

泌尿器科領域感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討

稲土博右・増田愛一郎・在原和夫・石田俊哉
田中元章・勝岡洋治・木下英親・河村信夫
東海大学医学部泌尿器科*

谷川克巳・松下一男・大越正秋
東海大学東京病院泌尿器科

宮北英司・岡田敬司
東海大学大磯病院泌尿器科

日原 徹・村上泰秀
清水市立清水総合病院泌尿器科

Panipenem/betamipron は好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲なスペクトルを有する新しいカルバペネム系抗生剤である。本薬剤を臨床応用するに先立ち、家兔を用い脱水および溢水状態の2群における経時的血漿中濃度を測定した。その結果各群間に差は見られなかった。

また、本薬剤を尿路・性器感染症25例に対し使用し、その有用性・安全性につき検討した。複雑性尿路感染症17例、急性単純性腎盂腎炎2例、急性副睾丸炎6例に投与し、UTI薬効評価基準にしたがって効果判定を行った。UTI薬効評価基準に適合した10例はすべて複雑性尿路感染症で、著効6例、有効3例、無効1例であった。

自・他覚的副作用は、1例に皮内テストでshock状態になり、ステロイドを用い軽快した以外には認められなかった。また、臨床検査値異常は2例に肝機能の軽度障害、1例にリンパ球の増加がみられた。また、本剤との関係は明らかでないが、1例に貧血、1例に血小板の低下をみた。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム, 尿路感染症, 家兔血漿中濃度

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、三共株式会社で開発された新しい注射用抗生剤で、カルバペネム系抗生剤 panipenem (PAPM) とアニオン輸送系阻害剤 betamipron (BP) を1:1に配合した薬剤である¹⁾。本薬剤は好気性ならびに嫌気性グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する強力な抗菌剤であり、泌尿器科領域の中・重症疾患に対する治療効果が期待されている。

今回我々は、基礎的検討として脱水および溢水家兔における血中濃度の比較を行い、また臨床的検討においては25例の尿路感染症患者に投与した臨床成績並びに安全性について報告する。

I. 基礎的検討

本薬剤を臨床応用するに先立ち、家兔を用い脱水および溢水状態の2群における経時的血漿中濃度を測定し、各群間の比較検討を行った。

脱水群は、家兔3羽を用い、飲水を十分にさせ、ま

た2日間生理食塩水250mlを点滴投与した。

脱水群は、家兔2羽を用い、飲水をさせず、また2日間 furosemide 10mgを筋注し利尿をはかった。各群に対し、PAPM/BPを体重1kgあたり20mg/20mgをone shot投与し、投与前、投与直後、30分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間後にそれぞれ血液3mlを採取した。測定方法は、採血後直ちにヘパリンを加え冷却遠心(750g, 15分)し、得られた血漿に等量の安定化剤(1M 3-(N-morpholino)-propanesulfonic acid緩衝液(pH 7.0))を加え、等量ずつ2分割し、アセトン-ドライアイスで凍結させ-80℃で保存したのち、PAPMは *Bacillus subtilis* ATCC6633を用いた薄層ディスク法によるbioassay法で、また、BPは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用い測定した。測定結果はTable 1, 2に示す如くであり溢水および脱水両群において差は認められなかった。

Table 1. Blood concentration of pampipenem in rabbit

Water inundation group		Time (Hour)										T _{1/2}		AUC			
No.	Before	After	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	4.5	6.0	8.0	12.0	(h)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
1	N. D.	53.76	23.70	23.70	12.28	5.24	2.44	0.44	N. D.	—	N. D.	N. D.	N. D.	0.38	0.38	36.32	36.32
2	N. D.	98.75	38.60	15.88	6.64	3.94	0.95	0.25	0.19	—	—	—	—	0.51	0.51	59.39	59.39
3	N. D.	98.38	26.21	14.55	4.79	2.85	0.63	0.17	0.10	—	—	—	—	0.45	0.45	50.29	50.29
Mean	N. D.	84.83	29.50	14.24	5.56	3.08	0.67	0.14	0.15	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.45	0.45	48.67	48.67
± S. D.	—	23.79	7.98	1.82	0.96	0.78	0.26	0.13	0.06	—	—	—	—	—	—	11.62	11.62

Water dehydration group		Time (Hour)										T _{1/2}		AUC			
No.	Before	After	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	4.4	6.0	8.0	12.0	(h)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
4	N. D.	56.54	16.61	6.89	2.95	1.22	0.43	0.21	—	—	N. D.	N. D.	N. D.	0.48	0.48	29.02	29.02
5	N. D.	49.50	22.21	8.04	2.52	0.98	0.41	N. D.	—	—	N. D.	N. D.	N. D.	0.35	0.35	29.91	29.91
Mean	N. D.	53.02	19.41	7.47	2.74	1.10	0.42	0.11	—	—	N. D.	N. D.	N. D.	0.42	0.42	29.46	29.46

Table 2. Blood concentration of betamipron in rabbit

Water inundation group		Time (Hour)										T _{1/2}		AUC			
No.	Before	After	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	4.5	6.0	8.0	12.0	(h)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
1	N. D.	30.91	6.69	2.22	0.51	0.21	N. D.	N. D.	N. D.	—	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	12.60	12.60
2	N. D.	77.49	10.31	2.49	0.66	0.25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	—	—	—	26.29	26.29
3	N. D.	84.72	8.38	3.80	0.94	0.69	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	—	—	—	28.26	28.26
Mean	N. D.	64.37	8.46	2.84	0.70	0.38	N. D.	N. D.	—	—	22.38	22.38					
± S. D.	—	29.20	1.81	0.85	0.22	0.27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.53	8.53

Water dehydration group		Time (Hour)										T _{1/2}		AUC			
No.	Before	After	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	4.5	6.0	8.0	12.0	(h)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
4	N. D.	25.89	6.75	1.65	0.49	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	10.92	10.92
5	N. D.	18.80	7.12	1.46	0.40	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	9.19	9.19
Mean	N. D.	22.35	6.94	1.56	0.45	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	—	N. D.	N. D.	N. D.	—	—	10.05	10.05
± S. D.	—	5.01	0.27	0.14	0.06	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.22	1.22

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Ca-theter (route)	UTI group	Treatment*			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr		
1	39	F	CCP Z.K.Urinary tract invasion	+		0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	- -	- -	Negative Negative			Fair	-	
2	38	F	CCP Z.K.Urinary tract invasion	-	G-6	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	7	- -	+ -	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Enterococcus faecalis</i> Negative	10 ⁶ 10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁴	Excellent	Excellent	-	GPT↑
3	54	M	CCP Left PUJ stenosis	-		0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	# #	± -	Negative Negative	-		Poor	-	Plt. ↓
4	68	M	CCP Rectum cancer, Urinary tract invasion	+	G-5	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	- -	# -	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴	Poor	Good	-	
5	90	M	CCP P. K.	+		0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	- -	+ +	Negative <i>Candida</i>	- 10 ⁷		Unknown	-	
6	51	F	CCP Left Ureter stone	-		0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	# -	+ #	Negative Negative	-		Unknown	-	
7	71	M	CCP B. T.	+		0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	+ +	# #	Negative <i>Candida tropicalis</i>	- 10 ⁷		Poor	-	
8	37	F	CCP Left atrophic kidney	-	G-3	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	# -	# -	<i>Escherichia coli</i> Negative	10 ⁷	Excellent	Good	-	
9	45	F	CCP Right atrophic kidney	-	G-3	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	# -	+ -	<i>Escherichia coli</i> Negative	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	
10	59	M	CCC P. K.	-	G-6	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	7	+ -	# +	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Negative	10 ⁷ 10 ⁷	Moderate	Good	-	
11	63	F	CCC Right Renal pelvic cancer	-	G-4	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	6	# -	+ -	<i>Escherichia coli</i> Negative	10 ⁷	Excellent	Good	-	
12	64	M	CCC Brain tumor	-	G-6	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	8	# -	# -	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Acinetobacter colcoacetis</i> Negative	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent	-	
13	91	M	CCC BPH, Urethro. stenosis	-	G-4	0.25/0.25 × 2	D. I.V.	5	# -	+ +	<i>Enterococcus faecalis</i> Negative	10 ⁶	Moderate	Good	-	
14	81	M	CCC BPH, Bladder stone	+	G-5	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	# -	# +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> Negative	10 ⁷ 10 ⁷	Moderate	Fair	-	
15	77	M	CCC BPH, Bladder stone	+	G-1	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	+ +	# +	Negative Negative	-		Fair	-	
16	82	M	CCC BPH	+	G-1	0.5/0.5 × 2	D. I.V.	5	- -	# -	<i>Enterococcus faecalis</i> Negative	10 ⁴	Excellent	Fair	-	
17	69	M	CCC BPH	-	G-4	Intradermal injection			#	-	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶			#	Shock BP<70 mmHg

CCP:Chronic complicated pyelonephritis
CCC:Chronic complicated cystitis
Z. K.:Zervix karzinom
P. K.:Prostate krebs

PUJ:Uretropelvic junction
B. T.:Bladder Tumor
BPH:Benign prostatic hypertrophy

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

II. 臨床的検討

PAPM/BPの臨床効果, 安全性, 有用性についての検討を, 東海大学附属病院, 東海大学東京病院, 東海大学大磯病院および清水市立清水総合病院の各泌尿器科において昭和63年12月より平成元年6月までの期間, 尿路・性器感染症にて入院した患者25例に対し本薬剤0.25g/0.25g~0.5g/0.5gを1日2回2~8日間点滴静注を行い検討してみた。

25例の内訳は, 複雑性尿路感染症17例(男性11例・女性6例・年齢分布37歳~91歳), 急性単純性腎盂腎炎2例(77歳女性・46歳男性), 急性副睾丸炎6例(年齢20歳~85歳)であった(Table 3)。

複雑性尿路感染症16例の主治医判定は著効3例, 有効5例, やや有効4例, 無効2例, 不明2例であった。またこの16例のうちUTI薬効評価基準²⁾に基づき判

定可能であったのは10例であり, その臨床効果はTable 4に示す如く著効6例, 有効3例, 無効1例と有効率90%であった。UTI群別効果はTable 5に示す如く, 5群に軽度有効率低下を認めたが, 他群は良好な成績であった。

急性単純性腎盂腎炎2例については, UTI薬効評価基準に基づく判定可能例はなく, 主治医判定のみ行い2例ともやや有効であった。

急性副睾丸炎6例に対し主治医判定を行ったところ, 著効2例, 有効3例, やや有効1例であった(Table 6)。

複雑性尿路感染症における細菌学的効果は, Table 7に示す如く9菌種19株を認め18菌株の消失をみ, 消失率は94.7%と各菌種において有効な成績を認めたが, *Enterococcus faecium* 1株のみが残存した。

Table 4. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron in complicated UTI (0.5g/0.5g×2/day, 5 days treatment)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		6	2	1	9 (90%)
Decreased					0 (%)
Replaced					0 (%)
Unchanged		1			1 (10%)
Efficacy on pyuria		7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	Patient total 10
	Excellent	6 (60%)		Overall effectiveness rate 9/10 (90%)	
	Moderate	3 (30%)			
	Poor (including failure)	1 (10%)			

Table 5. Clinical efficacy of panipenem/betamipron by infection type

Group		No. of patients (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (10)	1			100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (20)	2			100%
	4th group (Lower UTI)	2 (20)	1	1		100%
	Sub total	5 (50)	4	1		100%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (20)		1	1	50%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (30)	2	1		100%
	Sub total	5 (50)	2	2	1	80%
Total		10 (100)	6	3	1	90%

Table 6. Clinical summary of acute simple pyelonephritis cases treated with panipenem/betamipron

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Ca- theter (route)	UTI group	Treatment*			Symp- toms	Pyuria	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr		
18	77	F	AUP	-	B	0.5/0.5 ×2	D. I.V.	2	- -	# ±	Negative Negative	-	Fair	-		
19	46	M	AUP	-	B	0.5/0.5 ×2	D. I.V.	5	# +	# -	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> Negative	10 ³ 10 ³	Fair	-		
20	66	M	Left Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	6	# +	# -	<i>Escherichia coli</i> Negative	10 ⁷	Fair	-	GOT ↑ GPT ↑ AL-P ↑	
21	49	M	Left Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	5	- -	# -	<i>Staphylococcus epidermidis</i> Negative	10 ⁴	Exce- llent	-		
22	69	M	Left Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	6	- -	- -	Negative Negative	-	Good	-	RBC ↓ Hb. ↓ Ht. ↓	
23	22	M	Right Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	5	- -	- -	<i>Streptococcus agalactiae</i> Negative	10 ⁶	Exce- llent	-		
24	85	M	Left Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	5	- -	+ +	<i>Enterococcus faecium</i> Negative	10 ⁷	Good	-		
25	20	M	Right Acute epididymitis	-		0.5/0.5 ×2	D. I.V.	6	# -	# -	Negative	-	Good	-	Lym ↑	

AUP: Acute uncomplicated pyelonephritis

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

各菌株におけるMICはTable 7に示す通りであつた³⁾。また、投与後出現菌は認められなかった。

自・他覚的副作用は、25例中1例(症例No. 17)において皮内テストでshock状態となったが、ステロイド投与およびlactec点滴にて軽快した。この症例は前立腺肥大症にて残尿を多量に認め、尿路感染をきたした。現在までに薬剤・他のアレルギーは認められなかった。他には、副作用の出現は認めず副作用の出現率は4%であった。

なお、本薬剤投与前・後の臨床検査値の変動は、2例に肝機能の軽度障害、1例にリンパ球の増加がみられた。また本剤との関係は明らかではないが、1例に貧血、1例に血小板数の低下をみた。

III. 考 察

最近の尿路感染症の起炎菌は、*E. coli*, *P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌と*S. aureus*, *E. faecalis*などのグラム陽性球菌が主に検出されていたが、第3世代セフェム剤の使用以後、特に耐性菌の出

現が問題となつてきている。

PAPM/BPは好気性ならびに嫌気性のグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する強力な抗菌剤であり、なおかつ腎毒性、中枢神経作用はより少ない薬剤であるため、各科領域感染症に対して有効性が期待されており、early phase IIにおける臨床成績でも83%の有効率を示している。

今回我々は基礎的検討として臨床応用するに先立ち、家兎を用いて脱水および溢水状態の2群における経時的血漿中濃度を測定した。各群のT_{1/2}は脱水群0.42h、溢水群0.45hで、両群において差は認められなかった。

一方、臨床的検討においては、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症16例のうちUTI薬効評価基準に基づき判定可能であったものは10例であり、著効6例、有効3例、無効1例と有効率90%の成績であった。無効症例は5群に属し、膿尿は消失したものの、起炎菌として*E. coli* 10⁷, *E. faecalis* 10⁷, *E. faecium* 10⁷が

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN UROLOGY

Hiroaki Inatsuchi¹⁾, Aiichiro Masuda¹⁾, Kazuo Arihara¹⁾, Toshiya Ishida¹⁾, Motoaki Tanaka¹⁾, Yoji Katsuoka¹⁾, Hidechika Kinoshita¹⁾, Nobuo Kuwamura¹⁾, Eiji Miyakita²⁾, Keishi Okada²⁾, Katsumi Tanigawa³⁾, Kazuo Matsushita³⁾, Masaaki Ohkoshi³⁾, Tohru Hihara⁴⁾, and Yasuhide Murakami⁴⁾

¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokai University
Boseidai, Isehara, Kanagawa 259-11, Japan

²⁾Tokai University Oiso Hospital

³⁾Tokai University Tokyo Hospital

⁴⁾Shimizu Municipal Hospital

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) is a new carbapenem antibiotic having a broad antibacterial spectrum against aerobic and anaerobic Gram-positive and Gram-negative organisms. Prior to the clinical application of this drug, its plasma concentrations were examined in 2 groups of rabbits in either dehydrated or hyperhydrated state. As a result, there were no differences between the 2 groups.

Subsequently, PAPM/BP was administered to 25 patients with genito urinary tract infections, including 17 with complicated urinary tract infections, 2 with acute uncomplicated pyelonephritis, and 6 with acute epididymitis. The clinical efficacy of PAPM/BP was evaluated according to the Japanese UTI criteria for evaluation of efficacy. Ten patients fulfilling the UTI criteria all with complicated urinary tract infection, and clinical efficacy was excellent in 6, good in 3 and poor in 1.

No adverse reactions except for 1 shock-reaction by subcutaneous test of the drug, which was recovered with steroid therapy, were observed. Abnormal laboratory findings were found in 2 cases of slight liver dysfunction and 1 of elevation of lymphocyte. Moreover, 1 each of anaemia and decrease of erythrocyte, being not clear with the relation to the drug, was noted.