

外科領域における panipenem/betamipron の臨床的検討

會澤健一郎・山本貴章・石引久彌
慶應義塾大学医学部外科*

相川直樹
慶應義塾大学医学部救急部

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) を外科的感染症 6 症例に使用し、その臨床的効果および安全性について検討するとともに、胃癌胃切除症例 4 例の術後腹腔内滲出液中移行についても検討した。

外科的感染症に対する臨床効果は限局性の腹膜炎、肺炎、急性胆嚢炎の各 1 例に有効、気管支炎の 1 例にやや有効、限局性の腹膜炎、敗血症の各 1 例に無効であった。これらのうち細菌学的効果判定のできた 2 例は菌交代、減少が各 1 例ずつであった。

本剤投与中、本剤によると思われる自覚所見や臨床検査値の異常はみられなかった。

Panipenem (PAPM) の腹腔内滲出液中濃度の平均値は術後第 1 日目 1.80 μ g/ml、第 2 日目 1.11 μ g/ml、第 3 日目 0.92 μ g/ml で、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を 0.5g/0.5g 1 日 2 回投与例について同様の方法で検討した imipenem (IPM) 濃度 1 ~ 2 μ g/ml とほぼ同等であった。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, 外科的感染症, 腹腔内滲出液中濃度

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された、panipenem(carbapenem 系抗生物質、PAPM) と betamipron (N-benzoyl- β -alanine, BP) の 1 : 1 配合剤である。PAPM は β -ラクタマーゼに極めて安定で、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抗菌剤である。PAPM は、前臨床試験の結果、高い安全性を有する事が確認されたが、弱い腎毒性を発現する可能性があるため、安全性を高めるため、腎毒性発現部位への PAPM の取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤 BP を配合した。

今回、我々の PAPM/BP の外科的感染症に対する臨床効果および安全性と、胃癌術後の腹腔内滲出液中への移行を検討した。

I. 対象と方法

1. 臨床効果の検討

慶應義塾大学病院外科で、1989年1月より10月の間の入院患者 5 名、延べ 6 症例の感染症を対象とした。

患者の年齢は 44 歳から 67 歳 (平均 60 歳) で、男性 3 症例、女性 3 症例であった。感染症の内訳は急性胆嚢炎、急性気管支炎、肺炎、敗血症各 1 例、術後限局性腹膜炎 2 例 (同一患者) であり、基礎疾患として全例

に癌が存在した (Table 1)。

PAPM/BP の投与方法は 1 回 0.5g/0.5g を生理食塩水 100ml に溶解し、30 分間で点滴静注した。1 日投与回数は 2 回、本剤投与期間は 4 ~ 18 日 (平均 10.2 日)、総投与量は 3.5g/3.5g ~ 18.0g/18.0g (平均 9.8g/9.8g) であった。

臨床効果判定は中等症以上の感染症を対象とし、感染症としての自覚的所見の 1/2 以上の消失・改善が投与開始後 7 日以内に認められたものを有効 (Good)、8 ~ 14 日を要したものをやや有効 (Fair)、7 日間以上の投与で全く所見の改善のみられなかったもの、増悪のみられたものを無効 (Poor) とした。

安全性については、本剤投与に関連した自覚的副作用ならびに末梢血、血液生化学検査 (末梢血白血球数、白血球分画、ヘモグロビン値、血小板数、GOT、GPT、総ビリルビン、直接ビリルビン、AL-P、LDH、 γ -GTP、LAP、BUN、クレアチニン) における異常値の有無を検討した。

2. 術後腹腔内滲出液移行の検討

胃癌胃切除術直後から本剤を投与した 4 例について、PAPM の腹腔内滲出液中への移行を検討した。

滲出液は手術終了後、閉腹前に左横隔膜下に留置し

た balloon catheter より -10cm H₂O 圧で吸引, 氷冷したプラスチックボトル中に採取し, 24時間ごとに滲出液の一部に pH 7.0, 1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) を等量加えた後, 直ちに -80°C で凍結保存した。PAPM 濃度は *Bacillus subtilis* SANK 76959 を試験菌とした bioassay 法により三共研究所で測定した¹⁾。

II. 結 果

1. 臨床的検討

外科的感染症 6 症例について臨床的検討を行った (Table 1)。

症例 1: 64歳女性。8ヵ月前に進行胃癌のため胃切除術を受けた症例で, 右上腹部痛を訴え来院, 頻回の嘔吐を伴い, 急性胆嚢炎による麻痺性イレウスと診断され入院した。入院後経皮経肝胆嚢ドレナージ (PTGBD) を施行, 白色胆汁排出を認めた。本剤 0.5g/0.5g 1日2回投与により保存的に加療した。3回の胆汁培養では菌は検出されなかった。投与開始4日目には解熱し, 7日目には右季肋痛消失, 白血球数が正常化したため臨床効果は有効とした。本剤投与期間は16日, 総投与量は16.0g/16.0gであった。

症例 2: 67歳男性。胃癌および直腸癌同時手術の術後解熱せず, 喀痰培養で *Staphylococcus aureus* が検出された。胸部X線像とあわせて, 急性気管支炎と診断した。術後10日目, 本剤 0.5g/0.5g 1日2回投与開始5日目より喀痰量減少し, 11日目より白血球数正常化し胸部X線像の改善を認めたので, 臨床効果はやや有効とした。細菌学的には本剤投与終了後, 喀痰中の *S.*

aureus は減少した。本剤投与期間は18日, 総投与量は18.0g/18.0gであった。

症例 3: 48歳女性。乳癌術後5年で肺, 骨, 肝転移が発見され, 化学療法を目的として入院した。1コース終了後, 発熱し, 喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa* を分離し, 胸部X線像とあわせて, 肺炎と診断した。本剤 0.5g/0.5g 1日2回投与開始2日目より全身倦怠感などの自覚症状の軽減を認め, 白血球数も正常化し, 4日目より解熱したため臨床効果は有効とした。細菌学的には本剤 6.5g/6.5g 投与後, 喀痰中の *P. aeruginosa* は消失したが, *Klebsiella* spp. と *Bacillus* spp. に菌交代した。

症例 4: 44歳女性。Borrmann 4型胃癌に対して抗癌 EAP 療法施行した患者で, 1コース終了後白血球減少, 発熱が認められ, 抜去した IVH カテーテル先端培養で *S. aureus* が検出され, 敗血症と診断した。本剤 0.5g/0.5g 1日2回投与5日目になっても 39.5°C に至る弛張熱は持続し, 臨床効果は無効と判定, 本剤の投与を中止した。本剤投与2日目にも血液より *S. aureus* が分離された。なお本症例の血液, 喀痰から分離された *S. aureus* はディスク法で imipenem/cilastain sodium (IPM/CS) に耐性であった。

症例 5, 6: 67歳男性。胃癌術後4年, 残胃再発のため残胃全摘術を施行した症例で, 食道空腸吻合縫合不全により左横隔膜下の限局性腹膜炎を併発した。本剤投与直前のドレーン排出膿から *S. aureus* が検出され, IPM/CS に感受性を示した。本剤 0.5g/0.5g 1日2回投与1日目より解熱し, 4日目より排膿が消失したた

Table 1. Clinical study of panipenem/betamipron for surgical infections

Case No	Age Sex	Clinical diagnosis (underlying disease, and conditions)	Total dose (g)	Clinical effect	Organism	Bacteriological effect	Side effect
1	64 F	Acute cholecystitis (Gastric cancer recurrence)	16.0/16.0	Good	bile: negative	Not evaluated	None
2	67 M	Acute bronchitis (Gastric cancer and Rectal cancer, post-ope.)	18.0/18.0	Fair	sputum: <i>Staphylococcus aureus</i> (##) → (+)	Decreased	None
3	48 F	Pneumonia (Breast cancer recurrence)	6.0/6.0	Good	sputum: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##) → <i>Klebsiella</i> spp. (+), <i>Bacillus</i> spp. (##)	Replaced	None
4	44 F	Septicaemia (Gastric cancer, after anti-cancer chemotherapy)	5.5/5.5	Poor	blood: <i>Staphylococcus aureus</i> (+) → not tested	Not evaluated	None
5	67 M	Local peritonitis (Gastric remnant cancer post-ope. stump leakage)	10.0/10.0	Good	intraabdominal pus: <i>Staphylococcus aureus</i> (##) → not tested	Not evaluated	None
6	67 M	same as above	3.5/3.5	Poor	not tested	Not evaluated	None

め臨床効果は有効とした。

しかし、本剤投与を9日間で中止したところ、翌日より再度発熱したので、その2日後より本剤を再投与したが、4日間の投与で解熱せず、臨床効果無効と判断し投与を中止した。本症例では、初回の本剤投与によりドレーン排膿が消失した後、ドレーンを抜去したため、本剤投与後の培養検体は得られていない。しかし、投与終了後直ちに再発熱した経過より臨床的には完全な菌消失とは考えにくい。第2回目の本剤の投与効果が見られなかった事から、この時点では本剤に感受性を持たない菌の残存、再増殖の可能性があると思われる。

本剤投与に起因する副作用と考えられる自他覚所見は本剤を投与した全例に認められなかった。臨床検査値では、症例2で本剤投与後、AL-Pの上昇が認められたが、本剤投与前からすでに高値を示しており、本剤投与とは関連はないと思われた (Table 2)。

2. 腹腔内滲出液移行

胃癌胃切除術後3日間の腹腔内滲出液量、および滲出液中PAPM濃度の経日的変化をFig. 1に示した。24時間滲出液量は術後1日目160~450 (平均267.5) ml, 2日目100~130 (平均112.5) ml, 3日目70~170 (平均100.0) mlと急激に減少, PAPM濃度は術後1日目0.97~2.41 (平均1.80) $\mu\text{g/ml}$, 2日目0.40~1.94 (平均1.11) $\mu\text{g/ml}$, 3日目0.33~1.76 (平均0.92) $\mu\text{g/ml}$ と低下し, 3日間の濃度平均値は1.28 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。これはIPM/CS 0.5g/0.5g 1日2回投与例について同様に検討したIPM濃度, 1~2 $\mu\text{g/ml}$ と

ほぼ同等であった²⁾。

III. 考 察

PAPMは β -ラクタマーゼに極めて安定で、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを示すcarbapenem系抗生物質である。このため複数菌感染症やmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)に代表される既存の抗生物質に抵抗性をもつ細菌への対策が問題となっている最近の術後感染症など、広い範囲にわたる外科的感染症に適応があるものと期待される¹⁾。

今回、我々は本剤の一般・消化器外科領域における有用性を検討するために、本剤の体内動態特性の一つとして、腹腔内滲出液中のPAPM濃度を4例の胃癌胃切除例で測定し、また6例の外科的感染症に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

術後3日間の腹腔内滲出液中のPAPM濃度は、第1日目、2日目、3日目においてそれぞれ平均1.80, 1.11, 0.92 $\mu\text{g/ml}$ であった。この値は他のcephem系薬剤などと比べると低値³⁾であるが、PAPMの各種細菌に対するMICは1 $\mu\text{g/ml}$ 未満と低く、IPMと同程度であること、および腹腔内滲出液中濃度はIPMのそれとほぼ同等であったことから腹腔内感染症に対し、IPM/CSと同等以上の臨床効果が期待し得ると考えられた。

臨床的検討では、中等症以上の外科領域感染症に本剤0.5g/0.5g 1日2回投与を行い、有効3例、やや有効1例、無効2例の成績であった。このうち細菌学的効果判定ができたのは2例であった。臨床的に有効であ

Table 2. Laboratory findings panipenem/betamipron administration

Case No.	Lab. data	WBC (/mm ³)	Hb. (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	AL-P (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	LAP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
	Normal range	4,500 ~ 7,000	♂ 14 ~ 17 ♀ 11 ~ 15	15 ~ 35	7 ~ 26	4 ~ 36	0.4 ~ 1.5	120 ~ 300	185 ~ 340	♂ 4 ~ 79 ♀ 4 ~ 38	20 ~ 50	8 ~ 21	♂ 0.8 ~ 1.4 ♀ 0.6 ~ 1.1
1	B	9,000	8.7	53.8	12	15	0.6	455	223	31	52	7.8	0.9
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	B	8,700	9.7	40.0	25	25	1.5	335	390	90	85	11.4	0.8
	A	7,200	12.5	37.7	29	27	1.7	458	236	32	37	6.7	1.0
3	B	7,400	7.7	23.5	26	28	0.4	682	370	63	61	8.4	0.7
	A	6,300	10.8	33.4	21	18	0.4	404	288	30	40	9.2	0.8
4	B	1,900	9.4	6.2	22	14	1.4	387	190	38	38	12.0	0.6
	A	38,400	11.1	51.3	21	18	0.6	581	379	95	68	15.6	0.8
5	B	3,600	10.7	71.6	11	19	0.4	219	159	15	29	12.0	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B : before panipenem/betamipron administration

A : after panipenem/betamipron administration

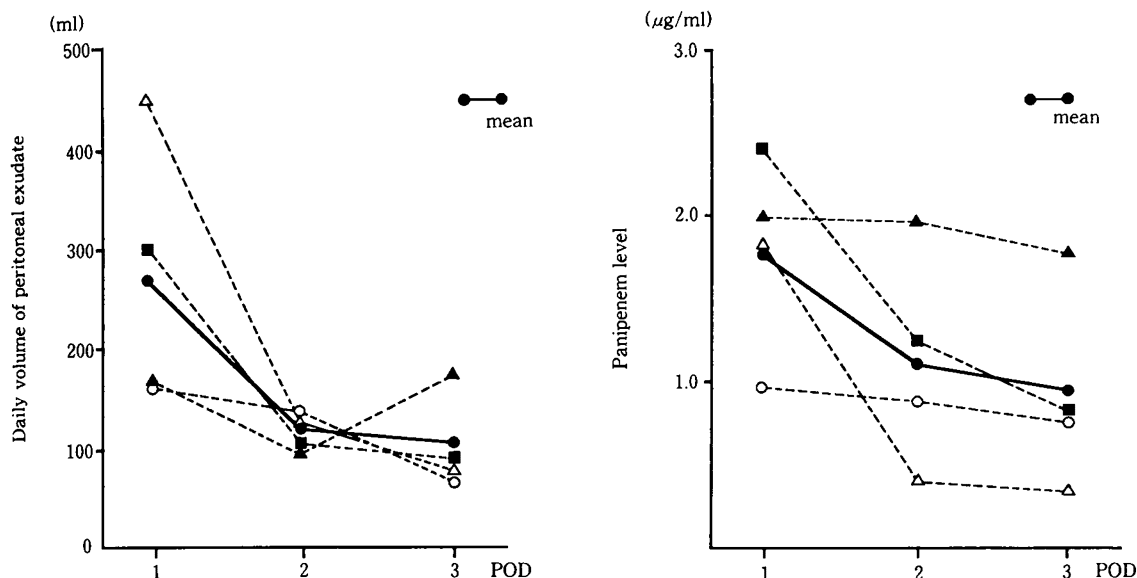


Fig. 1. Concentration of panipenem in peritoneal exudate after gastrectomy (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g \times 2/day, d.i.v.)

った術後肺炎例では、喀痰より *P. aeruginosa* が消失し、*Klebsiella* spp. と *Bacillus* spp. が出現し菌交代を示した。このことより、多くの抗生物質に抵抗性を示す *P. aeruginosa* に対しても、本剤の適応が期待された。臨床的にやや有効であった急性気管支炎症例では、喀痰中の *S. aureus* の菌数減少を認めたが、この菌株は IPM に感受性を示さなかった。臨床的に無効であった敗血症例では、*S. aureus* が本剤投与開始 2 日後にも血中から分離され、その後も臨床所見の改善はみられておらず、IPM に耐性を示した。今回の臨床検討症例は中等症以上の症例で、全例悪性腫瘍を背景に持ち、重複癌、残胃癌術後や抗癌化学療法後の典型的 immunocompromised host であり、効果成績上のバイアスとなった点是否定できないであろう。本剤は MRSA, *P. aeruginosa* 感染症に対しても臨床効果を期待し得る可能性があるが、今後の検討が必要である。

Carbapenem 系抗生物質である PAPM では、IPM と同様、腎毒性の出現が懸念される。動物実験において、アイトープでラベルした PAPM の腎への高い取り込みを認め、体外排泄の 95~98% は腎からであり、近位尿管変性壊死の程度は IPM とほぼ同等である事が報告¹⁾されている。このため本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 BP との配合剤として使用されており、今回の我々の検討では、検査し得た症例全例において臨床的および臨床

検査上で腎障害は認められなかった。また、本剤の全国集計においても腎障害の発生は少なく、BUN の異常値の発生率は 0.6% と極めて少なかった¹⁾。そのほかにも、今回の我々の検討において本剤投与中に、本剤によると推定できる副作用の発生や、臨床検査値の異常は認められず、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上より、本剤は一般・消化器外科領域の細菌性感染症²⁾に対して幅広い適応をもち、臨床的に有用性を期待できる薬剤であると考えられた。

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) 鈴木啓一郎, 相川直樹, 奥沢星二郎, 高橋孝行, 石引久彌: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の腹腔滲出液移行と外科領域における臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-4): 942~949, 1985
- 3) Aikawa N, Suzuki H, and Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. *In Recent Advances in Chemotherapy*, p. 193~196, Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1986
- 4) 石引久彌, 奥沢星二郎, 鈴木啓一郎, 相川直樹: 消化管手術における感染症と化学療法. *Prog Med* 3: 1279~1286, 1983

STUDIES ON CLINICAL EFFECT OF PANIPENEM/BETAMIPRON IN SURGICAL PATIENTS

Kenichirou Aizawa¹⁾, Takaaki Yamamoto¹⁾, Kyuya Ishibiki¹⁾, and
Naoki Aikawa²⁾

¹⁾Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

²⁾Emergency Department, School of Medicine, Keio University

Clinical effect and excretion into peritoneal exudate of a new carbapenem antibiotic, panipenem/betamipron (PAPM/BP), were studied. PAPM/BP was given to 6 patients with surgical infections.

The clinical effects of PAPM/BP were good in 3, fair in 1 and poor in 2 patients. No side effects were observed. The concentration of panipenem (PAPM) in intraperitoneal exudate after gastrectomy was retained 1~2 μ g/ml for 3 days following gastrectomy, when given in a daily PAPM/BP dosage of 0.5g/0.5g \times 2 intravenously.