

泌尿器科領域における panipenem/betamipron の基礎的および臨床的検討

高木伸介・前田浩志・後藤紀洋彦
荒川創一・松本 修・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

上野康一・斎藤 博
神戸労災病院泌尿器科

富岡 収
姫路赤十字病院泌尿器科

今井敏夫・山中 望
神鋼病院泌尿器科

大島秀夫
兵庫県立加古川病院泌尿器科

宮崎茂典・井谷 淳
兵庫県立淡路病院泌尿器科

佐久間孝雄・小川隆義
兵庫県立柏原病院泌尿器科

広岡九兵衛
関西労災病院泌尿器科

三田俊彦
三田・寺杉泌尿器科医院

片岡陳正
神戸大学医療技術短期大学部衛生技術科

山下真寿男・梅津敬一・石神襄次
国立神戸病院泌尿器科

新しい注射用カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) につき、基礎的および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の9菌種，グラム陽性・陰性菌全250株につき，panipenem (PAPM) のMICを測定し，同様に imipenem (IPM)，ceftazidime (CAZ)，cefoperazone (CPZ) および piperacillin (PIPC) についても測定した。PAPMは上記菌種に対し，IPMと同等または1管劣った抗菌力を示した。

2) 体内動態：健康成人男子5名に cross over 法で本剤0.5g/0.5g および0.75g/0.75g を30分点滴静注し，血中および尿中濃度を測定した。

PAPMの最高血中濃度は0.5g，0.75gとも投与後30分で，それぞれ $37.2 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ ， $61.4 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減したが，本剤は投与後6時間で $0.23 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ ， $0.43 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。6時間までの尿中回収率は0.5g投与で $21.1 \pm 3.4\%$ ，0.75g投与では $19.5 \pm 3.6\%$ であった。

Betamipron (BP) の最高平均血中濃度は0.5g投与および0.75g投与とも投与後30分で，それぞれ $23.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ ， $39.1 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ を示し，以後速やかに減衰した。6時間までの尿中回収率は0.5g投与で $91.9 \pm 5.4\%$ ，0.75g投与では $97.9 \pm 1.4\%$ であった。

3) 腎組織移行：4例のヒト腎組織への移行は，本剤0.5g/0.5gの30分点滴静注で，終了直後から105分までのPAPMの腎盂粘膜部組織内濃度が $3.8 \sim 8.7 \mu\text{g/g}$ ，腎髄質内濃度が $1.0 \sim 14.4 \mu\text{g/g}$ ，腎皮質内濃度が $2.1 \sim 18.9 \mu\text{g/g}$ であった。またBPはそれぞれ $8.9 \sim 26.2 \mu\text{g/g}$ ， $29.0 \sim 113.7 \mu\text{g/g}$ ， $25.7 \sim 208.5 \mu\text{g/g}$ であった。

4) 複雑性尿路感染症47例に本剤0.5g/0.5gあるいは0.75g/0.75gを，1日2回，朝夕，5日間点滴静注した。UTI薬効評価基準による判定では，有効率74.4%，除菌率91.1%であった。副作用としては，胸痛+咽頭不快感1例，下痢1例および発疹1例を認めたが，休薬により症

状の改善をみた。また、臨床検査値の異常変動としては GOT, GPT の上昇 1 例, GOT, 総ビリルビンの上昇 1 例, 好酸球の増多 2 例, 好酸球, 好塩基球の増多 1 例および骨髓球の出現 1 例を認めたが、いずれも軽度であり、特別の問題にはならなかった。

以上より、PAPM/BP は尿路感染症の治療に有用な注射用抗生剤と考えられた。

Key words : Panipenem/betamipron, 抗菌力, 体内動態, 組織移行, 複雑性尿路感染症

Panipenem (PAPM) は三共株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗生剤であり、 β -lactamase に安定でグラム陽性菌、陰性菌に幅広く強い抗菌力を有する。一方、betamipron (BP) は腎毒性発現部位への β -lactam 剤取り込みを抑制する作用を有する有機イオン輸送抑制剤で、腎 dehydropeptidase- I (DHP- I) 阻害作用を示さず、その他の薬理作用も有さない安全性の高いアミノ酸誘導体である。PAPM と BP を配合することにより前者の腎毒性が著しく軽減されることが明らかにされている¹⁾。

今回我々は上記薬剤が 1 : 1 (重量比) に配合された panipenem/betamipron (PAPM/BP) の泌尿器科領域における有用性を基礎的および臨床的に検討したのでそれら成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

神戸大学医学部泌尿器科教室において1986年から1988年の間に尿路感染症から分離、保存されている *Staphylococcus aureus* (29株), *Enterococcus faecalis* (30株), *Escherichia coli* (30株), *Klebsiella pneumoniae* (26株), *Enterobacter cloacae* (24株), *Serratia marcescens* (24株), *Proteus mirabilis* (24株), *Pseudomonas aeruginosa* (52株) の9菌種計250株について PAPM, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), piperacillin (PIPC) の計5薬剤の最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に従い接種菌量 10^6 CFU/ml により測定した。

2) 体内動態 (血中, 尿中濃度および尿中回収率)

19歳から24歳 (平均21歳) の健康成人男子5名を対象に PAPM/BP 0.5g/0.5g あるいは0.75g/0.75g を1週間の間隔をあげ cross over 法で投与し、その体内動態を検討した。投与方法は本剤を100mlの生理食塩水に溶解し、インフュージョンポンプを用いて30分間の点滴静注にて単回投与し、投与後6時間までの血中濃度および尿中濃度を経時的に測定した。濃度測定法は PAPM では *Bacillus subtilis* SANK 76959 を検定菌

とする bioassay 法¹⁾, BP では高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法¹⁾によった。

3) 腎組織移行

腎不全 (腎結石, 不完全重複腎盂尿管, 水腎症による) 1例および腎腫瘍3例の腎摘出術時に本剤0.5g/0.5gを30分間点滴静注し、摘出腎の非腫瘍部の腎盂粘膜部, 腎皮質および腎髄質各組織への本剤の移行を検討した。

採取された組織は生理食塩水にて付着血液を洗浄した後、ドライアイス/メタノールを用い急速凍結し、 -20°C 以下に保存した。なお、点滴終了時から腎動脈結紮までの時間を検体採取時間とした。腎摘出と同時に静脈採血し、本剤の濃度測定に供した。各組織のホモジネートにおける濃度測定には血中および尿中濃度測定と同じ方法を用いた。

2. 臨床的検討

昭和63年7月から平成元年3月までに、神戸大学医学部附属病院およびその協力機関9施設の泌尿器科にて複雑性尿路感染症と診断された47例を対象とした。疾患の内訳は複雑性膀胱炎37例および複雑性腎盂腎炎10例であった。投与方法は PAPM/BP 0.5g/0.5g (44例) あるいは0.75g/0.75g (3例) を100mlの生理食塩水に溶解し、1日2回、朝夕、5日間点滴静注とした。臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第3版, 以下 UTI 基準とする)³⁾に準じて判定した。安全性については、自他覚的副作用、末梢血一般検査および生化学検査により検討した。

II. 結果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力 (Table 1)

S. epidermidis に対しては IPM の抗菌力が最も優れており、次いで PAPM, PIPC, CPZ, CAZ の順であった。

E. faecalis に対して PAPM の MIC_{50} は IPM に対し1管劣っていたが、 MIC_{80} , MIC_{90} では同等の抗菌力であった。CAZ は活性を示さなかった。

E. coli, *K. pneumoniae* に対する PAPM の抗菌力は IPM と同等であり、他の3剤より優れていた。試験

Table 1. *In vitro* activity of panipenem and other drugs($\mu\text{g/ml}$)

Organism (No. of strains)	Compound	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (29)	panipenem	0.012 ~ 50	0.39	1.56	12.5
	imipenem	0.006 ~ 25	0.10	1.56	6.25
	ceftazidime	0.78 ~ >100	12.5	25	100
	cefoperazone	0.05 ~ >100	3.13	25	>100
	piperacillin	0.006 ~ >100	3.13	12.5	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	panipenem	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
	imipenem	0.10 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13
	ceftazidime	>100	>100	>100	>100
	cefoperazone	6.25 ~ >100	25	50	100
	piperacillin	1.56 ~ 100	3.13	6.25	12.5
<i>Escherichia coli</i> (30)	panipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.10	0.10
	imipenem	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20	0.20
	cefoperazone	0.05 ~ 6.25	0.20	0.39	0.78
	piperacillin	0.39 ~ >100	1.56	6.25	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (26)	panipenem	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20	0.39
	imipenem	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39	0.78
	cefoperazone	0.025 ~ 50	0.39	1.56	6.25
	piperacillin	0.78 ~ >100	6.25	50	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (24)	panipenem	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78	1.56
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
	ceftazidime	0.20 ~ >100	25	50	100
	cefoperazone	0.78 ~ >100	50	100	100
	piperacillin	1.56 ~ >100	25	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (24)	panipenem	0.20 ~ 12.5	1.56	6.25	6.25
	imipenem	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13	3.13
	ceftazidime	0.10 ~ 50	3.13	12.5	25
	cefoperazone	0.78 ~ >100	>100	>100	>100
	piperacillin	1.56 ~ >100	100	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (24)	panipenem	0.025 ~ 0.39	0.20	0.39	0.39
	imipenem	0.025 ~ 0.39	0.10	0.39	0.39
	ceftazidime	0.025 ~ 0.39	0.025	0.025	0.10
	cefoperazone	0.025 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56
	piperacillin	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (11)	panipenem	0.025 ~ 0.39	0.20	0.20	0.39
	imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.20	0.39
	ceftazidime	0.025 ~ 0.10	0.025	0.05	0.05
	cefoperazone	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
	piperacillin	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (52)	panipenem	0.39 ~ >100	6.25	12.5	25
	imipenem	0.20 ~ >100	0.78	1.56	6.25
	ceftazidime	0.10 ~ >100	6.25	12.5	25
	cefoperazone	1.56 ~ >100	25	50	>100
	piperacillin	0.78 ~ >100	12.5	25	>100

した5剤の中では PIPC が最も劣っていた。

E. cloacae に対する PAMP の抗菌力は, MIC₅₀, MIC₈₀ で IPM と同等であったが, MIC₉₀ では1管劣っていた。

S. marcescens に対する PAMP の抗菌力も同様に,

MIC₅₀ で IPM と同等であったが, MIC₈₀, MIC₉₀ では1管劣っていた。

P. mirabilis に対する PAMP の抗菌力は, MIC₈₀, MIC₉₀ で IPM と同等であったが, MIC₅₀ では1管劣っていた。

P. vulgaris に対する抗菌力は、CAZ>PAPM=IPM>PIPC>CPZの順で優れていた。

P. aeruginosa に対する抗菌力は、IPM>PAPM=CAZ>PIPC>CPZの順で優れていた。

2) 体内動態

(1) PAPMの血中濃度 (Fig. 1, Table 2)

最高血中濃度 (C_{max}) は0.5g および0.75g 投与でそれぞれ $37.2 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm S.E.), $61.4 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し2時間後にそれぞれ $6.2 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$, $10.4 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, 6時間後に $0.23 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$, $0.43 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ が検出された。血中半減期 ($T_{1/2}$) および血液濃度曲線下面積値 (AUC) は0.5g 投与でそれぞれ 0.89 ± 0.09 hr, $40.9 \pm 1.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となり、0.75g 投与ではそれぞれ 0.84 ± 0.06 hr, $67.6 \pm 4.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。

(2) BPの血中濃度 (Fig. 2, Table 2)

C_{max} は0.5g および0.75g 投与でそれぞれ $23.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, $39.0 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後速やかに減衰し、2時間後に $2.0 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, $3.1 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ となり、6時間後には0.5g 投与で5名中3名、0.75g 投与では5名中4名で検出限界以下となった。 $T_{1/2}$ および AUC は0.5g 投与でそれぞれ 0.81 ± 0.17 hr, $19.0 \pm 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であり、0.75g 投与では 0.81 ± 0.09 hr, $31.8 \pm 1.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。

(3) PAPM および BPの尿中濃度および尿中回収率 (Fig. 3, Fig. 4)

PAPMの6時間までの累積尿中回収率は0.5g 投与で $21.1 \pm 3.4\%$, 0.75g 投与では $19.5 \pm 3.6\%$ を示し、これらの約8割がともに投与開始後2時間までに回収さ

れていた。また、尿中濃度は投与後0~2時間で最高値を示した。

一方、BPの6時間までの累積尿中回収率は0.5g 投与で $91.9 \pm 5.4\%$ となり、0.75g 投与では $97.9 \pm 1.4\%$ であった。投与2時間後までで約9割が回収されており、速やかな排泄が認められた。

3) 腎組織内移行 (Table 3)

点滴終了後から腎動脈結紮までの時間は投与終了直後から105分後となっていた。組織内濃度はPAPMで腎盂粘膜部 $3.8 \sim 8.7 \mu\text{g/g}$, 腎髄質が $1.0 \sim 14.4 \mu\text{g/g}$,

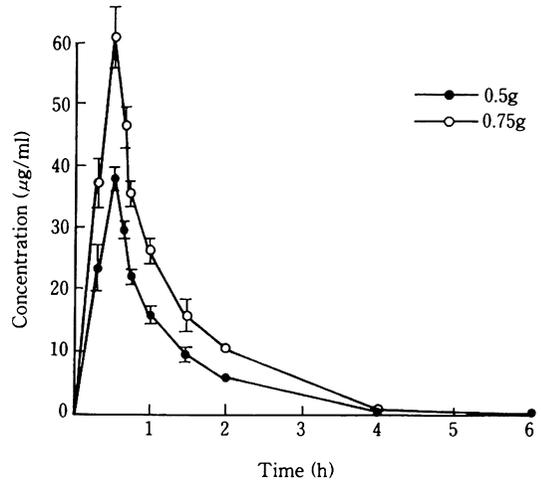


Fig. 1. Plasma concentration of panipenem (cross-over study, 0.5g and 0.75g, mean \pm S.E.)

Table 2. Pharmacokinetic parameter of panipenem/betamipron in 5 healthy volunteers

Dose (g)	Drugs	Pharmacokinetic parameter (mean \pm S.E.)				
		$T_{1/2}, \beta$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC* ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	CL plasma (L/h)	Urinary excretion (% of dose)
0.5/0.5	panipenem	0.85	37.22	41.22	12.2	21.1
		0.05	1.80	1.93	0.5	3.4
	betamipron	0.74	23.80	18.78	27.5	91.9
		0.14	1.43	1.53	2.7	5.4
0.75/0.75	panipenem	0.90	61.39	66.90	11.3	19.5
		0.05	4.94	4.64	0.7	3.6
	betamipron	0.83	39.01	31.65	24.0	97.9
		0.08	3.14	1.97	1.4	1.4

* calculated from 0 to infinite time.

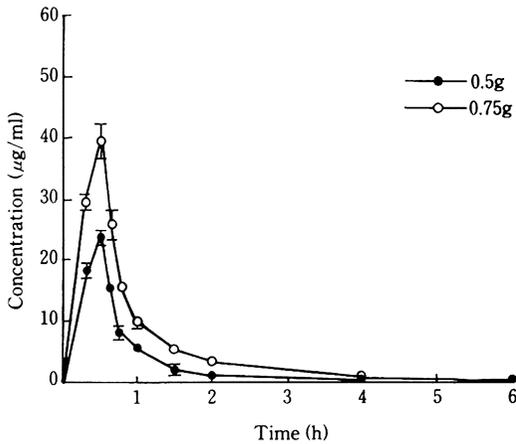


Fig. 2. Plasma concentration of betamipron (cross-over study, 0.5g and 0.75g, mean \pm S.E.)

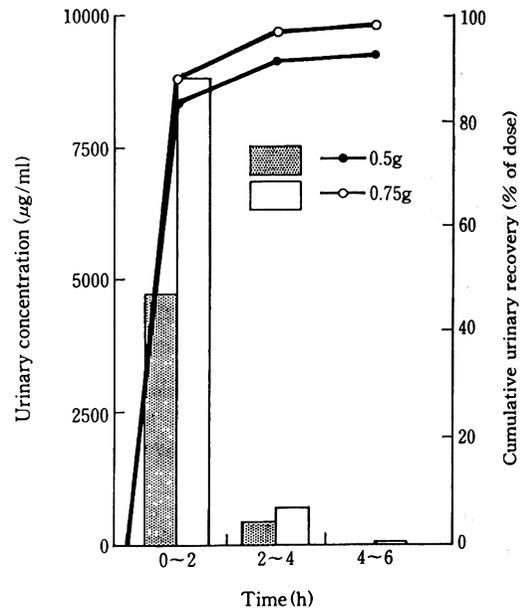


Fig. 4. Urinary concentration and cumulative urinary recovery of betamipron (cross-over study, 0.5g and 0.75g, n=5)

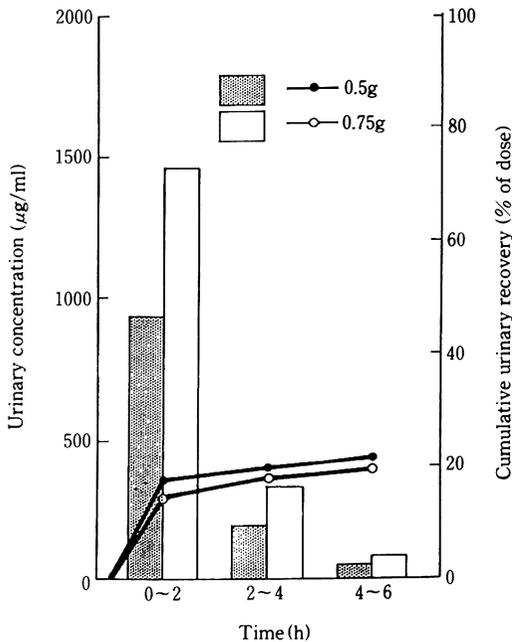


Fig. 3. Urinary concentration and cumulative urinary recovery of panipenem (cross-over study, 0.5g and 0.75g, n=5)

腎皮質内 $2.1\sim 18.9\mu\text{g/g}$ であった。また、BPは腎盂粘膜部 $8.9\sim 26.2\mu\text{g/g}$ 、腎髄質 $29.0\pm 113.7\mu\text{g/g}$ 、腎皮質 $25.7\sim 208.5\mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

複雑性尿路感染症47例中UTI基準合致例は39例であり、膿尿が正常化または改善した症例は43.6%、細菌尿が陰性化、減少または菌交代した症例は89.7%であり、総合臨床効果は、著効23.1%、有効51.3%、無効25.6%で、有効率74.4%であった (Table 5)。

UTI基準による病態群別総合臨床効果をみると、単独菌感染33例で75.8%、複数菌感染6例では83.3%の有効率であった。またカテーテル留置例は1群9例、5群2例であり、これらの有効症例は9例中5例および2例中2例であった (Table 5)。

2) 細菌学的効果

複雑性尿路感染症39例における投与前分離菌は14菌種、45株であった。菌消失率は91.1%であり *E. coli* 1株、*S. marcescens* 1株および *P. aeruginosa* 2株が存続した。除菌とMICとの関係を見ると、MICの測定された24株中、17株が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しているが、それらのうち存続した菌種のMICは *E. coli* で $0.10\mu\text{g/ml}$ 、*S. marcescens* 1株と *P. aeruginosa* 2株とは

もに6.25µg/mlであった (Table 6)。

投与後出現菌は5菌種13株を認め、その内訳は *P. aeruginosa* 5株 (38.5%), Yeast-like organism (YLO) 4株 (30.8%) などであった。39例中13例 (23.3%) に投与後に何らかの菌が新たに出現していた。

3) 安全性

自他覚的副作用としては、胸痛および咽頭部不快感1例、下痢1例、発疹1例の計3例 (6.4%) を認めた。

胸痛および咽頭部不快感の症例は76歳の女性で、診断名は複雑性膀胱炎、基礎疾患は右腎盂腫瘍であった。本例は投与開始日の1回目の投与終了直後に右胸部に焼けるような痛みと咽頭部の不快感を訴えた。直ちに本剤の投与を中止し、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム 100mg を静注した後、症状は軽快した。原因は不明であるが、本剤投与との関係は深いと考え、

因果関係は「多分関係あり」と判定した。

下痢の症例は41歳の男性で、診断名は複雑性膀胱炎、基礎疾患は頸椎損傷による神経因性膀胱であった。本例は頸椎損傷による下半身不随のため強度の便秘状態であったが、投与2日目にひどい下痢を認めた。本剤投与中止後症状は消失した。本剤との因果関係は「明らかに関係あり」と判定された。なお、本例の下痢便中からは *Clostridium difficile* は分離されなかった。

発疹の症例は42歳の男性で、診断名は複雑性腎盂腎炎、基礎疾患は脊髄腫瘍による神経因性膀胱であった。本例は初回投与約1時間後に前胸部にわずかな発疹が出現したが、投与には問題無しと考え、2回目の投与を行ったところ、翌日全身へと拡大した。本剤中止後、症状の消失をみたが、因果関係は「明らかに関係あり」と判定された。

Table 3. Panipenem/betamipron in the kidney (panipenem/betamipron: 0.5g/0.5g, DI)

Case No.	Age	Sex	Disease	Collection time (min)	Substance	Plasma level (µg/ml)	Tissue level (µg/ml)		
							Renal pelvis	Medulla	Cortex
1	62	F	Renal failure	0	panipenem	81.5	5.0	4.2	2.9
					betamipron	70.0	11.7	42.9	46.3
2	79	F	Renal tumor	50	panipenem	30.0	3.8	1.0	2.1
					betamipron	9.7	8.9	29.0	25.7
3	67	M	Renal tumor	60	panipenem	17.3	8.7	14.4	18.9
					betamipron	7.6	26.2	113.7	208.5
4	65	M	Renal tumor	105	panipenem	10.7	4.2	3.6	3.4
					betamipron	—	—	—	—

Table 4. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9	3	13	25 (64.1%)
Decreased				
Replaced	2	2	6	10 (25.6%)
Unchanged	1		3	4 (10.3%)
Efficacy on Pyuria	12 (30.8%)	5 (12.8%)	22 (56.4%)	total 39
9	Excellent	9 (23.1%)	Overall effectiveness rate 29/39 (74.4%)	
20	Moderate	20 (51.3%)		
10	Poor (or Failure)	10 (25.6%)		

0.5g/0.5g × 2/day, 5-day treatment
0.75g/0.75g × 2/day, 5-day treatment

Table 5. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron classified by type of infection

Group		No. of patients (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (23.1)	1	4	4	5/9
	2nd group (Post prostatectomy)	6 (15.4)		3	3	3/6
	3rd group (Upper UTI)	2 (5.1)		2		2/2
	4th group (Lower UTI)	16 (41.0)	7	7	2	14/16
	Sub-total	33 (84.6)	8	16	9	24/33 (75.8%)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (5.1)		2		2/2
	6th group (No catheter indwelt)	4 (10.3)	1	2	1	3/4
	Sub-total	6 (15.4)	1	4	1	5/6 (83.3%)
Total		39 (100)	9	20	10	29/39 (74.4%)

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to panipenem/betamipron in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Inoculum size 10^6 bacteria/ml	Not done	Total
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			
<i>Staphylococcus aureus</i>														2/2	2/2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/1											1/1		3/3	5/5
<i>Enterococcus faecalis</i>						1/1	1/1			1/1				2/2	5/5
<i>Streptococcus</i> spp.														1/1	1/1
Gram-positive rods														1/1	1/1
<i>Escherichia coli</i>		2/3		2/2			1/1							1/1	6/7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>														1/1	1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>														1/1	1/1
<i>Citrobacter freundii</i>			1/1			2/2								1/1	4/4
<i>Serratia marcescens</i>				2/2			1/1	0/1						2/2	5/6
<i>Serratia liquefaciens</i>				1/1										1/1	2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								0/2	2/2	1/1				3/3	6/8
<i>Pseudomonas putida</i>									1/1						1/1
<i>Proteus mirabilis</i>														1/1	1/1
Total	1/1	2/3	1/1	5/5		3/3	3/3	0/3	3/3	2/2		1/1		20/20	41/45 (91.1%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

臨床検査値の異常変動は47例中、GOT (25→48U/l)、GPT (30→34U/l)の上昇1例、GOT (27→51U/l)、総ビリルビン (0.7→1.5mg/dl)の上昇1例、好酸球 (2.0→12.0%, 0.4→8.7%)の増多2例、好酸球 (7.0→17.0%)、好塩基球 (0→4.0%)の増多1例および骨髄

球 (0→2%)の出現1例を認めたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

III. 考 察

PAPM/BPは新しい注射用カルバペネム系抗生剤で、グラム陰性から陽性菌に対して幅広い抗菌スペク

トルを有する。なかんずく、第3世代セフェム剤で効果を期待しにくい *S. epidermidis* や *E. faecalis* などのグラム陽性弱毒菌に対しても抗菌力を有し、かつグラム陰性菌のうち、*P. aeruginosa* に対しても活性をもつ薬剤である¹⁾。

このPAPM/BPの抗菌力を臨床分離の9菌種250株で検討したが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対するMICは全株 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その抗菌力の強さが確認された。*S. epidermidis*, *E. faecalis* に対して本剤はIPMと同様に良好な抗菌力を示し、CAZ, CPZ, PIPCよりも3~4管優れた成績であった。*E. cloacae*, *S. marcescens* に対してはIPMとほぼ同等か1管劣る抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対してはIPMより3管劣る成績であった。この成績は全国集計の結果²⁾と比較して、ほぼ同様な結果であった。

体内動態に関してはPAPM/BPの臨床1回用量である $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ または $0.75\text{g}/0.75\text{g}$ 単回投与における体内動態を健康成人男子5名で検討した。PAPMの血中 C_{max} (平均)は 0.5g 投与で $37.2\mu\text{g/ml}$ 、 0.75g 投与でも $61.4\mu\text{g/ml}$ を示した。AUCも C_{max} に比例してそれぞれ $40.9\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、 $67.6\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり、投与量に依存した濃度推移が認められた。また、 $T_{1/2}$ はともに約0.9時間と両群に差はなく、血漿クリアランスも差はみられなかった。このPAPMの血中濃度推移、 $T_{1/2}$ およびAUCなどの薬動学的パラメーターは、IPMとほぼ近似しており、BPでは最高血中濃度推移は、cilastatin (CS)の約 $1/2$ 、 $T_{1/2}$ はCSより若干短めであった⁴⁾。

一方、その尿中排泄は6時間までの累積尿中回収率が 0.5g 投与では21.1%、 0.75g 投与では19.5%と両群間とほぼ同様であった。PAPMの尿中回収率はCSと異なり、BPが腎DHP-I阻害作用をもたないためIPMの約半分であった⁴⁾。また、BPの尿中回収率はほぼ100%で、CSの約2倍で安全性の高い薬剤であることが示された⁴⁾。今回の結果では、PAPMの尿中濃度は投与後4~6時間尿においても尿路感染症の多くの起炎菌に対する MIC_{90} を十分に上回るものであり、泌尿器科領域感染症に対し効果が期待できるものと考えられる。

BPの血中濃度についてもPAPMと同様に 0.5g 投与と 0.75g 投与間でdose responseが認められた。血中からの消失はPAPMより速い傾向にあった。また、尿中には投与2時間後までに投与量の約80%以上が未

変化体として回収されたことは体内からのBPの速やかな消失を示すものといえる。

PAPMのヒト腎組織内濃度は検討した4例中3例で血中濃度を下回る成績であった。これは、本剤が腎のDHP-Iによる分解を受けることによるものと考えられる。また、腎動脈結紮から腎摘出までの間でも腎内での分解が進行すると考えられ、実際の生体内での腎組織濃度はもっと高いことが推定される。症例1では投与終了直後に腎動脈を結紮しているが、腎不全であったため組織内濃度も低かったものと考えられる。

今回検討した複雑性尿路感染症の39例では74.4%の総合有効率を示した。全国集計結果³⁾では総合有効率が81.1%であり、我々の成績は全国集計よりやや劣った成績であった。その原因として病態群別上での第1群 (Catheter indwelt) と第2群 (Post prostatectomy) の症例の多くが本剤の抗菌力がやや劣る *S. marcescens* と *P. aeruginosa* によるものであったことと、菌交代例がやや多く、そのため無効と判定されたものが6例認められたことなどが反映したものと考えられた。しかし、細菌学的効果は全体での菌消失率が91.1%と高く、MICも測定した25株中 $25\mu\text{g/ml}$ 以上は3株のみであり、しかもこの3株は消失していた。存続株のMIC $0.10\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* は採取時のcontaminant、 $6.25\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* 2症例は前立腺術後感染症のため菌消失しなかったと考えられた。尿路感染症における本剤の抗菌力は十分に評価し得ると思われる。

副作用としては、胸痛および咽頭部不快感1例、下痢1例、発疹1例の計3例 (6.4%) が認められたが、全例中止により速やかに症状の改善をみた。また、臨床検査値の異常変動は6例9件を認めたが、特別問題となるものではなかった。

以上の結果より、PAPM/BPは複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

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) の測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN UROLOGY

Shinsuke Takagi¹⁾, Hiroshi Maeda¹⁾, Kiyohiko Goto¹⁾, Soichi Arakawa¹⁾,
Osamu Matsumoto¹⁾, Sadao Kamidono¹⁾, Osamu Tomioka²⁾, Hideo
Oshima³⁾, Takao Sakuma⁴⁾, Takayoshi Ogawa⁴⁾, Toshihiko Mita⁵⁾,
Masuo Yamashita⁶⁾, Keiichi Umezu⁶⁾, Joji Ishigami⁶⁾, Koichi Ueno⁷⁾,
Hiroshi Saito⁷⁾, Toshio Imai⁸⁾, Nozomu Yamanaka⁸⁾, Shigenori
Miyazaki⁹⁾, Astushi Itani⁹⁾, Kuhei Hirooka¹⁰⁾, and Nobumasa Kataoka¹¹⁾

¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

²⁾Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

³⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural, Kakogara Hospital

⁴⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural, Kaibara Hospital

⁵⁾Mita & Terasoma Urological Clinic

⁶⁾Department of Urology, Kobe National Hospital

⁷⁾Department of Urology, Kobe Rosai Hospital

⁸⁾Department of Urology, Shinko Hospital

⁹⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural, Awaji Hospital

¹⁰⁾Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

¹¹⁾School of Allied Medical Science, Kobe University

Fundamental and clinical studies on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new parenteral carbapenem antibiotic, were carried out, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity : MICs of panipenem (PAPM) against 250 strains of clinical isolates, including 9 species of Gram-positive and Gram-negative organisms, were compared with those of imipenem (IMP), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), and piperacillin (PIPC). Antibacterial activities of PAPM against the above-mentioned strains were found to be the same as or 2 times weaker than those of IMP, and PAPM exhibited excellent antibacterial activities against such Gram-positive organisms as *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecalis*.

2) Pharmacokinetics : PAPM/BP was administered to 5 healthy male subjects at 0.5g/0.5g and 0.75g/0.75g through drip intravenous infusion using the cross over method to measure blood and urinary concentrations.

Mean maximum blood concentrations of PAPM were found 30 minutes after administration at 0.5g and 0.75g to be 37.2 ± 1.8 and $61.4 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$, respectively. After that, blood concentrations gradually decreased, but were still detected at 0.23 ± 0.03 and $0.43 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, respectively, 6 hours after administration. Urinary recovery ratios up to 6 hours after administration at 0.5g and 0.75g were respectively calculated to be $21.1 \pm 3.4\%$ and $19.5 \pm 3.6\%$.

Blood concentrations of betamipron (BP) after administration at 0.5g and 0.75g respectively reached maximum levels of 23.8 ± 1.4 and $39.0 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, rapidly decreased thereafter, and were found to be almost below the detection limit after 6 hours. Urinary recovery ratios of BP up to 6 hours after administration at 0.5g and 0.75g were respectively determined to be $91.9 \pm 5.4\%$ and $97.9 \pm 1.4\%$.

3) Renal tissue transport : Transport into the human renal tissue was determined in 4 patients. PAPM concentrations at 0~105 minutes after the drip intravenous infusion of PAPM/BP at 0.5g/0.5g were measured to be 3.8~8.7 $\mu\text{g/g}$ in the renal pelvis, 1.0~14.4 $\mu\text{g/g}$ in the renal medulla, and

2.1~18.9 $\mu\text{g/g}$ in the renal cortex. BP concentrations were measured to be 8.9~26.2 $\mu\text{g/g}$ in the pelvis, 29.0~113.7 $\mu\text{g/g}$ in the medulla, and 25.7~208.5 $\mu\text{g/g}$ in the cortex.

4) PAPM/BP was administered to 47 patients with urinary tract infection at 0.5g/0.5g or 0.75g/0.75g through drip intravenous infusion twice daily in the morning and evening for 5 days. According to the UTI criteria, a 74.4% efficacy rate and a 91.1% eradication rate were obtained. As for side effects, there were chest pain and pharyngeal discomfort in 1 patient, diarrhea in 1, and rash in 1, but these symptoms were diminished by discontinuation of the treatment. Abnormal changes in laboratory findings were slight increases in GOT and GPT in 1 patient, increases in GOT and total bilirubin in 1, eosinophilia in 2, eosinophilia and basocytosis in 1, and myelocytes in 1, which changes were mild and transient.

From these results, PAPM/BP was determined to be a useful parenteral antibiotic in the treatment of urinary tract infections.