Imipenem	0.025	0.050
	Ceftazidime	12.5	>100
	Latamoxef	6.25	>100
	Cefmetazole	1.56	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50)	Panipenem	0.10	0.78
	Imipenem	0.10	0.78
	Ceftazidime	12.5	25
	Latamoxef	25	50
	Cefmetazole	3.13	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> (50)	Panipenem	1.56	3.13
	Imipenem	0.78	1.56
	Ceftazidime	>100	>100
	Latamoxef	>100	>100
	Cefmetazole	100	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (50)	Panipenem	100	>100
	Imipenem	>100	>100
	Ceftazidime	>100	>100
	Latamoxef	>100	>100
	Cefmetazole	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (50)	Panipenem	0.10	0.39
	Imipenem	0.10	0.39
	Ceftazidime	0.10	0.39
	Latamoxef	0.20	0.39
	Cefmetazole	0.39	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	Panipenem	0.10	0.30
	Imipenem	0.20	0.30
	Ceftazidime	0.10	0.39
	Latamoxef	0.20	0.39
	Cefmetazole	0.78	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> (50)	Panipenem	3.13	6.25
	Imipenem	3.13	6.25
	Ceftazidime	0.025	0.050
	Latamoxef	0.20	0.39
	Cefmetazole	1.56	3.13
Indole-positive <i>Proteus</i> spp. (50)	Panipenem	1.56	3.13
	Imipenem	1.56	3.13
	Ceftazidime	0.050	0.78
	Latamoxef	0.20	1.56
	Cefmetazole	3.13	100
<i>Enterobacter</i> spp. (50)	Panipenem	0.78	3.13
	Imipenem	0.78	1.56
	Ceftazidime	25	100
	Latamoxef	25	>100
	Cefmetazole	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	Panipenem	1.56	12.5
	Imipenem	1.56	6.25
	Ceftazidime	1.56	12.5
	Latamoxef	50	>100
	Cefmetazole	>100	>100

PAPMのMIC値は39株(78%)が $100\mu\text{g/ml}$ を越える高度耐性菌であった。PAPMの抗菌力はIPMと近似しており、他剤より若干優れていた。

#### 5) *E. coli* (Fig. 5)

PAPMのMIC値は $0.78\mu\text{g/ml}$ の1株を除きすべて $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、最頻値は $0.10\mu\text{g/ml}$ であった。PAPMの抗菌力はIPM, CAZと近似しており、LMOX, CMZより若干優れていた。

#### 6) *K. pneumoniae* (Fig. 6)

PAPMのMIC値は $0.39\mu\text{g/ml}$ の1株を除きすべて $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、最頻値は $0.10\mu\text{g/ml}$ であつ

Table 1-2. *In vitro* activity of panipenem and other drugs

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) by MIC 2000; $10^5\text{CFU/ml}$	
		50%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	Panipenem	25	100
	Imipenem	6.25	50
	Ceftazidime	3.13	12.5
	Latamoxef	50	>100
	Cefmetazole	>100	>100

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem	13	28	5	1		1	1		1					
Imipenem	40	6	1			2		1						
Ceftazidime								8	12	9	8	3	3	7
Latamoxef				1			2	2	20	3	7	2	7	6
Cefmetazole						4	6	18	5	3	6	4	2	1

Fig. 1. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Staphylococcus aureus* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5\text{CFU/ml}$ ).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem	1	8	17	7	7	5	1	2				2		
Imipenem	6	16	12	7	3	1	2	1			1	1		
Ceftazidime								4	14	15	16			1
Latamoxef								1	4	11	18	14	1	1
Cefmetazole				1		2	8	17	16	5				1

Fig. 2. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Staphylococcus epidermidis* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5\text{CFU/ml}$ ).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem					1	11	30	7	1					
Imipenem					3	31	14	2						
Ceftazidime							1				1	1	7	40
Latamoxef														50
Cefmetazole													7	43

Fig. 3. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Enterococcus faecalis* (50 strains) by MIC-2000 ( $10^5\text{CFU/ml}$ ).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem							1	1	3	2	2	2	14	25
Imipenem							3	2	1			4	14	26
Ceftazidime														50
Latamoxef											1		1	48
Cefmetazole										1		2	2	45

Fig. 4. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Enterococcus faecium* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5\text{CFU/ml}$ ).

た。PAPMの抗菌力はIPM, CAZ, LMOXと近似しており、CMZより優れていた。

7) *P. mirabilis* (Fig. 7)

PAPMのMIC値は47株が6.25 $\mu$ g/ml以下に分布し、最頻値は3.13 $\mu$ g/mlであった。PAPMの抗菌力はIPM, CMZと近似していたが、CAZ, LMOXより劣っていた。

8) indole陽性 *Proteus* spp. (Fig. 8)

PAPMのMIC値はすべて3.13 $\mu$ g/mlに分布し、最頻値は0.78 $\mu$ g/mlであった。PAPMの抗菌力はIPMと近似し、CMZより若干優れていたが、CAZ, LMOX

より劣っていた。

9) *Enterobacter* spp. (Fig. 9)

PAPMのMIC値は0.10~12.5 $\mu$ g/mlに分布し、最頻値は0.78 $\mu$ g/mlであった。PAPMの抗菌力はIPMと近似しており、他剤より優れていた。

10) *S. marcescens* (Fig. 10)

PAPMのMIC値は0.10~25 $\mu$ g/mlに分布していた。PAPMの抗菌力はIPM, CAZと近似しており、LMOX, CMZより優れていた。

11) *P. aeruginosa* (Fig. 11)

PAPMのMIC値は0.78 $\mu$ g/ml以上に分布し、最頻

MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem	4	13	17	9	6	1								
Imipenem	3	5	21	12	7	2								
Ceftazidime	1	8	16	19	3	1		1			1			
Latamoxef		2	22	16	9		1							
Cefmetazole			1	7	27	10	4	1						

Fig. 5. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Escherichia coli* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem		1	31	17	1									
Imipenem		1	18	29	2									
Ceftazidime		4	28	11	4	2		1						
Latamoxef		2	22	17	6	3								
Cefmetazole				1	20	16	3	3	6	1				

Fig. 6. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem			1	3	7	4	8	19	5	3				
Imipenem				6	5	3	7	23	6					
Ceftazidime	30	16	1		1		1			1				
Latamoxef		2	22	18	6	1				1				
Cefmetazole				2	2	14	23	6	1	1				1

Fig. 7. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Proteus mirabilis* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem			1	2	4	17	16	10						
Imipenem			1	1	7	12	14	13	2					
Ceftazidime	24	13	3	3	1	1		1	1		1	2		
Latamoxef		2	16	18	6	1	3				1			3
Cefmetazole			1	1	1	6	11	10	11	2	1		1	5

Fig. 8. Antibacterial activity of panipenem and other agents against indole-positive *Proteus* spp. (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem			3	7	9	14	11	3	2	1				
Imipenem			3	4	16	11	14	1		1				
Ceftazidime			1	3	5	1	3	2		7	11	10	4	3
Latamoxef		1	4	4	2	1	3	1	4	2	6	11	5	6
Cefmetazole						4	2	4	3	2	1	1		33

Fig. 9. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Enterobacter* spp. (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem			1	3	7	4	12	12	3	6	2			
Imipenem				1	8	5	20	9	4		3			
Ceftazidime			3	1	3	11	11	12	1	4	1		1	2
Latamoxef					1	3	1	3	2	4	6	13	9	8
Cefmetazole								1		3	2	4	5	35

Fig. 10. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Serratia marcescens* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Panipenem						1	2	5		16	11	5	5	5
Imipenem			1				7	10	14	9	3	2	2	2
Ceftazidime				1	3	7	11	17	5	1		1	1	3
Latamoxef						1	1	1	3	10	8	18	2	6
Cefmetazole								1	1			4	9	35

Fig. 11. Antibacterial activity of panipenem and other agents against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains) by MIC-2000 system ( $10^5$  CFU/ml).

値は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。PAPMの抗菌力はLMOX, CMZより優れていたが、IPM, CAZより若干劣っていた。

#### 12) MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>での抗菌力比較

以上の測定結果をあらためてMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>で比較してみると、グラム陽性球菌(GPC)である*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*に対してはPAPM, IPMはほぼ同程度のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>を示し、他の3剤より優れていた。*S. aureus* 50株のうち、MRSA株は28株であったが、PAPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>に差は認められなかった。他のGPCである*E. faecium*に対してはすべての薬剤がほとんど抗菌力を示さなかった。

グラム陰性桿菌(GNR)である*E. coli*, *K. pneumoniae*に対してはPAPM, IPM, CAZ, LMOXの4剤はほぼ同程度のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>を示し、CMZより優れていた。*Enterobacter* spp.に対してはPAPM, IPMはほぼ同程度の抗菌力を示し、他剤より優れていた。*S. marcescens*に対してはPAPM, IPM, CAZの3剤は同程度のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>を示し、LMOX, CMZ

より優れていた。*P. mirabilis*, indole陽性*Proteus* spp.に対してはCAZがMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>ともに優れており、次いでLMOXがやや優れ、PAPM, IPMはほぼ同程度のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>であった。*P. aeruginosa*に対してはCAZがMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>ともに優れており、次いでIPM, PAPMの順で優れていた。

#### 2. 臨床的検討成績

各症例の詳細ならびに臨床成績をTable 2に示した。Table 2の症例No. 1~3は複雑性腎盂腎炎であり、No. 4~6は複雑性膀胱炎である。UTI薬効評価基準致症例はNo. 1~5で、No. 6は投与前菌数不足のため除外された。5例のUTI疾患病態群別症例数は、1群(単独菌感染:カテーテル留置症例)が1例、3群(単独菌感染:上部尿路感染症)が2例、5群(複数菌感染:カテーテル留置症例)および6群(複数菌感染:カテーテル非留置症例)がそれぞれ1例であった。

臨床効果はUTI薬効評価基準に基づき、5日間投与後に判定し、さらに10日間投与後にも同基準に準じ判定を行った。Table 3はUTI薬効評価基準に基づく5

Table 2. Clinical summary of UTI patients treated with panipenem/betamipron

Patient no.	Age (y) Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (g × /day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI***	Dr***	
1	73 M	Chronic pyelonephritis	+ (kidney)	G-1	0.5/0.5 × 2	D. I.	10	+	<i>Enterococcus faecium</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Excellent	Good	—
		Bladder tumor										Excellent	Good	
2	63 M	Chronic pyelonephritis	—	G-3	0.5/0.5 × 2	D. I.	10	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Good	Good	—
		Bladder tumor										Good	Good	
3	66 F	Chronic pyelonephritis	—	G-3	0.5/0.5 × 2	D. I.	5	++	<i>Enterococcus faecium</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Poor	Fair	—
		Right-renal cancer												
4	23 M	Chronic cystitis	+ (bladder)	G-5	0.5/0.5 × 2	D. I.	5	+	<i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus simulans</i>	10 <sup>7</sup>	1.56 0.39	Good	Good	GPT ↑
		Urethral trauma												
5	71 M	Chronic cystitis	—	G-6	0.5/0.5 × 2	D. I.	10	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	0.20 3.13	Good	Good	—
		Bladder tumor										Poor	Good	
6	92 M	Chronic cystitis	+ (bladder)		0.5/0.5 × 2	D. I.	5	±	<i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Enterococcus avium</i>	10 <sup>5</sup>	100 3.13		Fair	LDH ↑ ·K* ↑
		Benign prostatic hypertrophy												

\*\*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr : Dr's evaluation

*	before treatment
**	5days treatment
	10days treatment

*	before treatment
**	5days treatment
	10days treatment

日間投与での評価可能な5例についての総合臨床効果である。成績は著効1例、有効3例、無効1例であった。Table 4は疾患病態群別の総合臨床効果である。単独菌感染例では1群の1例に対して著効であり、3群2例の内1例に対しては有効であったが、他の1例には無効であった。複数菌感染症例では5群、6群の1例はともに有効であった。またカテーテル留置の有無別では、留置例2例は著効1例、有効1例であり、

非留置例3例は有効2例、無効1例であった。起因菌に対する細菌学的効果では、分離された *S. epidermidis* 2株、*E. faecalis* 1株、*E. faecium* 2株、*S. marcescens* 1株、*Staphylococcus simulans* 1株はすべて消失した。本剤5日間投与後の新たな出現菌は、1例に *Enterococcus* spp., Yeast-like organism が各1株ずつの計2株認められた。Table 5に分離菌のMIC値と細菌学的効果の関係を示す。*E. faecium*を除く4

Table 3. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron in complicated UTI  
0.5g/0.5g×2/day 5day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated		1		3
Decreased					
Replaced				1	1
Unchanged					
Effect on pyuria		1		4	Patient total 5
Excellent			1	Overall effectiveness rate 4 / 5	
Good			3		
Poor (including failure)			1		

Table 4. Overall clinical efficacy panipenem/betamipron classified by type of infection (5 day treatment)

Group		No. of patients (percentage of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1	1			1/1
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	2		1	1	1/2
	group 4 (lower UTI)					
	sub-total	3	1	1	1	2/3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	group 6 (no indwelling catheter)	1		1		1/1
	sub-total	2		2		2/2
Total		5	1	3	1	4/5
Indwelling catheter		No. of patients (percentage of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Yes		2	1	1		2/2
No		3		2	1	2/3
Total		5	1	3	1	4/5

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response in panipenem/betamipron treatment (5 day treatment)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													Inoculum size $10^6$ cell/ml	Not done	Total	
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
<i>Serratia marcescens</i>							1/1										
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				1/1	1/1												
<i>Staphylococcus simulans</i>					1/1												
<i>Enterococcus faecalis</i>								1/1									
<i>Enterococcus faecium</i>															2/2		
Total				1/1 (100%)	2/2 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)							2/2 (100%)		7/7 (100%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

菌種 5 株の MIC 値はいずれも  $3.13\mu\text{g/ml}$  以下であった。投与 10 日目で評価可能であった 3 例の総合臨床効果は 5 日目判定で有効であった症例 No. 5 が無効となった。

副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は 2 例に認められ、内容は GPT の上昇 ( $16 \rightarrow 51\text{U/l}$ ) が 1 例、LDH の上昇 ( $328 \rightarrow 496\text{U/l}$ ) およびカリウムの上昇 ( $3.1 \rightarrow 5.1\text{mEq/l}$ ) が 1 例であり、いずれも軽度であった。

### III. 考 察

PAPM/BP は新しいカルバペネム系抗生剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、MRSA や *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有するとされている。中枢神経系への作用も弱く、腎に対する安全性も BP の配合でより高められている。PAPM の血中半減期は約 1 時間で IPM とほぼ同じであり、各種組織、尿中への移行も良好である。これらのことから本剤は尿路感染症の治療において有効性が期待され、教室保存の尿路感染症臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに臨床的検討も行った。

教室保存の臨床分離株に対する抗菌力は、本剤の他に IPM, CAZ, LMOX, CMZ についても測定し比較検討した。PAPM が GPC である *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* に対して強い抗菌力を示し、特にセフェム系の 3 薬剤が効果を示さなかった *E. faecalis* に対して、 $\text{MIC}_{50}$  が  $1.56\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  が  $3.13\mu\text{g/ml}$  と IPM 同様優れた抗菌力を示した。*E. faecium* に対しては 5 剤とも抗菌力は極めて弱く、 $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  とも

$100\mu\text{g/ml}$  以上であった。GNR である *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては他剤と同様に優れた抗菌力を示した。*Enterobacter* spp. に対しては  $\text{MIC}_{50}$  が  $0.78\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  が  $3.13\mu\text{g/ml}$  でセフェム系 3 剤より優れていた。*P. mirabilis* に対しては CAZ が強力な抗菌力を示し、 $\text{MIC}_{50}$  が  $0.025\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  が  $0.05\mu\text{g/ml}$  と PAPM を含む他剤よりも優れ、indole 陽性 *Proteus* spp. についても同様であった。*P. aeruginosa* では耐性株も多く、半数以上が  $25\mu\text{g/ml}$  以上であり、 $100\mu\text{g/ml}$  を越える高度耐性株が 10% を占めた。このような傾向は IPM も同様であった。5 薬剤の抗菌力を比較すると PAPM の抗菌力は IPM とほぼ同程度で、CAZ が優れていた *P. mirabilis*, indole 陽性 *Proteus* spp., *P. aeruginosa* の 3 菌種と *E. faecium* を除いて、セフェム系 3 剤と同等もしくは優れていた。したがって、PAPM/BP は既存のカルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) と同様に尿路感染症に対し有効性が期待できるものと考えられた。

臨床的検討では複雑性腎盂腎炎 3 例、複雑性膀胱炎 3 例を対象とした。UTI 薬効評価基準に合致した症例でみると、5 例中 4 例が有効以上であった。このうち 3 例については 10 日間投与した後も判定を行ったが、1 例が交代菌の出現により 5 日目の判定の有効から無効となった。疾患病態群別にみると単独菌感染 3 例、複数菌感染 2 例で、無効の 1 例は 3 群 (単独菌感染：上部尿路感染症) であった。カテーテル留置例は 2 例で、いずれも有効以上であった。これら 5 例から分離された起因菌は 7 株で、すべて消失した。PAPM の分離菌に対する MIC は *E. faecium* を除き  $3.13\mu\text{g/ml}$  以



下であった。5例中投与後新たに出現した菌は1例に2株認められ、*Enterococcus* spp., Yeast-like organismの1株ずつであった。副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は2例に認められ、内容はGPTの上昇が1例、LDH、カリウムの上昇が1例で、いずれも軽度であり、本剤の安全性は高いものと考えられた。

以上よりPAPM/BPは、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、有効性、安全性ともに高く、有用な抗生剤と考えられた。

#### 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
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

### ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF PANIPENEM/BETAMIPRON AGAINST ISOLATES OBTAINED FROM PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS AND A CLINICAL STUDY IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Takuji Tsunekawa, Takaoki Hirose and Yoshiaki Kumamoto  
Department of Urology, Sapporo Medical College  
Minami 1-Jo, Nishi 16-291, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Fundamental and clinical studies of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic, were performed.

In the fundamental study, antibacterial activities of panipenem, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), and cefmetazole (CMZ) against isolates obtained from patients with urinary tract infection and stored at our department were measured using the MIC-2000 system. MIC<sub>90</sub> values of PAPM against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, indole-positive *Proteus* spp., and *Enterobacter* spp. were found to be as low as 3.13 µg/ml or less, while those against *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were 6.25 µg/ml or more, especially high against *E. faecium* and *P. aeruginosa* (namely, 100 µg/ml or more). However, MIC<sub>50</sub> values of PAPM against these species were 3.13 µg/ml or less, excluding 100 µg/ml against *E. faecium* and 25 µg/ml against *P. aeruginosa*. In comparison with other drugs, PAPM was confirmed to have the antibacterial activity equal to that of IPM, and superior to those of CAZ, LMOX, and CMZ.

The clinical study was performed in the total of 6 patients, including 3 with complicated pyelonephritis, and 3 with complicated cystitis. Efficacy evaluation was performed according to the criteria of Japanese UTI Committee (3rd ed), and 5 patients were determined to be eligible for the evaluation. The clinical efficacy at 5th day was excellent, good and poor in 1 each of the 3 patients with complicated pyelonephritis, and the bacteriological efficacy was eradicated in 2 and replaced in 1. The clinical efficacy was good in 2 patients with complicated cystitis, and the bacteriological efficacy was eradicated in both cases. As for side effects and abnormal laboratory findings, an increase in GOT, and increases in LDH and potassium were observed in 1 patient each.