

外科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・水野 章・真下啓二
名古屋市立大学第一外科*

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 panipenem/betamipron について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ 0.2/25, 0.1/0.1, 0.1/0.1, 12.5/25 であり, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては imipenem (IPM) と同等の極めて良好な抗菌力を示した。*S. aureus* と *P. aeruginosa* に対する抗菌力は IPM の方がやや優れていた。

2) 胆汁および膿汁中移行：胆汁中移行は本剤 0.5g/0.5g 点滴静注後 1 時間で 4.54 μg/ml のピークに達し, 血中濃度との比較では低値であった。肝膿瘍の膿汁中へは本剤 0.5g/0.5g 点滴静注後 2 時間で 20.98 μg/ml のピークに達した。

3) 臨床使用成績：外科的感染症 48 例に使用し, 著効 16 例, 有効 22 例, やや有効 9 例, 無効 1 例で有効率は 79.2% であった。また, 細菌学的には消失 21 例, 菌交代 8 例, 部分消失 6 例, 不変 4 例で消失率は 74.4% であった。副作用は 1 例に発熱を, 臨床検査値の異常変動は 12 例に認められたが, いずれも投与終了後まで問題になることはなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム系抗生物質, 抗菌力, 体液中移行, 外科的感染症

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 betamipron (BP) を 1 : 1 に配合した注射用抗生物質である。PAPM は好気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範かつ強力な抗菌活性を示し, また, β-lactamase に安定である。PAPM の中枢神経系への副作用は極めて弱く, 腎毒性もウサギにおいては cephaloridine (CER) より低いが, さらに安全性を高めるためにアミノ酸誘導体である BP との配合剤が開発された。本剤はすでに施行された一般毒性試験, 生殖試験, 変異原性試験, 腎毒性試験, 抗原性試験, 一般薬理試験および臨床第 I 相試験によりその安全性が確認されている¹⁾。

今回我々は本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い, その有用性, 安全性について若干の結果を得たので報告する。なお, 臨床的検討については下記 9 施設で施行した共同研究によるものである。

〈PAPM/BP 臨床試験参加施設〉

貝弁厚生病院外科
N T T 東海総合病院外科
刈谷総合病院外科
高浜市立病院外科
知多厚生病院外科
名古屋市立大学第一外科
名古屋市立緑市民病院外科
尾西病院外科
臨港病院外科

I. 対象と方法

1. 抗菌力

教室保存の病巣分離株のうち, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* について PAPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また, imipenem (IPM)²⁾ における MIC も同時に測定し, 比較検討した。測定方法は Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり, 最終接種菌量は 10⁵ 個/ml である。

2. 胆汁および膿汁中移行

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

胆嚢胆管結石術後の1例においてPAPMの胆汁中移行を、胆嚢癌に合併した肝膿瘍1例において胆汁中移行を、いずれも経時的に検討した。投与方法は2例ともに、0.5g/0.5gのPAPM/BPを生理食塩水100mlに溶解し30分で点滴静注した。採取した検体はすべて等量の1M 3-(N-morpholino)-propanesulfonic acid (MOPS) 液を直ちに添加、混和後、 -25°C 以下にて凍結保存し、*Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌とする微生物学的定量法にて測定した。

3. 臨床的検討

1988年5月より1989年7月までに教室および関連8施設で治験参加の同意を得られた外科的感染症患者50症例に本剤を使用し、その臨床および細菌学的効果と安全性を検討した。なお、試験に先立ち患者に β -lactam系薬剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。50例のうち1例は術後縫合不全による汎発性腹膜炎の重篤な病態により、また1例は他剤併用により除外例と判定したため、臨床および細菌学的効果の解析対象例は48例である。その内訳は男性33例、女性15例で、年齢は14歳から83歳まで、平均50.5歳であった (Table 2)。投与方法は本剤0.25g/0.25g、0.5g/0.5gあるいは1.0g/1.0gを生理食塩水100mlに溶解し、30分から60分かけて点滴静注した。1回0.5g/0.5g 1日2回投与が43例、1回0.25g/0.25g 1日2回投与と1回0.5g/0.5g 1日3回投与が各1例、投与量変更が3例で、総投与量は3.5g/3.5gから18g/18gまで、平均8.5g/8.5gであった。疾患別に見た症例の内訳は汎発性穿孔性腹膜炎15例、虫垂炎に伴う限局性腹膜炎5例、術後腹腔内感染10例、術後創感染8例、肛門周囲膿瘍5例、肝膿瘍、腹壁膿瘍、口腔内膿瘍、蜂巣炎、膿皮症が各1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準に従って行った。すなわち、著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で症状になんらかの改善がみられたものとし、無効とは7日間以上の投与にても症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ起炎菌を推定し、その消長により消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 9株を含む *S. aureus* 22株に対する本剤の抗菌力は $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ から $50\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。ピークは $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ で、 MIC_{50} は $0.2\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $25\mu\text{g/ml}$ であった。MRSAの9株に限ると MIC_{50} は $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $50\mu\text{g/ml}$ で耐性傾向を示した。IPMとの比較ではほぼ同等の抗菌力であるが、MRSAに対してはIPMの方がわずかに優れていた。

E. coli 21株に対してはPAPMは良好な抗菌力を示し、全株が $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、 MIC_{50} 、 MIC_{90} 、ピークともに $0.10\mu\text{g/ml}$ であった。IPMも同等の抗菌力であった。

K. pneumoniae 19株に対してもPAPMの抗菌力は極めて優れており、全株が $0.10\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した。IPMも同等の抗菌力であった。

P. aeruginosa 20株に対するPAPMの抗菌力は $0.78\mu\text{g/ml}$ から $50\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、 MIC_{50} は $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $25\mu\text{g/ml}$ で、ピークは $6.25\mu\text{g/ml}$

Table 1. Antibacterial activity of panipenem and imipenem

| Isolates (no. of strains) | Drug | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | |
|--|-----------|--------------------------|------|------|------------|
| | | range | 50% | 90% | peak value |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (22) | panipenem | $\leq 0.05 \sim 50$ | 0.20 | 25 | 0.05 |
| | imipenem | $\leq 0.05 \sim 12.5$ | 0.20 | 12.5 | 0.05 |
| Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (9) | panipenem | 0.10 \sim 50 | 12.5 | 50 | 25 |
| | imipenem | 0.10 \sim 12.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 |
| <i>Escherichia coli</i> (21) | panipenem | 0.10 \sim 0.39 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| | imipenem | $\leq 0.05 \sim 0.39$ | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (19) | panipenem | $\leq 0.05 \sim 0.10$ | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| | imipenem | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20) | panipenem | 0.78 \sim 50 | 12.5 | 25 | 6.25, 25 |
| | imipenem | 0.78 \sim 25 | 3.13 | 25 | 0.78, 25 |

Table 2. Distribution of age and sex

| Age | Male | Female | Total |
|---------|------|--------|-------|
| 10~19 | 2 | 0 | 2 |
| 20~29 | 4 | 2 | 6 |
| 30~39 | 7 | 1 | 8 |
| 40~49 | 6 | 1 | 7 |
| 50~59 | 3 | 4 | 7 |
| 60~69 | 6 | 3 | 9 |
| 70~79 | 4 | 3 | 7 |
| 80~89 | 1 | 1 | 2 |
| Total | 33 | 15 | 48 |
| Average | 47.4 | 57.3 | 50.5 |

と25 $\mu\text{g/ml}$ であった。IPMはPAPMよりもやや優れた抗菌力を示した。

2. 胆汁および膿汁中移行

56歳男性、胆嚢胆管結石術後で軽度の肝機能障害を伴う1例において胆汁中移行を検討した (Fig. 1)。本剤点滴静注後の血漿中濃度は投与開始30分後が34.57 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後18.51 $\mu\text{g/ml}$ で以後漸減し、6時間後で0.80 $\mu\text{g/ml}$ と推移したのに対し、胆汁中濃度は1時間後で4.54 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、以後は漸減して6時間後には0.29 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6時間までの尿中累積回収率は24.5%であった。膿汁中移行は胆嚢癌に合併した肝膿瘍に対し経皮経肝膿汁ドレナージを施行した71歳の女性で検討した (Fig. 2)。本剤投与開始後2時間後で3.65 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後でピークに達し20.98 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後には18.38 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

3. 臨床使用成績 (Table 3)

解析対象となった48例の臨床効果は著効16例、有効22例、やや有効9例、無効1例で、有効率は79.2%であった。これらを疾患別に見ると、腹膜炎や肛門周囲膿瘍などでは良好な結果が得られたが、術後感染ではやや不良で、特に腹腔内膿瘍では10例中5例50%の有効率であった (Table 4)。一方、本剤の投与前後で細菌の検索がなされた40例において分離菌別に臨床効果を比較すると、単独菌感染例では13例中12例 (92.3%) が有効以上であったのに対し、複数菌感染例では27例中19例 (70.4%) とやや低い結果であり、特に3菌種以上の分離例で不良であった。術後腹腔内感染においても単独菌分離例はすべて有効以上、複数菌分離例ではすべてやや有効以下の結果であった (Table 5)。同様に分離菌別の細菌学的効果を見ると、単独菌感染で

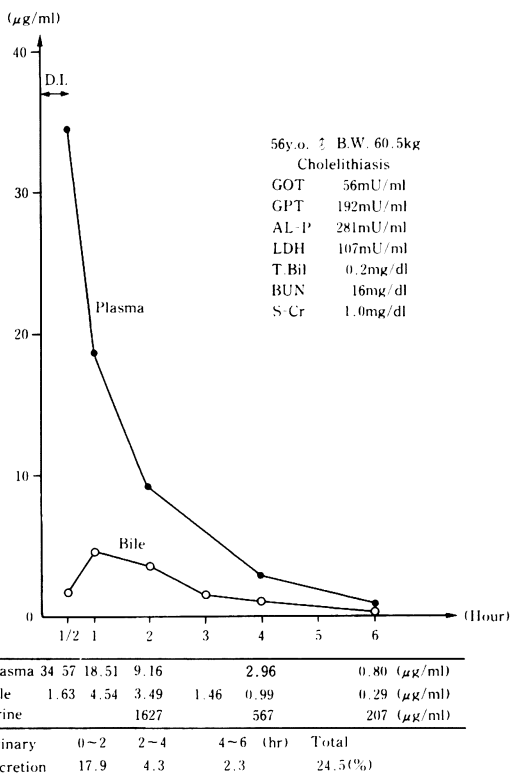


Fig. 1. Plasma and bile levels of panipenem (Panipenem/betamipron 0.5g/0.5g drip infusion 30 minutes)

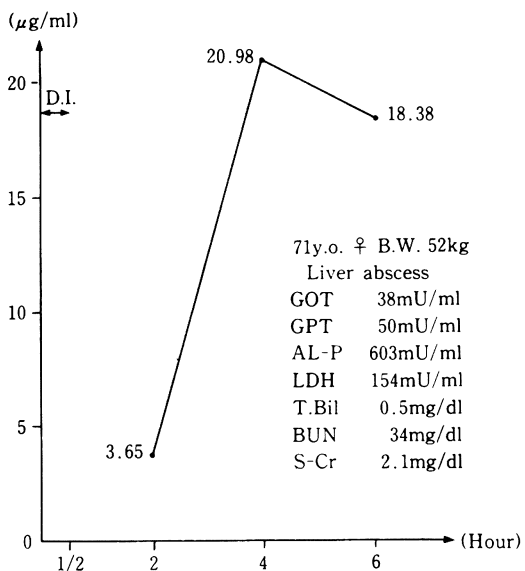


Fig. 2. Pus levels of panipenem (Panipenem/betamipron 0.5g/0.5g drip infusion 30 minutes)

Table 3-1. Clinical results of panipenem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g x times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before→After) | MIC (μg/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|--|------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|---|--|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 1 | 37 F | Panperitonitis | Cancer of sigmoid colon | 0.5/0.5×2 | 11 | 10.5/10.5 | <i>Enterococcus faecium</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Candida albicans</i> ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Lactobacillus</i> spp. | 12.5 0.39 0.39 0.39 0.20 0.39 1.56 | Fair | Partially eradicated | None | None |
| 2 | 59 F | Peritonitis (Gangrenous cholecystitis) | None | 0.5/0.5×2 | 14 | 14/14 | (-) | | Good | Unknown | None | None |
| 3 | 76 M | Perforative peritonitis (Gastric cancer) | Gastric cancer Granulocytopenia | 0.5/0.5×3 | 8 | 11/11 | <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ (-) | | Good | Eradicated | None | None |
| 4 | 33 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 10 | 10/10 | <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓ (-) | 0.20 0.20 | Good | Eradicated | None | None |
| 5 | 76 F | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 7 | 6.5/6.5 | <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-) | 1.56 | Good | Eradicated | None | None |
| 6 | 66 M | Perforative peritonitis | Cancer of sigmoid colon | 0.5/0.5×2 | 6 | 6/6 | <i>Streptococcus</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Clostridium perfringens</i> ↓ (-) | < 0.006 0.20 0.10 | Good | Eradicated | None | None |
| 7 | 22 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 5 | 4/4 | <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.05 | Good | Eradicated | drug fever | None |
| 8 | 58 F | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 10 | 10/10 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacillus</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.10 0.20 < 0.006 0.025 | Excellent | Eradicated | None | None |

Table 3-2. Clinical results of pampinem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g x times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before→After) | MIC (μ g/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|--|--------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|--|---|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 9 | 65 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 10 | 10/10 | <i>Escherichia coli</i> <i>Bacillus</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium bifermentans</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> | 0.20 0.012 0.025 0.39 0.012 0.39 0.20 | Fair | Partially eradicated | None | None |
| 10 | 47 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 0.5/0.5×3 0.5/0.5×2 | 1 4 3 | 10/10 | <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.20 0.05 | Excellent | Eradicated | None | None |
| 11 | 14 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 9 | 8.5/8.5 | <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus milleri</i> ↓ (-) | 0.20 0.025 | Excellent | Eradicated | None | Eos. ↑ |
| 12 | 49 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×3 0.5/0.5×2 | 1 5 | 6.5/6.5 | (-) | | Excellent | Unknown | None | None |
| 13 | 68 F | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 7 | 7/7 | (-) | | Excellent | Unknown | None | None |
| 14 | 19 M | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 9 | 8.5/8.5 | <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.10 1.56 0.025 0.39 | Excellent | Eradicated | None | None |
| 15 | 51 F | Perforative peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 9 | 9/9 | <i>Escherichia coli</i> ↓ (-) | | Excellent | Eradicated | None | None |
| 16 | 20 F | Localized peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5×2 | 8 | 7/7 | <i>Staphylococcus colnii</i> ↓ (-) | 0.025 | Excellent | Eradicated | None | None |

Table 3-3. Clinical results of panipenem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g × times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before → After) | MIC (μg/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|--|--------------------|------------------------|----------------|----------------|--|--------------------------------|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 17 | 36 M | Localized peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5 × 2 | 8 | 7.5/7.5 | (-) | | Good | Unknown | None | GOT ↑ GPT ↑ |
| 18 | 22 M | Localized peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5 × 2 | 7 | 6.5/6.5 | <i>Escherichia coli</i> ↓ (-) | 0.20 | Excellent | Eradicated | None | γ-GTP ↑ |
| 19 | 25 M | Localized peritonitis (Appendicitis) | None | 0.5/0.5 × 2 | 8 | 7.5/7.5 | <i>Enterococcus avium</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.05 1.56 0.78 | Excellent | Eradicated | None | None |
| 20 | 43 M | Periappendicial abscess Localized peritonitis | None | 0.5/0.5 × 2 | 8 | 8/8 | <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> | 0.20 0.05 | Poor | Unknown | None | None |
| 21 | 53 F | Postoperative intraabdominal infection | Gallbladder cancer | 0.5/0.5 × 2 | 7 | 6.5/6.5 | <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | 0.39 50 0.10 50 | Fair | Unchanged | None | None |
| 22 | 62 M | Postoperative dead space infection | Rectal cancer | 0.5/0.5 × 2 | 7 | 7/7 | <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Candida</i> spp. ↓ <i>Bacteroides ovatus</i> | 3.13 100 12.5 | Fair | Replaced | None | None |
| 23 | 78 M | Postoperative intraabdominal abscess | Gastric cancer | 0.5/0.5 × 2 | 7 | 7/7 | <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> | <0.006 0.78 3.13 1.56 | Good | Replaced | None | None |
| 24 | 65 F | Postoperative intraabdominal infection | Bile duct cancer | 0.5/0.5 × 2 | 8 | 8/8 | <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-) | 0.025 | Excellent | Eradicated | None | None |

Table 3-4. Clinical results of panipenem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g x times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before→After) | MIC (μg/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|---|---------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|--|---|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 25 | 77 F | Postoperative intraabdominal abscess | Gastric cancer | 0.5/0.5×2 | 11 | 10/10 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter diversus</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ <i>Citrobacter diversus</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 3.13 0.10 3.13 0.20 3.13 | Fair | Partially eradicated | None | None |
| 26 | 57 M | Postoperative wound infection Postoperative intraabdominal abscess | Pancreatic cancer | 0.5/0.5×2 | 11 | 10.5/ 10.5 | <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> | 1.56 0.10 3.13 | Good | Unchanged | None | Eos. ↑ |
| 27 | 63 F | Postoperative subphrenic abscess (Sutural insufficiency) | Liver cirrhosis Esophageal varices | 0.5/0.5×2 | 14 | 14/14 | <i>Enterococcus avium</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Bifidobacterium dentium</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Enterococcus avium</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> | 3.13 0.20 0.025 0.20 0.006 0.39 >100 100 0.20 | Fair | Replaced | None | None |
| 28 | 69 M | Postoperative intraabdominal abscess | Cancer of colon liver metastasis | 0.5/0.5×2 | 7 | 7/7 | Not done | | Good | Unknown | None | Eos. ↑ |
| 29 | 70 M | Postoperative intraabdominal abscess | Gastric cancer postoperation | 0.5/0.5×2 | 10 | 9.5/9.5 | Not done | | Fair | Unknown | None | None |
| 30 | 53 M | Postoperative intrapelvic abscess | Rheumatoid arthritis Rectal cancer | 0.5/0.5×2 | 4 | 4/4 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Candida albicans</i> ↓ <i>Bacillus</i> spp. | 0.20 <0.006 | Good | Replaced | None | None |
| 31 | 41 M | Postoperative wound infection | Diabetes mellitus | 0.5/0.5×2 | 10 | 10/10 | <i>Escherichia coli</i> Unnamed IV-c2 <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> | 0.10 0.20 0.024 0.10 | Fair | Partially eradicated | None | None |

Table 3-5. Clinical results of panipnem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g x times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before→After) | MIC (μg/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|-------------------------------|--|------------------------|----------------|----------------|---|--|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 32 | 64 M | Postoperative wound infection | Rectal cancer | 0.25/ 0.25×2 | 8 | 3.5/3.5 | <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides bivius</i> <i>Peptostreptococcus asacharolyticus</i> ↓ (-) | 0.05 3.13 0.20 <0.006 | Good | Eradicated | None | None |
| 33 | 49 F | Postoperative wound infection | Small intestinal perforation | 0.5/0.5×2 | 7 | 7/7 | <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus milleri</i> ↓ (-) | 0.05 0.05 | Excellent | Eradicated | None | None |
| 34 | 80 M | Postoperative wound infection | Rectal cancer Intestinal fistula Cholelithiasis | 0.5/0.5×2 | 8 | 8/8 | <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus avium</i> ↓ (-) | 0.39 1.56 100 | Good | Eradicated | None | None |
| 35 | 37 M | Postoperative wound infection | Perforative peritonitis | 0.5/0.5×2 | 5 | 5/5 | <i>Streptococcus milleri</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ <i>Streptococcus intermedius</i> | <0.006 0.78 | Good | Replaced | None | None |
| 36 | 74 M | Postoperative wound infection | Adrenocortical insufficiency Pulmonary tuberculosis Gastric cancer | 0.5/0.5×2 | 5 | 5/5 | <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> | 0.20 | Fair | Unchanged | None | None |
| 37 | 60 M | Postoperative wound infection | Sigmoid perforation | 0.5/0.5×2 | 17 | 17/17 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 12.5 12.5 | Good | Unchanged | None | None |
| 38 | 29 F | Postoperative wound infection | None | 0.5/0.5×2 | 6 | 5.5/5.5 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Propionibacterium</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0.20 0.20 0.025 0.025 <0.006 0.10 | Excellent | Partially eradicated | None | γ-GTP ↑ LAP ↑ |

Table 3-6. Clinical results of panipenem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g x times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before→After) | MIC (μ g/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|---------------------------|--|------------------------|----------------|----------------|--|--|-----------------|------------------------|-------------|-------------------------|
| 39 | 39 M | Periproctal abscess | None | 0.5/0.5×2 | 8 | 7/7 | <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Bacteroides distasonis</i> <i>Candida glabrata</i> | 0.10 <0.006 0.20 0.20 | Excellent | Replaced | None | GPT ↑ |
| 40 | 24 M | Periproctal abscess | None | 0.5/0.5×2 | 7 | 7/7 | <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-) | 0.10 1.56 | Excellent | Eradicated | None | None |
| 41 | 51 M | Periproctal abscess | None | 0.5/0.5×2 | 8 | 7.5/7.5 | <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-) | 0.10 0.05 | Good | Eradicated | None | BUN ↑ S-Creatinine ↑ |
| 42 | 38 M | Periproctal abscess | None | 0.5/0.5×2 | 9 | 9/9 | <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus productus</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Bacteroides uniformis</i> <i>Candida albicans</i> | 0.20 0.025 0.012 <0.006 0.78 0.39 0.20 0.20 | Excellent | Replaced | None | Eos. ↑ |
| 43 | 41 M | Periproctal abscess | None | 0.5/0.5×2 | 10 | 9.5/9.5 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ (-) | 0.05 | Good | Eradicated | None | GPT ↑ |
| 44 | 71 F | Liver abscess | Gallbladder cancer Cholelithiasis Diabetes mellitus Chronic nephropathy | 0.5/0.5×2 | 8 | 7/7 | <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3.13 0.20 1.56 0.39 | Good | Partially eradicated | None | None |
| 45 | 83 F | Abscess of abdominal wall | Invasion of cancer of transverse colon to abdominal wall Heterochronous multiple cancer | 0.5/0.5×2 | 7 | 7/7 | <i>Enterococcus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Candida</i> spp. ↓ <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Candida albicans</i> | >100 3.13 0.39 0.39 0.10 | Good | Replaced | None | None |

Table 3-7. Clinical results of panipenem/betamipron

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g × times) | Duration (day) | Total dose (g) | Isolated organism (Before-After) | MIC (μg/ml) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | Laboratory findings |
|----------|---------|---|--------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|--|--|-----------------|------------------------|-------------|---------------------|
| 46 | 46 M | Phlegmon (r-inguinal region) | Diabetes mellitus | 0.5/0.5×2 | 14 | 13/13 | (-) | | Good | Unknown | None | None |
| 47 | 31 M | Pyoderma | None | 1.0/1.0×2 0.5/0.5×2 | 7 5 | 18/18 | <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus morbillorum</i> ↓ (-) | 1.56 0.39 0.78 | Good | Eradicated | None | Eos ↑ |
| 48 | 31 M | Abscess of oral cavity | None | 0.5/0.5×2 | 10 | 10/10 | (-) | | Good | Unknown | None | Eos ↑ |
| 49 | 63 M | Postoperative peritonitis (sutural insufficiency) | Gastric cancer | 0.5/0.5×2 | 9 | 8/8 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Evbacterium limosum</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida</i> spp. | 0.20 0.20 6.25 0.78 0.10 0.20 | Unevaluable | Unevaluable | None | None |
| 50 | 77 M | Phlegmon (Upper limb) | None | 0.5/0.5×2 0.5/0.5×3 0.5/0.5×2 | 1 7 4 | 15.5/ 15.5 | <i>Streptococcus agalactiae</i> | <0.006 | Unevaluable | Unevaluable | None | None |

Table 4. Clinical effect of panipenem/betamipron classified by infections

| | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|---------------------------------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Perforative peritonitis | 7 | 6 | 2 | | 13/15 (86.7) |
| Localized peritonitis (appendicitis) | 3 | 1 | | 1 | 4/5 |
| Postoperative intra abdominal abscess | 1 | 4 | 5 | | 5/10 (50.0) |
| Wound infection | 2 | 4 | 2 | | 6/8 |
| Periproctal abscess | 3 | 2 | | | 5/5 |
| Liver abscess | | 1 | | | 1/1 |
| Abscess of abdominal wall | | 1 | | | 1/1 |
| Phlegmon | | 1 | | | 1/1 |
| Pyoderma | | 1 | | | 1/1 |
| Abscess of oral cavity | | 1 | | | 1/1 |
| Total | 16 | 22 | 9 | 1 | 38/48 (79.2) |

Table 5. Clinical efficacy of panipenem/betamipron classified by isolates

| Isolates | | | Excellent | Good | Fair | Poor | Total | Efficacy rate (%) | |
|------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------|------|------|-------|-------------------|--|
| Single infection | Aerobe | Gram-positive cocci | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | 1 | | 3 | |
| | | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | | 2 | | | 2 | |
| | | | <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 | | | | 1 | |
| | | | <i>Enterococcus faecalis</i> | | 2 | | | 2 | |
| | | Subtotal | 2 | 5 | 1 | 0 | 8 | 7/8 | |
| | | Gram-positive rods | <i>Corynebacterium</i> spp. | | 1 | | | 1 | |
| | Subtotal | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1/1 | |
| | Gram-negative rods | <i>Escherichia coli</i> | 2 | | | | 2 | | |
| | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | 1 | | | 1 | | |
| | | Subtotal | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3/3 | |
| | Anaerobe | <i>Bacteroides fragilis</i> | | 1 | | | 1 | | |
| | | Subtotal | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1/1 | |
| Subtotal | | | 4 | 8 | 1 | 0 | 13 | 12/13 (92.3) | |
| Mixed infection | 2 isolates | | 5 | 4 | 1 | 1 | 11 | 9/11 (81.8) | |
| | 3 isolates | | 1 | 4 | 4 | | 9 | 5/9 | |
| | ≥4 isolates | | 4 | 1 | 2 | | 7 | 5/7 | |
| | Subtotal | | 10 | 9 | 7 | 1 | 27 | 19/27 (70.4) | |
| Total | | | 14 | 17 | 8 | 1 | 40 | 31/40 (77.5) | |

Table 6. Bacteriological efficacy of panipenem/betamipron classified by isolates

| Isolates | | Eradicated | Replaced | Partially eradicated | Decreased | Unchanged | Unknown | Total | Efficacy rate (%) | |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------|-----------|---------|-------|-------------------|-------------|
| Single infection | Aerobe | Gram-positive cocci | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | | | 1 | 3 | |
| | | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 1 | | | | 2 | |
| | | | <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 | | | | | 1 | |
| | | | <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | | | | 1 | 2 | |
| | | Subtotal | 4 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 8 | 6/8 (75.0) |
| | Gram-positive rods | <i>Corynebacterium</i> spp. | 1 | | | | | | 1 | |
| | | Subtotal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1/1 |
| | Gram-negative rods | <i>Escherichia coli</i> | 2 | | | | | | 2 | |
| | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | | | 1 | | 1 | |
| | | Subtotal | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 2/3 |
| Anaerobe | <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | | | | | | 1 | | |
| | Subtotal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1/1 | |
| Subtotal | | 8 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 13 | 10/13(76.9) | |
| Mixed infection | 2 isolates | | 6 | 2 | 1 | | 1 | 1 | 11 | 8/10(80.0) |
| | 3 isolates | | 4 | 2 | 3 | | | | 9 | 6/9 |
| | ≥4 isolates | | 3 | 2 | 2 | | | | 7 | 5/7 |
| | Subtotal | | 13 | 6 | 6 | 0 | 1 | 1 | 27 | 19/26(73.1) |
| Total | | 21 | 8 | 6 | 0 | 4 | 1 | 40 | 29/39(74.4) | |

は76.9% (10例/13例)の消失率に対し、複数菌感染では73.1% (19例/26例)と、臨床効果ほどには両者の差は認められなかった。全体では消失21例、菌交代8例、部分消失6例、不変4例で消失率は74.4%であった (Table 6)。また菌株単位で菌の消失率を見ると、好気性菌ではグラム陽性球菌が81.3% (26株/32株)、グラム陰性桿菌が76.9% (20株/26株)、嫌気性菌が96.6% (28株/29株)で、全体では91株中消失78株、存続13株で消失率は85.7%であった (Table 7)。

本剤の投与に際しての自覚的副作用は1例に発熱を認めた。この症例は22歳の男性で、虫垂穿孔性腹膜炎に対し虫垂切除と腹腔ドレナージ術を施行し、本剤の投与を開始したところ、腹部所見や白血球数は改善したが発熱が遷延し投与開始2日後には40.2℃に達した。本剤の投与を4日間にて中止したところ翌日には解熱した。本剤との因果関係を明らかにする目的で投与中止の1週間後に施行したPAPM/BPの合剤を刺激因子とするリンパ球刺激試験では陽性の結果が得ら

れた。さらに17日後に施行したPAPMとBPの各単剤を刺激因子とした同試験では共に陰性であったが、本症例の臨床経過を含めて総合的に判断すると、この発熱は本剤の投与と強い関連性があるものと考えられた。

臨床検査値の異常は50例中12例 (24.0%)に認められた (Table 8)。その内訳は好酸球増多が6例、トランスアミナーゼの上昇を主とする肝機能異常が5例、血清BUNとクレアチニンの上昇が1例である。異常値の発現と本剤の投与との因果関係についての主治医判定では、好酸球増多の2例が“たぶん関係あり”で、残る10例では“関係あるかもしれない”であった。いずれの症例においても異常の程度は軽度であり、臨床的に問題となることはなかった。また8例では追跡調査にて検査値の正常化が確認されている。

III. 考 察

外科的感染症において分離頻度の高い *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対する本剤の抗

Table 7. Bacteriological response against panipenem/betamipron

| | | Isolates | Eradicated | Persisted | Total | Eradication rate (%) |
|-------------------------------------|---------------------|--|------------|-----------|-------|----------------------|
| Aerobe | Gram-positive cocci | <i>Staphylococcus aureus</i> | 3 | 2 | 5 | |
| | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 5 | 1 | 6 | |
| | | <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Streptococcus milleri</i> | 3 | | 3 | |
| | | <i>Streptococcus intermedius</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Streptococcus</i> spp. | 2 | | 2 | |
| | | <i>Enterococcus faecalis</i> | 6 | 2 | 8 | |
| | | <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Enterococcus avium</i> | 2 | 1 | 3 | |
| | | <i>Enterococcus</i> spp. | 2 | | 2 | |
| | | Subtotal | 26 | 6 | 32 | 81.3% |
| | Gram-positive rods | <i>Bacillus</i> spp. | 2 | | 2 | |
| | | <i>Corynebacterium</i> spp. | 2 | | 2 | |
| | | Subtotal | 4 | 0 | 4 | |
| | Gram-negative rods | <i>Citrobacter diversus</i> | | 1 | 1 | |
| | | <i>Citrobacter freundii</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Enterobacter agglomerans</i> | | 1 | 1 | |
| | | <i>Escherichia coli</i> | 12 | 2 | 14 | |
| | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | | 2 | |
| | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 1 | 3 | |
| | | <i>Pseudomonas</i> spp. | 1 | | 1 | |
| | | <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | | 1 | 1 | |
| | | Unnamed IV-c2 | 1 | | 1 | |
| | | Subtotal | 20 | 6 | 26 | 76.9% |
| | Anaerobe | <i>Gamella morbillorum</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> | 2 | | 2 | |
| | | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 1 | | 1 | |
| | | <i>Peptostreptococcus micros</i> | 1 | | 1 | |
| <i>Peptostreptococcus productus</i> | | 1 | | 1 | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | | 1 | | 1 | | |
| <i>Clostridium perfringens</i> | | 2 | | 2 | | |
| <i>Clostridium bifermentans</i> | | 1 | | 1 | | |
| <i>Propionibacterium</i> spp. | | 1 | | 1 | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | | 7 | 1 | 8 | | |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | | 5 | | 5 | | |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | | 1 | | 1 | | |
| <i>Bacteroides bivius</i> | | 1 | | 1 | | |
| <i>Bacteroides</i> spp. | | 1 | | 1 | | |
| <i>Eubacterium</i> spp. | | 1 | | 1 | | |
| <i>Bifidobacterium dentium</i> | | 1 | | 1 | | |
| | | Subtotal | 28 | 1 | 29 | 96.6% |
| | Total | 78 | 13 | 91 | 85.7% | |
| | <i>Candida</i> | 3 | 1 | 4 | | |

Table 8. Abnormal laboratory findings

| Case No. | Examination | Before | During | After | Follow |
|----------|----------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
| 39 | GPT | 18 | | 46 * | |
| 43 | GPT | 25 | | 61 * | 34 |
| 17 | GOT GPT | 16 11 | 31 37 | 53 * 67 * | |
| 18 | γ -GTP | 24 | 110* | 68 * | |
| 38 | γ -GTP LAP | 41 69 | 78* 106* | 88 * 113 * | 21 64 |
| 41 | BUN S-Cre | 14.4 0.9 | | 21.4* 1.2* | 28.1* 1.2* |
| 11 | Eos. | 0 | 0 | 12 * | 6 |
| 26 | Eos. | 4 | | 14 * | 2 |
| 28 | Eos. | 2 | | 12 * | 4 |
| 42 | Eos. | 1 | 8* | | 5 |
| 47 | Eos. | 1 | 12* | | 1 |
| 48 | Eos. | 2 | 10* | 7 * | 11 * |

Total 12 cases (24.0%)

* : Abnormal finding

菌力を、教室保存の臨床分離株で測定した結果は、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては IPM と同様に極めて良好な抗菌力を示した。*S. aureus* においては MRSA に対して IPM よりやや劣り耐性傾向を示すが、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の本剤に対する感受性は良好であった。*P. aeruginosa* に対する抗菌力では本剤は IPM よりやや劣っていた。また、臨床的検討において、本剤に対する感受性の測定された分離菌 92 株のうち 85 株 (92.4%) が $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、菌株単位での消失率も 85.7% に達している。これらの結果は本剤の優れた抗菌力を示すものと考えられる。

一方、本剤の胆汁中移行は投与開始後 1 時間で $4.54\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、これは血中濃度に比して低い値ではあるが、同じカルバペネム系の IPM と同程度の移行と考えられる。肝膿瘍の 1 例を対象として測定した胆汁中への移行では、2 時間後にピークの $20.98\mu\text{g/ml}$ に達しており、良好な移行が示された。前述した優れた抗菌力を考慮すれば、本剤は肝膿瘍を含めた胆

道感染に対しても良好な適応を持つものと推察される。

臨床使用成績では有効率が約 80% で比較的良好な成績を示した。しかし、術後腹腔内感染 10 例の有効率は 50% であった。術後腹腔内感染では縫合不全の有無やドレナージの良否、あるいは手術侵襲の程度等が抗菌薬以上にその発症に影響を及ぼすことが多い。そこでこれらの 10 例を除いて有効率を算出すると 38 例中 33 例 (86.8%) とさらに良好な値になる。また臨床効果は単独菌感染に比べ混合感染、特に 3 菌種以上の混合感染例で不良となる傾向が見られた。自覚的副作用では 1 例に発熱を認めたが投与中止にて消滅した。また、臨床検査値の異常変動は 12 例 (24%) と全国集計の 12.7% に比し高率であったが、その変動はいずれも軽度であり、かつ投与終了後まで問題を残す症例はなかったことから、安全性についても一応評価できるものと考えられる。

以上より、本剤は外科的感染症に対し有用な薬剤の 1 つになるものと推察された。

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) 由良二郎, 他 (7施設): 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 969~981, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PANIPENEM/BETAMIPRON IN SURGERY

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno, and Keiji Mashita
 First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
 1, Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Fundamental and clinical studies of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a newly-developed carbapenem antibiotic for parenteral use, were carried out in surgical field, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical lesions were respectively measured to be 0.2/25, 0.1/0.1, 0.1/0.1 and 12.5/25, disclosing highly sufficient antibacterial activities against *E. coli* and *K. pneumoniae* as strong as those of imipenem(IPM). However, IPM had slightly superior antibacterial activities against *S. aureus* and *P. aeruginosa* to those of PAPM.

2) Transport into bile and pus: The transport of this drug into bile reached its maximum, 4.54 $\mu\text{g/ml}$, at 1 hour after the intravenous drip infusion at 0.5g/0.5g. This maximum value was lower than the blood concentration. The transport into pus of hepatic abscess reached its maximum, 20.98 $\mu\text{g/ml}$, at 2 hours after the intravenous drip infusion of this drug at 0.5g/0.5g.

3) Results of clinical use: When PAPM/BP was administered to 48 patients with surgical infection. Clinical response was excellent in 16, good in 22, fair in 9 and poor in 1, resulting in a 79.2% efficacy rate. The bacteriological efficacy was respectively evaluated to be eradicated in 21, replaced in 8, partially eradicated in 6, and unchanged in 4 cases, showing a 74.4% eradication rate. Fever occurred in 1 patient as a side effect but was diminished with cessation of the treatment. Abnormal changes in laboratory findings were observed in 12 patients, but were mild and transient.