

Panipenem/betamipron の基礎的検討ならびに尿路性器感染症に対する臨床的検討

押 正也・阿曾佳郎
東京大学医学部泌尿器科*

河村 毅・金子裕憲
同愛記念病院泌尿器科

西村洋司・佐々木幸弘
三井記念病院泌尿器科

岸 洋一
都立豊島病院泌尿器科

仁藤 博・原 慎
武蔵野赤十字病院泌尿器科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) の基礎的および臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力：尿路感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する panipenem (PAPM) ならびに imipenem (IPM) の MIC を測定した。PAPM はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌で IPM とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

2) 臨床成績：急性単純性腎盂腎炎 5 例，複雑性尿路感染症 12 例および前立腺炎 3 例に 1 回 0.5g/0.5g～0.75g/0.75g，1 日 2 回，3～5 日間投与し臨床効果を検討した。主治医判定では急性単純性腎盂腎炎で全例著効，複雑性尿路感染症で 10 例中 7 例が有効以上，前立腺炎で 2 例が有効，1 例が無効であった。UTI 薬効評価基準による判定では複雑性尿路感染症の 8 例中著効 2 例，有効 4 例，無効 2 例と優れた臨床効果を示した。自覚的副作用は全 20 例中 1 例も認めなかった。臨床検査値の異常変動は 2 例に軽度の変化 (GOT・GPT 上昇・LDH 上昇) を認めた。

Key words : Panipenem/betamipron, 抗菌力, 尿路感染症, 性器感染症

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物質 panipenem (PAPM) とその腎毒性発現部位への β -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤の betamipron (BP) (N-ベンゾイル- β -アラニン) を 1 : 1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である。PAPM は β -lactamase に安定で，グラム陽性菌・グラム陰性菌および嫌気性菌等に広範囲に強力なスペクトラムをもつ。BP は腎デヒドロペプチダーゼ-I 阻害作用や一般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。また，PAPM の尿中排泄率は未変化体としては 20～40% である¹⁾。今回我々は，PAPM の各種尿中分離菌に対する抗菌力ならびに PAPM/BP の尿路性器感染症に対する臨床的效果および副作用について検討したので報告する。

1. 方 法

1) 抗菌力

抗菌活性を有する PAPM の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に従って検討した。検討材料は尿路感染症患者からの尿路臨床分離株，*Staphylococcus aureus* 25 株，*Enterococcus faecalis* 24 株，*Escherichia coli* 25 株，*Serratia marcescens* 24 株，*Klebsiella pneumoniae* 25 株，*Pseudomonas aeruginosa* 25 株を用いた。接種菌量は 10^6 CFU/ml とし，対照薬として imipenem (IPM, 万有製薬) の抗菌力も同時に測定した。

2. 臨床的検討

対象は 1988 年 12 月から 1989 年 6 月までに東京大学医学部附属病院泌尿器科ならびにその関連病院泌尿器科に入院中の尿路性器感染症患者とした。投与症例は年齢 26～83 歳の男 10 例，女 10 例の計 20 例で，その内訳は

急性単純性腎盂腎炎 5 例, 複雑性腎盂腎炎 7 例, 複雑性膀胱炎 5 例, 急性前立腺炎 2 例, 慢性前立腺炎 1 例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患としては, 腎結石 4 例, 神経因性膀胱 3 例, 前立腺癌 2 例, 前立腺肥大症 1 例, 尿管狭窄 1 例, 膀胱腫瘍 1 例であった。投与方法は 1 回 0.5g/0.5g (18例) あるいは 0.75g/0.75g (2 例) を 1 日 2 回点滴静注し, 3~5 日間連続投与をした。効果判定は主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準³⁾に準じて行った。副作用に関しては, 投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し, また本剤投与前後の血液一般・肝機能・腎機能等について検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

各菌種に対する MIC 分布を Table 1 に示した。S. aureus (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 17 株を含む) に対する本剤の MIC は 0.025~50 μ g/ml に分布し, 16 株が 0.05 μ g/ml 以下であったが, 9 株が 12.5~50 μ g/ml までに分布しており, 2 相性の MIC 分布を示した。これは IPM とほぼ同様な分布であった。E. faecalis では 0.39~3.13 μ g/ml に分布し優れた抗菌力を示した。E. coli では全株 0.10 μ g/ml 以下であり, S. marcescens では 0.10~6.25 μ g/ml に, K. pneumoniae では 0.05~0.20 μ g/ml に分布して

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to panipenem and imipenem

Organism (No. of isolates)	Compound	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (25)	panipenem	0.025 ~ 50	0.05	50
	imipenem	0.0125~100	0.025	50
<i>Enterococcus faecalis</i> (24)	panipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> (25)	panipenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	imipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>Serratia marcescens</i> (24)	panipenem	0.10 ~ 6.25	0.20	3.13
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	panipenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25)	panipenem	0.10 ~ 12.5	3.13	12.5
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
				Dose (g \times /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
1	28	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 \times 2	5	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁸	0.10		Excellent	(-)	(-)
						-	-	(-)						
2	44	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 \times 2	5	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁵	0.20		Excellent	(-)	(-)
						-	-	(-)						
3	45	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 \times 2	5	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.20		Excellent	(-)	(-)
						-	-	(-)						
4	69	M	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 \times 2	3	##	##	(-)				Excellent	(-)	
						-	-	<i>Candida tropicalis</i>	10 ⁴					
5	65	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 \times 2	5	+	##	(-)				Excellent	(-)	(-)
						-	±	(-)						

* : Before treatment
After treatment

MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml

** : UTI : Criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with pampipenem/betamipron

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
					Dose (g×day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	57 M	Chronic complicated pyelonephritis	+	G-1	0.75/0.75 ×2	5	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵	3.13	Poor	Poor	(-)	(-)
		bladder tumor												
2	83 M	Chronic complicated cystitis	-	G-2	0.5/0.5 ×2	5	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	(-)	(-)
		prostatic cancer												
3	73 F	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-3	0.5/0.5 ×2	5	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	Excellent	(-)	(-)
		bilateral renal stone												
4	26 F	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-3	0.5/0.5 ×2	5	##	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	1.56	Moderate	Good	(-)	(-)
		neurogenic bladder												
5	34 M	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-3	0.5/0.5 ×2	5	#	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴	0.20	Excellent	Good	(-)	(-)
		right renal stone												
6	71 F	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-3	0.5/0.5 ×2	5	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	Poor	Poor	(-)	GOT ↑ (20→60) GPT ↑ (14→32)
		right renal stone												
7	74 M	Chronic complicated cystitis	-	G-4	0.5/0.5 ×2	5	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Good	(-)	(-)
		Benign prostatic hypertrophy												
8	75 M	Chronic complicated cystitis	-	G-6	0.5/0.5 ×2	5	#	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 ⁶	0.10	Moderate	Good	(-)	(-)
		neurogenic bladder												
9	82 M	Chronic complicated cystitis	-	G-6	0.5/0.5 ×2	5	±	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	0.10	Moderate	Good	(-)	(-)
		prostatic cancer												
10	46 F	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-6	0.5/0.5 ×2	5	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶			Fair	(-)	(-)
		right renal stone												
11	53 F	Chronic complicated cystitis	-	G-6	0.75/0.75 ×2	5	#	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³			Unknown	(-)	LDH ↑ (383→593)
		neurogenic bladder												
12	58 F	Chronic complicated pyelonephritis	-	G-6	0.5/0.5 ×2	5	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶			Unknown	(-)	(-)
		left ureteral stricture												

* : Before treatment

** : Criteria proposed by the UTI Committee

MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml

UTI : Dr. : Dr.'s evaluation

いた。 *P. aeruginosa* でも本剤のMICは 0.10~12.5 µg/mlに分布しており優れた抗菌力を示した。これらのMIC分布はIPM とほぼ同等であった。

2. 臨床的検討

急性単純性腎盂腎炎症例の概要および臨床成績を一括して Table 2に示した。3日目判定が不能(4例)および投与前の尿培養が陰性(1例)であったため全例UTI薬効評価基準には合致しなかった。発熱は全例消失し、膿尿は正常化4例、改善1例であった。細菌尿は3例において *E. coli* が分離されたが3例とも陰性化し、2例では投与前尿培養で陰性であり、そのうち1例では投与後 *Candida tropicalis* が出現した。これら5例の3日後あるいは5日後の主治医判定では全例著効であった。

複雑性尿路感染症例12例の概要および臨床成績を Table 3に示した。12例中3例において本剤投与前に

細菌学的効果では急性単純性腎盂腎炎から分離された *E. coli* 3株は本剤5日間投与後ではあるがすべて消失した。複雑性尿路感染症例においては、本剤投与前に尿中より分離された *E. faecalis* 3株、 *E. coli* 2株、 *Staphylococcus epidermidis*、 *Enterobacter cloacae*、 *S. marcescens* 各1例は本剤投与後すべて消失したが、 *P. aeruginosa* 2株中1株が存続し (Table 5) また本剤投与後に *S. epidermidis*、 *E. faecalis*、 Yeast-like organism 各1株が菌交代として認められた。

自覚的副作用は20例中1例も認められなかった。臨床検査値では、1例に GOT・GPT の軽度上昇 (20→60U/l, 14→32U/l)、1例に LDH の上昇 (383→593 U/l) が認められた。

III. 考 察

PAPM/BPはカルバペネム系抗生物質 PAPM と腎毒性軽減作用を有する BP を 1 : 1 に配合した注射

Table 4. Clinical summary of prostatitis cases treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age	Type of infection	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	EPS* (WBC/HPH)	Bacteriuria*			Evaluation (Dr.)	Side effect	Remarks
			Dose (g×/day)	Duration (days)				Species	Count	MIC (µg/ml)			
1	40	Chronic	0.5/0.5×2	5	++	-	10~15	(-)			Good	(-)	(-)
					-	-		(-)					
2	51	Acute	0.5/0.5×2	4	++	++		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	Poor	(-)	(-)
					++	++	(-)						
3	63	Acute	0.5/0.5×2	5	+++	++		(-)			Good	(-)	(-)
					-	-	(-)						

* : Before treatment MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml
 After treatment

尿培養が陰性であったため、および1例においては膿尿を認めなかったため、UTI薬効評価基準に合致しなかった。UTI薬効評価基準に合致した8例においては膿尿の正常化2例、改善3例、不変3例であり、細菌尿の陰性化6例、菌交代1例、不変1例であった。従って、総合臨床効果は著効2例、有効4例、無効2例であり、総合有効率は75.0%であった。病態群別に見ると、第1群・第2群・第4群・第6群が各1例で、第3群が4例であり、第1群と第3群の各1例が無効であった。これら2例では本剤投与前に尿培養で *P. aeruginosa* が検出されていた。12例の主治医判定では著効1例、有効6例、やや有効1例、無効2例、不明2例であった。

前立腺炎に対しては本剤投与期間が4~5日間であるが、自覚症状の消失が2例、不変1例であり、膿尿の正常化が1例、不変が1例で、主治医判定によると有効2例、無効1例であった (Table 4)。

Table 5. Bacteriological response to panipenem/betamipron in complicated urinary tract infection

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3	
<i>Escherichia coli</i>	2	2	
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
Total	10	9(90%)	1

* Persisted : regardless of bacterial count

用抗生物質である。PAPMはMRSA特有の作用点 penicillin-binding protein (PBP) 2'にも親和性を示し、緑膿菌でもPBP 2'に特に強い親和性を有しており、黄色ブドウ球菌から緑膿菌にわたる広範囲の細菌に対し強い抗菌力を示す¹⁾。我々の検討においても、最

近増加傾向にある MRSA を含む *S. aureus* ならびに *E. faecalis* に対しても優れた抗菌力を示した。一方、*E. coli* をはじめとして *S. marcescens*, *K. pneumoniae* ならびに *P. aeruginosa* のグラム陰性桿菌に対して IPM と同等に優れた抗菌力を示し、尿路感染症に対しその臨床効果が期待できる。

臨床的検討において、急性単純性腎盂腎炎 5 例に対して PAMP/BP 0.5g/0.5g を 1 日 2 回 3～5 日間投与にて主治医判定で全例著効であり、起炎菌の *E. coli* 3 株もすべて消失した。複雑性尿路感染症では 0.5g/0.5g あるいは 0.75g/0.75g を 1 日 2 回 5 日間投与にて 10 例中 7 例が有効以上であった。細菌学的には *E. faecalis* 3 株を含めた起炎菌 10 株中 *P. aeruginosa* 1 株を除いた 9 株が消失した。前立腺炎に対しても 3 例中 2 例が有効であり、本剤投与前に尿中より分離された *P. aeruginosa* が投与後消失した。これらより臨床

的にも本剤の強い抗菌力が反映されていると思われた。安全性については、本剤投与 20 例中 1 例も自他覚的副作用は認められず、2 例において臨床検査値異常変動が認められたがすべて軽度の変動であった。

以上より本剤は尿路性器感染症に対し、有用性の高い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) 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
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN URINARY TRACT INFECTIONS

Masaya Oshi¹⁾, Yoshio Aso¹⁾, Youji Nishimura²⁾, Yukihiko Sasaki²⁾, Hiroshi Nito³⁾, Makoto Hara³⁾, Takeshi Kawamura⁴⁾, Yukinori Kaneko⁴⁾, and Hiroichi Kishi⁵⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

²⁾Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

³⁾Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Douai Memorial Hospital

⁵⁾Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

We basically studied the antimicrobial activity of panipenem and used panipenem/betamipron (PAMP/PB) to treat patients with genitourinary tract infections with the following results.

1) The *in vitro* antimicrobial of panipenem (PAMP) was excellent against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates.

2) PAMP/BP was administered to 20 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, chronic complicated urinary tract infections and prostatitis at a dose of 0.5g/0.5g or 0.75g/0.75g twice daily. Clinical efficacy in acute uncomplicated pyelonephritis was excellent in 5 patients, and in complicated UTI, it was excellent in 2, moderate in 4 and poor in 2. Slight elevations of GOT · GPT and LDH were observed in respectively 1 patient.