

Panipenem/betamipron の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

宇埜 智・西谷嘉夫
山田大介・津川昌也
公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科*
(主任：大森弘之教授)

難波克一
岡山市民病院泌尿器科

片山泰弘
玉野市立玉野市民病院泌尿器科

近藤捷嘉
岡山赤十字病院泌尿器科

赤枝輝明
津山中央病院泌尿器科

Panipenem/betamipron の抗菌力ならびに尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

1) 尿路感染症分離株14菌種209株に対する panipenem (PAPM) の MIC を測定し, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) および cefoperazone (CPZ) と比較した。全体的にみると本剤の抗菌力は, IPM とほぼ同等, CAZ, CPZ より 3 ~ 4 管程度優れていた。

2) 複雑性尿路感染症21例を対象に, 本剤を 1 回0.5g/0.5g または0.75g/0.75g で, 1 日 2 回, 5 日間連続点滴静注し臨床的有用性を検討した。

UTI 薬効評価基準により評価可能であった17例の総合臨床効果は著効 3 例, 有効 6 例, 無効 8 例で, 有効率は52.9%であった。細菌学的効果では26株中, 消失20株, 存続 6 株で消失率76.9%であった。

自・他覚的副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値異常として肝機能異常 (GOT, γ -GTP の上昇) を 1 例に, 好酸球増多を 1 例に, 白血球減少および好酸球増多を 1 例に認めたが, いずれも投与終了後軽快した。

以上の成績により, 本剤の尿路感染症に対する有用性が示唆された。

Key words: 尿路感染症, Panipenem/betamipron

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は, 三共株式会社で開発された carbapenem 系新規抗生物質 panipenem (PAPM) とアミノ酸誘導体である betamipron (BP) を 1 : 1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である。PAPM は各種 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に対し幅広い抗菌スペクトルを示す。一方, PAPM のウサギ腎毒性試験では imipenem (IPM) とほぼ同等の腎毒性が認められたため, 本配合剤は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である BP が配合されている¹⁾。今回我々は, PAPM の抗菌力ならびに PAPM/BP の尿路感染症における臨床上的有用性について検討を行ったので報告する。

I. 抗菌力

1. 対象および方法

標準株 3 株 (*Escherichia coli* 2 株, *Proteus mirabilis* 1 株) および最近の尿路感染症患者よりの分離株 209 株 (グラム陽性菌 19 株, グラム陰性菌 190 株) について PAPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ, 接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。また, IPM, ceftazidime (CAZ) および cefoperazone (CPZ) についても併せて MIC を測定し, 本剤と比較検討した。

2. 結果

標準株における PAPM の MIC は *E. coli* Kp, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. mirabilis* TH-4 の 3 株に対してそれぞれ $0.1 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

全菌株についてみると本剤のMICは0.025~100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ と、IPM とほぼ同等、CAZ、CPZ より 3 ~ 4 管程度優れた抗菌力を示した。

菌種別にみると、*Staphylococcus epidermidis* (9 株) では本剤のMIC は0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ と IPM とほぼ同等、CPZ より 4 管、CAZ より 6 管優れた抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (10株) では本剤のMIC は0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は100 $\mu\text{g/ml}$ で IPM と同等、CAZ、CPZ より 5

~ 6 管程度優れた抗菌力を示した。

E. coli (30株)、*Klebsiella pneumoniae* (20株)、*Klebsiella oxytoca* (10株) における本剤のMIC₅₀はそれぞれ0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1 $\mu\text{g/ml}$ と対照薬剤とはほぼ同等の抗菌力を示した (Table 1-1)。

Enterobacter spp. (19株) については、*Enterobacter cloacae* (13株) に対するMIC₅₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter aerogenes* (6 株) に対するMIC₅₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ と良好であり IPM とほぼ同等、CAZ、CPZ より 5 ~ 7 管程度優れた抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (19株) では本剤のMIC は

Table 1-1. *In vitro* activity of panipenen, imipenem, ceftazidime and cefoperazone against clinical isolate and standard strains

Organism (no. of strains)	Compound	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> Kp	panipenem	0.10		
	imipenem	0.10		
	ceftazidime	0.20		
	cefoperazone	0.10		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	panipenem	0.05		
	imipenem	0.20		
	ceftazidime	0.20		
	cefoperazone	0.10		
<i>Proteus mirabilis</i> TH-4	panipenem	1.56		
	imipenem	0.78		
	ceftazidime	0.025		
	cefoperazone	0.20		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (9)	panipenem	0.025~1.56	0.10	1.56
	imipenem	0.025~1.56	0.05	1.56
	ceftazidime	1.56 ~ >100	6.25	>100
	cefoperazone	0.78 ~50	1.56	50
<i>Enterococcus faecalis</i> (10)	panipenem	0.20 ~100	0.78	100
	imipenem	0.78 ~ >100	0.78	100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefoperazone	6.25 ~ >100	25	>100
<i>Escherichia coli</i> (30)	panipenem	0.05 ~0.78	0.20	0.20
	imipenem	0.10 ~0.78	0.20	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ >100	0.20	0.39
	cefoperazone	0.025~12.5	0.20	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	panipenem	0.10 ~1.56	0.20	0.78
	imipenem	0.10 ~1.56	0.20	0.39
	ceftazidime	0.10 ~100	0.20	3.13
	cefoperazone	0.05 ~25	0.39	6.25
<i>Klebsiella oxytoca</i> (10)	panipenem	0.05 ~0.78	0.10	0.10
	imipenem	0.20 ~0.78	0.20	0.20
	ceftazidime	0.025~0.39	0.10	0.39
	cefoperazone	0.10 ~1.56	0.39	0.78

(inoculum size : 10⁶ cells/ml)

0.1~1.56 μ g/mlの間に分布し、MIC₅₀は0.2 μ g/ml、MIC₉₀は0.78 μ g/mlと、IPMより1管、CAZ、CPZより6~7管程度優れた抗菌力を示した。

Proteus spp.については *P. mirabilis* (20株) に対するMIC₅₀は、0.2 μ g/mlとCAZには2管劣るものの、IPM、CPZよりは2管優れた抗菌力を示した。*Proteus vulgaris* (10株) に対するMIC₅₀は0.39 μ g/mlと強い抗菌力を示し、CAZには3管劣るもののCPZより1管、

IPMより2管優れた抗菌力を示した。

Morganella morganii (10株) では本剤のMICは0.39~0.78 μ g/mlの間に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに0.78 μ g/mlと対照薬剤中最も優れた抗菌力であった。

Serratia marcescens (19株) では、本剤のMICは0.1~3.13 μ g/mlの間に分布していた。MIC₅₀は1.56 μ g/mlと、IPM、CAZとほぼ同等、CPZより5管優れた抗菌力を示した。

Table 1-2. *In vitro* activity of panipenem, imipenem, ceftazidime and cefoperazone against clinical isolate and standard strains

Organism (no. of strains)	Compound	MIC(μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>Enterococcus aerogenes</i> (6)	panipenem	0.05 ~12.5	0.20	12.5
	imipenem	0.10 ~1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.39 ~50	1.56	50
	cefoperazone	0.20 ~25	6.25	25
<i>Enterobacter cloacae</i> (13)	panipenem	0.05 ~0.78	0.20	0.78
	imipenem	0.10 ~0.78	0.20	0.78
	ceftazidime	0.20 ~100	25	50
	cefoperazone	0.10 ~50	25	50
<i>Citrobacter freundii</i> (19)	panipenem	0.10 ~1.56	0.20	0.78
	imipenem	0.20 ~100	0.39	1.58
	ceftazidime	0.20 ~>100	6.25	>100
	cefoperazone	0.39 ~>100	3.13	100
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	panipenem	0.10 ~1.56	0.20	0.78
	imipenem	0.20 ~6.25	0.78	1.56
	ceftazidime	0.025~12.5	0.05	0.20
	cefoperazone	0.39 ~3.13	0.78	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (10)	panipenem	0.20 ~1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.39 ~1.56	1.56	1.56
	ceftazidime	0.025~3.13	0.05	0.78
	cefoperazone	0.39 ~6.25	0.78	3.13
<i>Morganella morganii</i> (10)	panipenem	0.39 ~0.78	0.78	0.78
	imipenem	0.39 ~1.56	0.78	1.56
	ceftazidime	0.025~3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	0.78 ~12.5	3.13	12.5
<i>Serratia marcescens</i> (19)	panipenem	0.10 ~3.13	1.56	3.13
	imipenem	0.20 ~3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	0.39 ~100	1.56	50
	cefoperazone	1.56 ~>100	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (23)	panipenem	0.10 ~12.5	3.13	12.5
	imipenem	0.20 ~3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	0.78 ~>100	3.13	25
	cefoperazone	1.56 ~100	12.5	100
<i>Pseudomonas putida</i> (10)	panipenem	0.05 ~6.25	0.20	6.25
	imipenem	0.20 ~3.13	0.39	3.13
	ceftazidime	0.10 ~6.25	3.13	6.25
	cefoperazone	0.10 ~>100	12.5	>100

(inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Pseudomonas aeruginosa (23株) では本剤のMICは0.1~12.5 μ g/mlの間に分布していた。MIC₅₀は3.13 μ g/ml, MIC₉₀は12.5 μ g/mlとIPMには1~2管劣るものの、CAZとはほぼ同等、CPZよりは2管程度優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (10株) では本剤のMICは0.05~6.25 μ g/mlの間に分布し、MIC₅₀は0.2 μ g/ml, MIC₉₀は6.25 μ g/mlとIPMより1管、CAZ、CPZより6~10管程度優れた抗菌力を示した (Table 1-2)。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

対象は、平成元年2月より平成元年5月までの期間において岡山大学泌尿器科ないし関連施設に入院中で、臨床試験参加の同意が得られた複雑性尿路感染症患者21例 (慢性複雑性腎盂腎炎4例、慢性複雑性膀胱炎17例) であった。基礎疾患は、神経因性膀胱1例、前立腺肥大症8例、膀胱腫瘍7例、前立腺癌1例、腎結石1例、その他4例であった (Table 2)。

投与方法は、本剤0.5g/0.5gあるいは0.75g/0.75gを生理食塩水100mlに溶解し1日2回 (1日投与量1.0g/1.0gあるいは1.5g/1.5g)、5日間連続点滴静注した。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準 (第3版)³⁾ に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結 果

主治医判定では著効4例、有効8例、やや有効4例、無効4例で有効率60.0% (12/20) であった。

UTI薬効評価基準に準じて行った総合臨床効果判定では著効3例、有効6例、無効8例で有効率52.9% (9/17) であった (Table 3)。

細菌尿に対する効果は陰性化8例 (47.0%)、菌交代4例 (23.5%)、不変5例 (29.4%) であった。膿尿に対する効果は正常化4例 (23.5%)、改善4例 (23.5%)、不変9例 (52.9%) であった (Table 3)。

UTI疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群9例では、有効5例、無効4例で有効率55.6%、複数菌感染群8例では、著効3例、有効1例、無効4例で有効率50.0%であった。カテーテル留置症例では、6症例中有効3例、無効3例で有効率50.0%であった (Table 4)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された26株中20株が消失し、除菌率は76.9%であった (Table 5)。グラム陽性菌では、*E. faecalis* が2株、*Enterococcus faecium* および *S. epidermidis* が1株ずつ存続しており除菌率は69.2% (9/13) であった。グラ

ム陰性菌に対する除菌率は84.6% (11/13) であり、存続した2株はいずれも *P. aeruginosa* であった。存続した2株のMICは3.13 μ g/mlおよび6.25 μ g/mlと本剤に対し軽度の耐性を有していた (Table 5)。

投与後出現菌としては、*Xanthomonas maltophilia* が2株、*E. faecium*、*Flavobacterium* spp. および yeast-like organism (YLO) がそれぞれ1株ずつ認められた。

自・他覚的副作用については1例も認めなかった。臨床検査値に関しては全例について本剤投与前後に実施されていた。異常変動として GOT・ γ -GTP の軽度の上昇を1例に、一過性の好酸球増多を1例に、また軽度の白血球減少および好酸球増多を1例に認めた。しかし、いずれの症例も投与後正常化した。

III. 考 察

PAPM/BPは、carbapenem系抗生物質 PAPM と有機イオン輸送抑制剤であるBPを1:1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である。抗菌活性を有する PAPM は、 β -lactamase に安定で *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力をもち、かつ従来の cephem 系薬剤が無効であった *E. faecalis* を含むグラム陽性菌にも強い抗菌力を有する特徴を持っている¹⁾。

今回、我々の行った尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討では、*S. epidermidis* に対する MIC₉₀ は1.56 μ g/ml と良好な成績であった。また、*E. faecalis* に対する CAZ、CPZ の MIC₅₀ はそれぞれ >100 μ g/ml、25 μ g/ml であったのに対し、本剤の MIC₅₀ は0.78 μ g/ml と優れた抗菌力を有しており、グラム陽性菌に対する本剤の有用性が示唆された。

グラム陰性菌に関しては、*Proteus* spp. に対して CAZ より劣っていた以外では、CAZ および PAZ とほぼ同等か優れた抗菌力を示した。また、同系薬剤の IPM と比較しても *P. aeruginosa* に対して若干劣っていた以外では、ほぼ同等の抗菌力を有していた。

体内動態に関しては、新薬シンポジウムの報告によれば、本配合剤0.5g/0.5gを60分間の点滴静注で単回投与した場合、PAPMの血中濃度は1時間では49.27 $\pm$ 4.93 μ g/ml、3時間で6.37 $\pm$ 0.69 μ g/ml、半減期は1.23 $\pm$ 0.16時間であった。また、尿中回収率は12時間までで28.3 $\pm$ 2.2%、尿中濃度は6~8時間までで38.0 $\pm$ 6.4 μ g/ml、8~12時間までで5.1 $\pm$ 1.1 μ g/mlと報告されている¹⁾。同系薬剤であるIPMと比較した場合、PAPMの尿中回収率、尿中濃度はIPMのそれらより劣るものの⁴⁾、本剤の抗菌力を考え合せると本剤1回0.5g/0.5g、1日2回投与で十分な臨床効果が期待されるものと考えられた。

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with panipenem/betamipron

Patient No.	Age (y) Sex	Ccr	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment g × times (days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects and remarks
			Underlying condition						species	count	MIC	UTI	Dr	
1	51 M	nor.	chronic complicated cystitis		+ (urethra)	G-1	0.5/0.5 × 2 (5)	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	moderate	good	—
			neurogenic bladder						—					
2	82 F	nor.	chronic complicated cystitis		+ (urethra)	G-1	0.5/0.5 × 2 (5)	#	<i>Serratia rubidaea</i>	10 ⁷	3.13	moderate	excellent	—
			bladder tumor						—					
3	77 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-2	0.5/0.5 × 2 (5)	#	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁵	0.78	moderate	good	WBC ↓ Eos. ↑
			benign prostatic hypertrophy (post-ope.)						—					
4	82 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-2	0.75/0.75 × 2 (5)	#	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵	6.25	poor	poor	—
			benign prostatic hypertrophy (post-ope.)						<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i>	10 ⁶	> 100			
5	56 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-2	0.75/0.75 × 2 (5)	#	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶	0.39	moderate	good	—
			benign prostatic hypertrophy (post-ope.)						—					
6	62 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-2	0.75/0.75 × 2 (5)	#	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 ⁵	0.39	poor	good	—
			benign prostatic hypertrophy (post-ope.)						<i>Enterococcus faecium</i>	10 ³	> 100			
7	63 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-4	0.5/0.5 × 2 (5)	#	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵	12.5	moderate	excellent	—
			benign prostatic hypertrophy						<i>Flavobacterium</i> spp.	10 ³	3.13			
8	64 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-4	0.75/0.75 × 2 (5)	±	<i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁶	> 100	poor	poor	—
			bladder tumor						<i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁴	> 100			
9	67 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-4	0.75/0.75 × 2 (5)	#	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁶	12.5	poor	poor	—
			benign prostatic hypertrophy						Yeast-like organism	10 ⁴				

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI committee MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml
 after treatment Dr : doctor's evaluation

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

Patient No.	Age (y) Sex	Ccr	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment g x times (days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects and remarks
								species	count	MIC	UTI	Dr	
10	83 M	52	chronic complicated cystitis	+ (urethra)	G-5	0.5/0.5 x 2 (5)	#	<i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁶	>100	poor	poor	—
			prostatic cancer					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13			
11	79 M	nor.	chronic complicated pyelonephritis	+ (urethra)	G-5	0.5/0.5 x 2 (5)	#	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	1.56	poor	good	—
			benign prostatic hypertrophy bilateral renal stone					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³	6.25			
12	73 F	nor.	chronic complicated cystitis	+ (bladder)	G-5	0.75/0.75 x 2 (5)	#	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	1.56	moderate	good	—
			urethral tumor					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³	6.25			
13	82 F	nor.	chronic complicated cystitis	+ (urethra)	G-5	0.75/0.75 x 2 (5)	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	25	poor	good	—
			bladder tumor					<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷	>100			
14	48 M	50.3	chronic complicated pyelonephritis	—	G-6	0.5/0.5 x 2 (5)	#	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	10 ⁶	>100	poor	fair	GOT ↑ γ-GTP ↑
			retrovesical tumor					<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 ⁷				
15	76 M	30.3	chronic complicated cystitis	—	G-6	0.5/0.5 x 2 (5)	±	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴		excellent	fair	—
			bladder tumor					<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁷	3.13			
16	74 F	nor.	chronic complicated cystitis	—	G-5	0.5/0.5 x 2 (5)	#	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	0.1	excellent	excellent	—
			bladder tumor					<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁷	0.78			

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI committee MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml

after treatment Dr : doctor's evaluation

Table 2-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with panipenem/betamipron

Patient No.	Age (y) Sex	Ccr	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment g × times (days)	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side-effects and remarks
			Underlying condition						species	count	MIC	UTI	Dr		
17	76 M	nor.	chronic complicated cystitis		—	G-6	0.75/0.75 × 2 (5)	+	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	0.39 1.56	excellent	excellent	—	
			bladder tumor				(5)	—	—						
18	55 M	nor.	chronic complicated pyelonephritis		+		0.5/0.5 × 2 (5)	±	<i>Trichosporon cutaneum</i>	10 ⁷			good	Eos. ↑	
			penile cancer		(urethra)		(5)	+	<i>Trichosporon cutaneum</i>	10 ⁷					
19	82 F	24.8	chronic complicated pyelonephritis		—		0.5/0.5 × 2 (5)	±	—				unknown	—	
			bladder tumor				(5)	—	<i>Candida albicans</i>	10 ³					
20	54 M	47.7	chronic complicated cystitis		—		0.5/0.5 × 2 (5)	##	—				fair	—	
			radiation cystitis				(5)	#	—						
21	65 F	nor.	chronic complicated pyelonephritis		—		0.5/0.5 × 2 (5)	±	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	10 ¹			fair	—	
			benign prostatic hypertrophy (post-op.)				(5)	—	—						

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI committee MIC : inoculum size 10⁶ cells/ml
 after treatment Dr : doctor's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of panipenem/betamiprom in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	4	1	8(47.0%)
Decreased				
Replaced	1		3	4(23.5%)
Unchanged			5	5(29.4%)
Efficacy in pyuria	4(23.5%)	4(23.5%)	9(52.9%)	No. of cases total 17
Excellent	3(17.6%)		Overall efficacy rate 9/17(52.9%)	
Moderate	6(35.3%)			
Poor or failed	8(47.0%)			

を占めたことも一因と考えられた。また、G-4の症例に関しても、その原因菌分布において、MICが12.5μg/mlの株が2株 (*S. epidermidis*, *S. aureus*), >100μg/mlの株が1株 (*E. faecium*) と、本剤に耐性の株が分離されていたために有効率が低くなったものと考えられた。

一方、細菌学的効果では、76.9% (20/26) の除菌率を示していた。これはIPMの細菌学的効果78.1% (25/32) とほぼ同等であった⁵⁾。グラム陽性菌に対しては69.2%と、IPM (80.0%) にやや劣っていたが、グラム陰性菌に関しては84.6%と、IPM (77.3%) より優れた効果を示した。グラム陽性菌の *in vitro* での抗菌力がIPM とほぼ同等であるにもかかわらず細菌学的効果が劣っていたのは、原因菌のMICが *E. faecalis* (1.56μg/mlおよび未測定), *S. epidermidis* (6.25μg/ml), *E. faecium* (>100μg/ml) と本剤に耐性の株が分離されていたためと思われるが、PAPMの尿中濃度、尿中回収率がIPMに比して劣ることにも起因してい

Table 4. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron complicated UTI classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	2 (11.8)		2		100.0
	group 2 (post-prostatectomy)	4 (23.5)		2	2	50.0
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	3 (17.6)		1	2	33.3
	sub-total	9 (52.9)		5	4	55.6
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4 (23.5)		1	3	25.0
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (23.5)	3		1	75.0
	sub-total	8 (47.0)	3	1	4	50.0
Total		17 (100.0)	3	6	8	52.9

今回の臨床成績では総合有効率52.9% (9/17) と、我々の施設で以前実施したIPMの総合有効率76% (22/29) に比し劣っていた⁵⁾。これは膿尿に対する効果において、改善率 (正常化+改善) が47%とIPMの52%とほぼ同等であったのに対し、細菌尿に対する効果が消失47%、菌交代23.5%、不変29.4%と低かったためと考えられる。細菌尿効果の低かった原因として、今回の症例のなかでUTI疾患病態群別においてG-1, 2, 5のいわゆる難治性症例が58.8% (10/17) と多く

るものと考えられた。

自・他覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査値異常としては1例に軽度の肝機能異常を、1例に一過性の好酸球増多を、1例に軽度の白血球減少および好酸球増多を認めた。しかし、いずれも投与後、無処置で軽快したことより本剤の安全性は特に問題ないものと考えられた。

以上より、本剤は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to panipenem/betamipron in complicated UTI

Organism		Strains	MIC(μ g/ml) Inoculum size 10 ⁶ CFU/ml													Eradication rate (%)
			0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done	
GRAM (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1								1/1						1/1 (100)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3							0/1	1/1	1/1					2/3 (66.7)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	7				1/1	2/3	1/1							1/2	5/7 (71.4)
	<i>Enterococcus faecium</i>	2												1/2		1/2 (50.0)
	Sub-total	13				1/1	2/3	1/1	0/1	2/2	1/1				1/2	1/2
GRAM (-)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1													1/1	1/1 (100)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1/1		1/1											2/2 (100)
	<i>Serratia marcescens</i>	1			1/1											1/1 (100)
	<i>Serratia rubidaea</i>	1						1/1								1/1 (100)
	<i>Proteus mirabilis</i>	1													1/1	1/1 (100)
	<i>Proteus vulgaris</i>	1				1/1										1/1 (100)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4						1/2	0/1		1/1					2/4 (50.0)
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1												1/1		1/1 (100)
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1			1/1											1/1 (100)
	Sub-total	13	1/1		3/3	1/1		2/3	0/1		1/1				1/1	2/2
Total		26	1/1		3/3	2/2	2/3	3/4	0/2	2/2	2/2			2/3	3/4	20/26 (76.9)

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) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準

(第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986

- 4) 副島林造, 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(2)。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 5) 岸 幹雄, 他(6施設): 複雑性尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 852~865, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN UROLOGICAL FIELD

Satoshi Uno¹⁾, Yoshio Nishitani¹⁾, Daisuke Yamada¹⁾,
Masaya Tsugawa¹⁾, Hiromi Kumon¹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁾,
Yoshikatsu Kondo²⁾, Katsuichi Nanba³⁾, Yasuhiro Katayama⁴⁾,
and Teruaki Akaeda⁵⁾

¹⁾Department of Urology (Director : Prof. H. Ohmori), Medical School,
Okayama University

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

³⁾Department of Urology, Okayama City Hospital

⁴⁾Department of Urology, Tamano City Hospital

⁵⁾Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic (panipenem (PAPM)) combined with an anion transport inhibitor (betamipron (BP)), in the urological field.

1) Antibacterial activity : We determined the MICs of PAPM against clinical isolates (209 strains of 14 species) from urinary tract infections, and compared them with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) and cefoperazone (CPZ). The overall antibacterial activities of PAPM were almost equal to IPM but superior to those of other control drugs.

2) Clinical efficacy : According to the criteria of Japanese UTI committee, the overall clinical efficacy rate was 52.9% (9/17) for chronic complicated UTI. Bacteriologically 20 of 26 strains (76.9 %) were eradicated.

3) Side effect : No clinical side effects were observed. Concerning laboratory findings, a transient elevation of GOT and γ -GTP was noted in 1 case, a transient eosinophilia was noted in 1 case, and a mild leukopenia with eosinophilia was noted in 1 case.