

Panipenem/betamipron の胆汁・胆嚢壁移行および 外科領域感染症に対する臨床使用経験

森本 健・木下博明・中谷守一
大阪市立大学医学部第二外科*

上田隆美
服部中央病院外科

酒井克治
田辺中央病院

平田早苗・村松秀樹・水上健治
大阪市立城北市民病院外科

藤本幹夫・大野耕一
市立藤井寺市民病院外科

森本 譲・大森国雄
東住吉森本病院外科

外科的感染症28例に panipenem/betamipron (PAPM/BP) を使用するとともに percutaneous transhepatic cholangio-drainage (PTCD) 中の3例と胆嚢摘出例の2例について本剤の胆汁移行を検索し、以下の結果を得た。1) PAPM/BP 0.5g (panipenem (PAPM) 0.5g 含有) 投与時の PAPM の血漿中濃度は点滴終了時22.7~35.1 μ g/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、点滴開始後8時間では0.22~0.29 μ g/mlとなった。胆汁移行は点滴開始後、1~4時間で3.77~8.23 μ g/mlのピークレベルに達し、以後漸減し、6~8時間では0.16~0.74 μ g/mlとなった。2) 胆嚢内胆汁では1.20 μ g/mlと測定限界以下、総胆管胆汁では5.24 μ g/mlと3.28 μ g/ml、胆嚢壁では16.0 μ g/mlと12.5 μ g/mlの結果であった。3) 臨床効果判定の行われた26例では著効14例、有効10例、やや有効1例、無効1例、有効率92%であった。4) 各症例ごとに判定された細菌学的効果は14例全例では消失9例、減少1例、菌交代2例、不変2例、消失率79%、分離菌ごとに判定の行われた22株で消失19株、不変3株、消失率86%であった。5) MICは21株について検討され、12.5 μ g/ml以上の有効性の期待できない株は *Staphylococcus aureus* 3株と *Enterococcus faecium* 1株であった。6) 副作用としては本剤によると確定できる異常変動はなかったが、胃癌肝転移1例での赤血球数の減少、Hbの低下、3症例で transaminase の上昇を認めた

Key words : Panipenem/betamipron, Carbapenems, 外科領域感染症, 胆汁移行, 胆嚢壁移行

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剤 panipenem (PAPM) と有機イオン輸送抑制剤である N-benzoyl- β -alanine (betamipron (BP)) を重量比で1:1に配合した注射用抗生物質である。PAPMは imipenem 同様 β -lactamase に安定で methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* をはじめとするグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌に強力な抗菌活性を示す。ウサギにおいて cephaloridine (CER) より

は低いものの腎障害をみとめることより、BPが添加されている。我々は本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに動物実験では十分に検索がなされていなかった胆汁・胆嚢壁移行をヒトについて検討し、胆道感染症をはじめ入院治療を要する外科的感染症に対し、有用性が期待される結果を得たのでその成績について報告する。

I. 胆汁・胆嚢壁移行に関する検討

1. 対象と方法

大阪市立大学医学部付属病院第二外科に入院した percutaneous transhepatic cholangio-drainage

*〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

(PTCD)中の男性3例を胆汁移行検討の、胆嚢摘出術の施行された症例女性2例を胆嚢壁移行検討の対象とした (Table 1)。投与方法はPAPM/BP、0.5g (PAPMを0.5g含有、以下PAPM/BP、0.5gと表示)を100mlの生理的食塩水に溶解し、30分で点滴した。胆汁移行検索例では点滴開始後、30分、1、2、4、6、8時間の間に胆汁・尿を全量回収、計量の後、1Mのmorpholino-propane sulfonate (MOPS) buffer (pH7.0)を加え2倍に希釈、同時に採血し、血漿に分離後、同様に処理しそれぞれ液体窒素中で短時間のうちに凍結、測定まで-80℃で保存した。一方、胆嚢検体は点滴開始後約1時間で胆嚢摘出操作終了時、同時に胆嚢内胆汁、総胆管胆汁、血液を採取し、測定まで-80℃で保存した。検体中のPAPMの濃度測定は*Bacillus subtilis* SANK 76959株を検定菌としたbioassay法を用い、薄層カップ法にて行った。

なお、本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、口頭ないし、書面による承諾を得、遂行された。

2. 結 果

i) 胆汁移行

今回胆汁移行の検討対象となった5例についてその背景因子をTable 1に示した。経時的胆汁移行の検討対象となった3例はいずれも閉塞性黄疸に対してPTCDによる減黄中であり、それぞれ軽度の肝機能障害を認めた。

本試験実施時、症例2ではT. Bil 8.1mg/dl, GOT 76 IU, GPT 117 IU, AL-P 19.5 KAU、症例3ではT. Bil 2.6mg/dl, AL-P 54.7 KAUなどの異常を認めた。

胆汁・尿への移行と血漿中濃度とについてはTable 2に示した。PAPMの血漿中濃度は点滴終了時22.7~35.1μg/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、点滴開始後8時間で0.22~0.29μg/mlとなった。胆汁移行は点滴開始後、1~4時間で3.77~8.23μg/mlの

ピークレベルに達し、以後漸減し、6~8時間では0.16~0.74μg/mlとなった。胆嚢摘出2例での検討では点滴開始後1時間前後で検体の採取が行いえた。胆嚢内胆汁では1.20μg/mlと測定限界以下、総胆管胆汁では5.24μg/mlと3.28μg/ml、胆嚢壁では16.0μg/mlと12.5μg/mlの結果であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1988年6月から1990年11月までに大阪市立大学医学部第2外科およびその関連施設に入院中の外科的感染症28症例を対象として、原則としてPAPM/BP、0.5gを100mlの生理食塩水に溶解し、30分で点滴する方法で1日2回から3回、3日間以上投与し、臨床的効果、細菌学的効果および安全性を検討した。対象28例（男性14例、女性14例）の年齢は21~84歳、平均60.6歳、男性平均56.4歳、女性平均64.9歳であった。

臨床効果の判定は26例で評価され、大阪市立大学第二外科の抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効：投与開始5日以内に3/3以上の炎症症状が消失した場合、有効：7日以内に3/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：10日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした (Table 3)。また、臨床効果の有意差検定にはFisherの直接確率法を用いた。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失と、投与終了時、治療開始とは異なる菌株と一部残存する菌株を認めても治療開始時の菌株の大半が消失していた場合には減少と判定した。

また、分離菌について、日本化学療法学会標準法¹⁾により本剤のMICを測定した。

臨床検査値は投与前後で検討することとしたが、投

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case No.	Sex	Age	Body weight kg	Route of bile drainage	T. Bil mg/dl	GOT(AST) IU	GPT(ALT) IU	AL-P KAU
1. MK	M	71	55	Percutaneous transhepatic cholangio-drainage	1.2	34	27	10.5
2. KS	M	48	46	Percutaneous transhepatic cholangio-drainage	8.1	76	117	19.5
3. YM	M	49	51	Percutaneous transhepatic cholangio-drainage	2.6	53	32	54.7
4. MK	F			Cholecystectomy				
5. TN	F	49	74	Cholecystectomy	0.4	14	22	6.0

Table 2. Levels($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$) of panipenem for plasma, bile, urine and surgical samples after venous drip infusion of 0.5g/0.5g as panipenem/betamipron for 30min

Case No.	Serum 0.5h Bile 0~0.5h	1h 0.5~1h	2h 1~2h	4h 2~4h	6h 4~6h	8h 6~8h	Surgical samples		
							Bile of gall bladder	Bile of common bile duct	Wall of gall bladder
1. MK									
Plasma	33.4	13.0	6.68	1.81	0.69	0.26			
Bile	Not done	1.34	5.31	3.22	0.74	0.16			
Urine	682	345	421	357	55.0	35.0			
2. KS									
Plasma	35.1	16.5	6.29	1.93	0.72	0.22			
Bile	Not done	Not done	2.39	8.23	4.02	0.74			
Urine	—	256	565	229	44.9	25.7			
3. YM									
Plasma	22.7	13.9	5.94	1.82	0.69	0.29			
Bile	Not done	0.41	3.27	3.77	1.01	0.31			
Urine	910	1,206	621	273	70.6	36.8			
4. MK									
					time(h) of sampling levels of panipenem		0.67 1.20	1.17 5.24	0.67 16.0
5. TN									
Plasma	30.3	15.8			time(h) of sampling levels of panipenem		1.0 Not done	1.0 3.28	1.0 12.5
average									
Plasma	30.4	14.8	6.3	1.9	0.7	0.26			
Bile		0.58	3.7	5.1	1.9	0.4			
Urine	796	602	536	286	57	33			
SD									
Plasma	4.7	1.4	0.30	5.4	1.4	0.03			
Bile		0.56	1.2	2.2	1.5	0.24			
Urine		428	84						

Table 3. Grading of response to therapy for surgical infection

Excellent: Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 5 days after onset of treatment
Good: Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 7 days after onset of treatment
Fair: Any one of signs or symptoms disappeared within 10 days after onset of the treatment
Poor: None of signs or symptoms disappeared or else they were aggravated after 10 days

与中であっても投与3日目以降の検査値であれば投与後に準じて評価の対象とした。

なお、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、口頭ないし、書面による承諾を得、遂行された。

2. 結 果

28例に本剤を投与し、そのうち疾患が重篤すぎるため評価に適さないと判断された1例(No. 4)と *Candida albicans* が原因と判定された1例(No. 27)を除い

た26例について臨床効果を判定した。また検査が実施し得た14例について、細菌学的効果を、また27例に臨床検査値異常の有無を、さらに28例全例について自他覚的副作用の有無をそれぞれ判定した。投与期間は4~18日、平均8.8日であった。本剤の総投与量は4.0~18.0gで平均8.8gであった。

1) 臨床効果

臨床効果判定の行われた26例では著効14例、有効10例、やや有効1例、無効1例、有効率92%であった。疾患別の臨床効果は Table 5に示した。PTCD中の胆管炎4例では著効3例、やや有効1例、胆嚢炎1例は著効、肝膿瘍1例は有効、腹膜炎7例では著効5例、有効2例、リンパ管炎1例は有効、術後腹腔内感染8例では著効2例、有効5例、無効1例、術後縦隔炎1例は有効、術後創感染2例では著効2例、敗血症1例は著効の結果であった。

腹膜炎では7例中5例が著効で著効率は他の疾患に比して有意に高かった (p=0.0019)。

2) 分離菌別の臨床効果

分離菌別の臨床効果は Table 6に示した。単数菌感

Table 4-1. Summary of response to therapy for surgical infection

Patient No.	Age	Sex	Disease Surgery/ Underlying disease	Bacterium	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterio-logical response	Clinical efficacy	Side effect
1. IT	46	M	Cholangitis (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) Gall bladder cancer recurrence	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	3.13 0.2	0.5/0.5 ×2	6	5.5/5.5	Unknown	Excellent	—
2. MK	58	F	Cholangitis (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) Cholangioma	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	12.5	0.5/0.5 ×2	8	8.0/8.0	Persisted	Fiar	—
3. TM	71	F	Cholangitis (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) Cholangioma	not examined		0.5/0.5 ×2	7	7.0/7.0	Unknown	Excellent	—
4. TU	74	F	Cholangitis (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) Obstructive jaundice Cholangioma	<i>β-streptococcus</i> <i>Streptococcus D</i> <i>Eubacterium</i> spp.		0.5/0.5 ×2	4	4.0/4.0	Unknown	Unknown	—
5. KT	84	F	Cholangitis (percutaneous transhepatic cholangiodrainage) Stomach cancer recurrence Obstructive jaundice	not detected		0.5/0.5 ×2	9	9.0/9.0	Unknown	Excellent	RBC ↓ Hb. ↓ Ht ↓
6. TN	51	F	Cholecystitis	not examined		0.5/0.5 ×2	13	13.0/13.0	Unknown	Excellent	—
7. TK	55	M	Liver abscess Appendicectomy (postoperative)	not examined		0.5/0.5 ×2	6	6.0/6.0	Unknown	Good	—
8. YI	28	M	Peritonitis Duodenal perforation	not detected		0.5/0.5 ×2	11	11.0/11.0	Unknown	Excellent	—
9. MM	68	M	Peritonitis Duodenal perforation	not detected		0.5/0.5 ×2	8	7.5/7.5	Unknown	Excellent	GOT ↑ GPT ↑ γ-GPT ↑
10. CI	78	F	Peritonitis Pelvic region Liver cirrhosis	not examined		0.5/0.5 ×2	7	7.0/7.0	Unknown	Good	—
11. HY	30	M	Peritonitis Perforating appendicitis	not detected		0.5/0.5 ×2	5	5.0/5.0	Unknown	Excellent	—
12. YM	21	F	Peritonitis Pelvic region	not detected		0.5/0.5 ×2	10	10.0/10.0	Unknown	Excellent	—
13. NY	82	M	Peritonitis Perforating appendicitis	<i>Escherichia coli</i> ↓ (—)	0.1	0.5/0.5 ×2	7	6.5/6.5	Eradicated	Excellent	—

Table 4-2. Summary of response to therapy for surgical infection

Patient No.	Age	Sex	Disease Surgery/ Underlying disease	Bacterium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effect
14. MT	36	M	Peritonitis Perforating appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓ (—)	0.1 ≤ 0.006 0.2	0.5/0.5 $\times 2$	7	7.0/7.0	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
15. SW	73	F	Lymphangitis Arm(I)/mastectomy (postoperative)	not detected		0.5/0.5 $\times 2$	14	13.0/13.0	Unknown	Good	—
16. CS	75	M	Intraabdominal infection (postoperative) Total gastrectomy/ Stomach cancer	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	50	0.5/0.5 $\times 2$	14	13.5/13.5	Persisted	Poor	—
17. YY	61	F	Intraabdominal infection (postoperative) Total gastrectomy/ Stomach cancer	<i>Streptococcus intermedius</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓ (—)	0.025 0.2	0.5/0.5 $\times 2$ 0.5/0.5 $\times 3$	11	14.5/14.5	Eradicated	Excellent	—
18. HS	63	M	Intraabdominal infection (postoperative) Gastrectomy and Colectomy/ Stomach cancer	<i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.13	0.5/0.5 $\times 2$	10	10.0/10.0	Replaced	Good	—
19. KN	77	F	Intraabdominal infection (postoperative) Gastrectomy & Hemicolectomy(r)/Stomach cancer & Colon cancer	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (—)	25	0.5/0.5 $\times 2$	10	10.0/10.0	Eradicated	Good	—
20. HH	61	M	Intraabdominal infection (postoperative) Hemicolectomy(r)/ Colon cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.78	0.5/0.5 $\times 2$	8	7.0/7.0	Decreased	Good	—
21. YA	55	M	Intraabdominal infection (postoperative) Total gastrectomy Stomach cancer	<i>Achromobacter</i> spp. ↓ (—)	0.39	0.5/0.5 $\times 2$	7	7.0/7.0	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
22. HO	79	F	Intraabdominal infection (postoperative) Pancreatoduodenectomy Pancreas head cancer	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39 100 0.78 0.39	0.5/0.5 $\times 2$	10	10.0/10.0	Replaced	Good	TC ↓
23. YF	54	M	Intraabdominal infection (postoperative) Hepatic resection Hepatoma	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ (—)	0.78 0.39	0.5/0.5 $\times 2$	8	7.5/7.5	Eradicated	Good	—
24. TU	80	F	Mediastinitis (postoperative) Esophagectomy	(—)		0.5/0.5 $\times 2$	10	10.0/10.0	Unknown	Good	—

Table 4-3. Summary of response to therapy for surgical infection

Patient No.	Age	Sex	Disease Surgery/ Underlying disease	Bacterium	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effect
25. YT	58	F	Wound infection (postoperative) Midline incision	<i>Bacteroides fragilis</i> ↓ (-)	0.2	0.5/0.5 ×2	7	7.0/7.0	Eradicated	Excellent	—
26. SM	43	F	Wound infection (postoperative) Mastectomy (I)	<i>Achromobacter</i> spp. <i>Pseudomonas cepacia</i> ↓ (-)		0.5/0.5 ×2	5	4.5/4.5	Eradicated	Excellent	—
27. KH	72	M	Wound infection (postoperative) Chest wall	<i>Candida albicans</i>		0.5/0.5 ×2	7	7.0/7.0	Unknown	Unknown	—
28. HM	65	M	Septicemia Esophageal cancer Diabetes mellitus Intravenous hyperalimentation catheterization	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	0.05	0.5/0.5 ×2	18	18.0/18.0	Eradicated	Excellent	—

Table 5. Clinical efficacy in different infections

Disease	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Cholangitis(percutaneous transhepatic cholangio-drainage)	3	0	1	0	4
Cholecystitis	1	0	0	0	1
Liver abscess	0	1	0	0	1
Peritonitis	5*	2	0	0	7
Lymphangitis	0	1	0	0	1
Intraabdominal infection(postoperative)	2	5	0	1	8
Mediastinitis(postoperative)	0	1	0	0	1
Wound infection(postoperative)	2	0	0	0	2
Septicemia	1	0	0	0	1
Total	14(54)	10(38)	1	1	26

* p=0.0019; X_o=8.677; X_c=6.351; (%)

染9例では著効4例，有効3例，やや有効1例，無効1例であった。*Staphylococcus aureus* 4例では著効1例，有効1例，やや有効1例，無効1例，*Enterococcus faecalis* 1例は有効，*Escherichia coli* 1例は著効，*Achromobacter xylosoxidans* 1例は有効，*Achromobacter* spp. 1例は著効，*Bacteroides fragilis* 1例は著効であった。複数菌感染6例では *Streptococcus intermedius* と *Bacteroides thetaiotaomicron* とを分離した1例は著効，*Pseudomonas aeruginosa* と *Enterobacter aerogenes* とを分離した1例は有効，

Achromobacter spp.と *Pseudomonas cepacia* とを分離した1例は著効，*Citrobacter freundii* と *Klebsiella oxytoca* とを分離した1例は著効，*E. coli* と *Streptococcus* spp.と *Bacteroides thetaiotaomicron* とを分離した1例は有効，*Enterobacter cloacae* と *Enterococcus faecium* と *E. faecalis* と *B. thetaiotaomicron* とを分離した1例は有効であった。複数菌感染6例では著効3例，有効3例の成績であった。

3) 細菌学的効果

各症例ごとに判定された細菌学的効果は Table 7に

Table 6. Clinical efficacy indifferent organisms for each patient

Bacterium	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Monomicrobial infection					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	1	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	0	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1	0	0	1
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0	0	0	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	0	1
Sub-total	4	3	1	1	9
Polymicrobial infection					
<i>Streptococcus intermedius</i>	1				1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1			1
<i>Enterobacter aerogenes</i>					
<i>Achromobacter</i> spp.	1				1
<i>Pseudomonas cepacia</i>					
<i>Citrobacter freundii</i>	1				1
<i>Klebsiella oxytoca</i>					
<i>Escherichia coli</i>		1			1
<i>Streptococcus</i> spp.					
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>					
<i>Enterobacter cloacae</i>					
<i>Enterococcus faecium</i>		1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>					
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>					
Sub-total	3	3	0	0	6
Total	7	6	1	1	15

(Efficacy rate 87%)

示した。細菌学的効果判定の行われた14例全例では消失9例，減少1例，菌交代2例，不変2例，消失率71%であった。単独菌感染についてみると *S. aureus* 4例では消失2例，不変2例，*E. faecalis* 1例は菌交代，*E. coli* 1例は消失，*A. xylosoxidans* 1例は消失，*Achromobacter* spp. 1例は消失，*B. fragilis* 1例は消失であった。単独感染全体9例での成績は消失6例，菌交代1例，不変2例であった。複数菌感染についてみると *S. intermedius* と *B. thetaiotaomicron* とを分離した1例では消失，*P. aeruginosa* と *E. aerogenes* とを分離した1例では減少，*Achromobacter* spp.と *P. cepacia* とを分離した1例では消失，*E. coli* と *Streptococcus* spp.と *B. thetaiotaomicron* とを分離した1例

では消失，*E. cloacae* と *E. faecium* と *E. faecalis* と *B. thetaiotaomicron* とを分離した1例では菌交代の結果であった。複数菌感染全体5例では消失3例，減少1例，菌交代1例の成績であった。

分離菌ごとに判定された細菌学的効果は Table 8に示した。細菌学的効果判定の行われた22株で消失19株，不変3株，消失率86%であった。*S. aureus* 4株では消失2株，不変2株，*Streptococcus* spp.1株では消失，*S. intermedius* 1株では消失，*E. faecalis* 2株では消失2株，*E. faecium* 1株では消失，*E. coli* 2株では消失2株，*E. cloacae* 1株では消失，*E. aerogenes* 1株では消失，*P. aeruginosa* 1株では不変，*P. cepacia* 1株では消失，*A. xylosoxidans* 1株では消失，

Table 7. Bacteriological response by organisms in each patients

Bacterium	Bacteriological response							
	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total			
Monomicrobial infection								
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	0	2	4			
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	1	0	1			
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	0	1			
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	0	0	1			
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0	0	0	1			
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	0	1			
Sub-total	6	0	1	2	9			
Polymicrobial infection								
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1	1		1			
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1							
<i>Enterobacter aerogenes</i>								
<i>Achromobacter</i> spp.	1							
<i>Pseudomonas cepacia</i>								
<i>Escherichia coli</i>	1							
<i>Streptococcus</i> spp.								
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1							
<i>Enterobacter cloacae</i>								
<i>Enterococcus faecium</i>					1			
<i>Enterococcus faecalis</i>								
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>								
Sub-total	3	1	1	0	5			
Total	9	1	2	2	14			
				(Eradication rate 79%)				

(Eradication rate 79%)

Achromobacter spp. 2株では消失2株, *B. fragilis* 1株では消失, *B. thetaiotaomicron* 3株では消失3株の結果であった。

4) 分離菌別の MIC

本剤治療開始時の分離菌の MIC (μg/ml) について Table 9に示した。MIC の測定された21株では100μg/ml 1株, 50μg/ml 1株, 25μg/ml 1株, 12.5μg/ml 1株, 3.13μg/ml 2株, 0.78μg/ml 3株, 0.39μg/ml 3株, 0.2μg/ml 4株, 0.1μg/ml 2株, 0.05μg/ml 1株, 0.025μg/ml 1株, 0.06μg/ml 1株であった。*S. aureus* 4株では50μg/ml 1株, 25μg/ml 1株, 12.5μg/ml 1株, 0.05μg/ml 1株, *Streptococcus* spp. 1株では0.006μg/ml, *S. intermedius* 1株では0.025μg/ml, *E.*

faecalis 2株では3.13μg/ml 1株, 0.78μg/ml 1株, *E. faecium* 1株では100μg/ml, *E. coli* 2株では0.1μg/ml 2株, *C. freundii* 1株では3.13μg/ml, *K. oxytoca* 1株では0.2μg/ml, *E. cloacae* 1株では0.39μg/ml, *P. aeruginosa* 1株では0.78μg/ml, *A. xylosoxidans* 1株では0.78μg/ml, *Achromobacter* spp. 1株では0.39μg/ml, *B. fragilis* 1株では0.2μg/ml, *B. thetaiotaomicron* 3株では0.39μg/ml 1株, 0.2μg/ml 2株の結果であった。

5) 副作用および臨床検査値の異常変動

28例全例において本剤の投与による自他覚的副作用は特に認められなかった。臨床検査は投与前後で27例に実施された (Table 10)。投与後に PAPM/BP によ

Table 8. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium	Bacteriological response		
	Eradicated	Persisted	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	4
<i>Streptococcus</i> spp.	1	0	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	1
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	0	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	1
<i>Achromobacter</i> spp.	2	0	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3	0	3
Total	19(86)	3	22

(%)

Table 9. Minimum inhibitory concentration of panipenem for each organism

Bacterium	MIC(μ g/ml)												Total
	100	50	25	12.5	3.13	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05	0.025	≤ 0.006	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	4
<i>Streptococcus</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Achromobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3
Total	1	1	1	1	2	3	3	4	2	1	1	1	21

ると確定できる異常変動はなかったが、症例4の病態の進行による肝機能障害、症例5の赤血球数の減少、Hbの低下を認めた。また、症例9で100 IU未満のtransaminaseと γ -GTPの上昇、症例14で100IU未満のtransaminase上昇、症例21で100 IU未満のtransaminase上昇、症例22では10万未満の血小板減少を認めた。

III. 考 察

杉村はカルバペネム化合物においても5員環アミノ基を有するものが優れた抗菌力を示し、さらにペネムの場合と異なりそのアミンをアミジン化してもあまり抗菌力は低下させない一方、デヒドロペプチダーゼ-I

(DHP-I)に対する安定性や尿中回収率はアミジン化により改善されることより、その毒性を抑止できるものと考えられ開発が進んだと述べている²⁾。PAPM/BPはウサギにおける腎障害が発現したことより、有機イオン輸送抑制剤であるBPを併用するに至っている。

本剤の胆汁移行は必ずしも良好ではないが、現在市販されている imipenem (IPM) で報告されている胆汁移行がピークレベルで3.1~12.3 μ g/ml以下という報告³⁾⁴⁾と比べると我々の PAPM/BP についての成績は3.37~8.23 μ g/mlでほぼ同等であった。

特に胆汁中での安定性が不良であるために蓄積時間

Table 10-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

No. of patient		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eos. (%)	Plt. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (AST) (IU)	GPT (AST) (IU)	AL-P (KAU) (IU)*	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	362	11.5	35.2	58	2	11.1	15	12	7.1	12.7	0.97
	A	359	11.6	34.9	59	1	26.3	15	12	7.7	9.5	1.4
2	B	278	8.6	25.8	110	0	59.8	103	66	94.0	15	0.9
	A	331	9.7	28.9	117	3	54.9	74	62	59.3	7	0.8
3	B	334	9.8	30.7	99	2	19.6	16	9	16.9	10	0.7
	A	329	9.9	30.5	86	0	19.0	16	10	11.7	10	0.7
4	B	380	11.8	35.5	168	2	22.2	68	36	17.3	18	0.5
	A	367	11.5	34.6	238	0	35.4	496	160	32.5	57	0.8
5	B	310	9.1	29.6	114	0	22.0	84	67	55	22	0.5
	A	280	8.1	29.3	70	0	19.8	76	43	22.8	28	1.2
6	B	462	10	33.2	120	0	54.7	36	21	7.4	9	0.6
	A	420	8.9	28.9	46	2	59.3	16	27	10	12	0.9
7	B	540	16.7	47.4	114	1	20.3	43	27	8.7	12	0.8
	A	462	13.8	40.6	67	1	19.7	38	21	9.4	12	0.8
8	B	512	15.9	47.0	175	0	11.1	12	14	126*	10	1.3
	A	451	13.6	41.4	53		27.2	18	32	114*	7.8	0.8
9	B	488	14.3	43.8	184	0	20.2	17	21	104*	14	1.0
	A	362	10.8	32.9	68	3		47	53	190*	6	1.0
10	B	376	10.4	31.7	106	0	30.9	283	297	18.0	8	0.6
	A	346	9.7	29.4	77	0	27.1	266	167	15.9	16	0.7
11	B				188							
	A	528	15.5	48.3	59							
12	B	386	11.3	35.0	242	0	20.7	10	4	4.2	9	0.7
	A	397	11.5	35.0	52	4	29.2	20	13	4.4	8	0.8
13	B	483	15.2	47	130	0	18.4	10	12	6.6	22.7	1.43
	A	439	14.0	42.6	67	1	32.8	37	40	8.3	11.8	1.6
14	B	464	14.1	42.4	131			15	15	7.1	11	0.84
	A	467	13.7	41.7	92	5	34.0	42	68	6.6	9.2	1.15
15	B	329	10.3	30.1	143	1	18.6	16	9	6.0	8	0.8
	A	340	9.7	31.7	31	2	18.3	25	12	4.7	15	0.8
16	B	316	9.5	30.4	106	1.1	69.7	56	64	18.7	16	0.5
	A	292	9.1	28.5	80		14.5	29	32	15.3	20	0.5
17	B	338	8.8	27.2	91	3	51.6	101	79	63.6	9	0.8
	A	486	13.4	40.9	82	2	63.5	34	35	34.7	12	0.7
18	B	325	9.5	30.2	153	1	47.0	25	27	21.7	10	1.93
	A	307	8.8	28.7	75	1	29.0	17	10	12.4	14	1.29
19	B	393	12.5	37.1	102	1.7	26.4	24	12	10.6	13.8	0.6
	A	398	12.7	37.4	96.7	1.8	20.7	39	18	10.3	9.8	0.6

Table 10-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

No. of patient		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eos. (%)	Plt. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (AST) (IU)	GPT (ALT) (IU)	AL-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
20	A	325	10.4	32.3	83	0	29.1				7.4	0.75
	B	357	11.5	35.4	87	2	37.1	30	34	14.5	11.8	0.69
21	A	334	11.0	32	326	1	74.2	28	10	25.3	19	1.0
	B	348	11.1	33.5	88	8	83.3	68	88	22.6	16	1.2
22	A	343	10.2	31.7	74	1	31.7	25	8	11.7	12.1	
	B	297	9.2	28.5	90	1	6.4	23	9	10.1	7.3	
23	A	305	10.0	29.4	46	3	14.2	80	96	11.9	11	0.9
	B	361	11.7	34.8	35	5	14.7	134	132	12.1	11	0.9
24	A	358	11.5	33.5	150	2	48.0	30	38	19.1	11	1.0
	B	362	11.2	33.2	43	4	36.2	23	14	11.7	9	1.0
25	A	302	8.7	27.4	53	1	52.7	11	8	5.3	9.4	0.73
	B	319	9.1	29.4	65	0	39.4	15	13	5.0	8.4	0.8
26	A	344	11.2	33.1	77	2	43.1	14	4	7.4	9	0.8
	B	376	12.1	35.8	38	4	45.7					
27	A	313	10.7	33.3	44			20	17	10.0	19	
	B	349	11.9	37.6	67	1		35	22	10.9	17	1.08
28	A	302	11.0	32.3	94	1	12.4	27	35	23.6	12	0.6
	B	319	11.3	33.4	70	1	30.6	13	10	9.0	11	0.7

中の失活により見掛け上、低値のようにみえていることも否定できない。投与開始後、約1時間という胆嚢摘出時の瞬間に採取した胆汁では1時間までの蓄積胆汁中の濃度よりも高値を示していた。また、胆嚢壁の濃度はいずれも10 μ g/g以上という経時的に回収した胆汁中からは見られなかったような高値が検出されていた。今回の研究では胆嚢炎症例での検討は臨床効果著効の1例しか行い得なかったが、これら成績は本剤が胆嚢炎において十分な有効性を期待させる有力な根拠を与えている。

本剤の新薬シンポジウムにおいて報告された外科系709症例での臨床効果（有効率）は86.2%⁹⁾、内容の比較は困難で、実際の優劣を論じるには不適切ではあるものの imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) におけるそれは360例で検討され、78%であった⁶⁾。同様に分離菌別の消失率は PAPM/BP で90%、IPM/CS で65%であった。

外科領域では疾患の特殊性から特有の敗血症が治療の対象となるが、今回我々は本剤について中心静脈栄養中の1例から、カテーテル周辺の壊死を伴う重篤なブドウ球菌性の敗血症について劇的な効果を経験したが、Valle ら⁷⁾も IPM/CS で敗血症について速やかな

効果を認め、*S. aureus* を起炎菌とする場合は耐性菌は認めず、我々の症例と同様 focus をもっていたと報告している。外科領域における敗血症ではブドウ球菌性の耐性株が起炎菌となる場合は少ないようであり、特にカルバペネム系の抗生剤の適応が考慮されて良いであろう。

カルバペネム系抗生剤の開発には安全性の確保に主眼が置かれた。IPM/CS の副作用は、当時開発されていた β -ラクタムに比してその副作用発現率は4.8%で極めて高い方に属するといわれたが、痙攣や明らかな腎障害は認められなかった⁸⁾。これに対し本剤の新薬シンポジウム時に集積された1440例のうち自他覚的副作用を発現したのは48例3.3%で痙攣は認められず、臨床検査値でも腎障害の指標となる BUN 上昇7例0.6%、血清クレアチニン上昇2例0.2%、NAG 上昇5例7.0%、 β_2 -ミクログロブリン上昇1例1.6%である⁴⁾など軽微で安全性が証明されたといえる。

急性白血病患者の肺炎あるいは敗血症の治療に IPM/CS を使用して痙攣を発現したと報告されている⁸⁾。いずれも頭蓋内出血や methotrexate の髄注を行うなどの好発薬因を有していたものの β -ラクタムには潜在的な痙攣誘発作用があるともいわれ¹⁰⁾、high

risk 群についてはその使用に慎重を要するであろう。我が国では IPM/CS の安全性についてはなお盛んに議論されるが、欧米では既にその安全性に対する評価は定着したようである。

178例の小児細菌感染を対象に IPM/CS が使用されたが、副作用の発現頻度は特に他の β -ラクタムと変わらなかったと報告されている¹¹⁾。Wang らは1723例について IPM/CS を使用し、副作用の発現率は他の β -ラクタムと同等であったと報告している¹²⁾。

カルバペネム系抗生剤は抗菌域が広く、臨床使用においては元来抗菌作用を示さない菌種を耐性化傾向を示す菌種について熟知しておくことが有用である。出口らは1985年株では認められなかった IPM 耐性の緑膿菌が1988年には出現していたと報告している¹³⁾。猪狩らは1988年9月から12月の間に全国45都道府県459医療施設臨床検査部で各種検査材料から分離された各種病原菌の抗菌薬感受性を IPM を中心に検討し、*S. aureus* では70~82%、*P. aeruginosa* では90~95%の感受性を認めたと報告している¹⁴⁾¹⁵⁾。Neu らによると RS-533 (PAPM) は ceftazidime, aztreonam, cefoperazone に耐性な *E. cloacae*, *C. freundii* や *S. marcescens* に対しては抑止効果を発揮するもの、MRSA あるいは *Xanthomonas maltophilia* に対しては無効であると報告した¹⁶⁾。しかし、我々の扱った感染症の起炎菌では除去できなかったのは *S. aureus* と *P. aeruginosa* である。特に、*S. aureus* の場合 MIC についても4株中3株が12.5 μ g/ml以上を示していた。本剤の臨床的有用性は IPM/CS よりやや良好な印象を与えるものの、カルバペネム系抗生剤に対する耐性菌増加の中で本剤を如何に使っていくかはなお今後の課題であると考ええる。

また、中枢への副作用、腎毒性は IPM/CS においても開発当初には経験されていなかったが市販後広汎に使用され、報告されている。対象症例が中枢障害や腎障害を起こしている時には本剤の使用は慎重であるべきだが、感染症によって受ける損失を考慮して適応を決めるのが臨床家の務めであろう。

以上、新規半合成カルバペネム系抗生剤 PAPM/BP の臨床使用と体内動態について述べ、文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) 杉村征夫, 片岡哲夫：新 β -ラクタム抗生物質ペネム及びカルバペネムに関する研究。薬学雑誌 107

- (6): 175~191, 1987
- 3) 由良二郎, 他 (7施設)：外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787 / MK-0791) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 969~981, 1985
- 4) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節, 市川 徹, 桧山英三, 山田洋：外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK0791) の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 1021~1028, 1985
- 5) 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
- 6) 由良二郎：新薬シンポジウム (MK-0787/MK-0791) 6. 外科系。Chemotherapy 33(9): 818~819, 1985
- 7) Valle J D, Noriega A R, Sanz F, Revilla A P, and Otero J R: Efficacy and safety of imipenem/cilastatin in the empirical treatment of septicemia. Scand J Infect Dis 52 (Suppl): 20~25, 1987
- 8) 原 耕平：新薬シンポジウム (MK-0787/MK0791) 7. 副作用。Chemotherapy 33(9): 819, 1985
- 9) 藤下雅敏, 片岡隆策, 江口泰右, 宮城辰志, 小谷重光, 竹内鉄郎, 田口博國, 三好勇夫：急性白血病患者に imipenem/cilastatin (チエナム®) 投与後発生した痙攣の3例と振戦の1例。臨床血液 303: 392~395, 1989
- 10) Johnson H C and Walter A E: Intraventricular penicillin: A note of warning. JAMA 127~219, 1945
- 11) Ahonkhai V I, Cyhan G M, Wilson S E and Brown K R: Imipenem/cilastatin in pediatric patients: an overview of safety and efficacy in studies conducted in the United States. Pediatr Infect Dis 8 (aa): 740~744, 1989
- 12) Wang C, Calandra G B, Aziz M A, and Brown K R: Efficacy and safety of Imipenem/Cilastatin: A review of worldwide clinical experience. Rev Infect Dis 7 (S3): 528~536, 1985
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子：臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 IV。グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38(10): 1033~1037, 1990
- 14) Imipenem 感受性研究会 (代表世話人, 猪狩 淳)：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性 Imipenem を中心に (第1報) その1。1濃度ディスク法/3濃度ディスク法による場合。Jap J Antibiotics 43 (10): 1723~1782, 1990
- 15) Imipenem 感受性研究会 (代表世話人, 猪狩 淳)：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性 Imipenem を中心に (第1報) その2。NCCLS ディスク法 (KB法) による場合。Jap J Antibiotics 43(11): 1956~2002, 1990

- 16) Neu H C, Chin N, Saha G, and Labthavikul P :
In vitro activity against aerobic and anaerobic
gram-positive and gram-negative bacteria and

β -lactamase stability of RS-533, a novel car-
bapenem. Antimicrob Agents Chemother 30
(6) : 828~834, 1986

PANIPENEM/BETAMIPRON IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

Ken Morimoto¹⁾, Hiroaki Kinoshita¹⁾, Shuichi Nakatani¹⁾, Katsuji
Sakai²⁾, Mikio Fujimoto³⁾, Kohichi Ohno³⁾, Takami Ueda⁴⁾, Sanae
Hirata⁵⁾, Hideki Muramatsu⁵⁾, Kenji Mizugami⁵⁾, Yuzuru Morimoto⁶⁾
and Kunio Ohmori⁶⁾

¹⁾Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

²⁾Tanabe Central Hospital

³⁾Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

⁴⁾Department of Surgery, Hattori Central Hospital

⁵⁾Department of Surgery, Osaka City Shirokita Municipal Hospital

⁶⁾Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

We gave panipenem/betamipron to 3 patients during percutaneous transhepatic cholangio-drainage (PTCD) for bile study, and 2 patients of cholecystectomy for tissue level study, and studied the pharmacokinetics of the drug. We treated 28 surgical infections with the same drug and evaluated its clinical efficacy. In the pharmacokinetic study, 0.5g/0.5g was given intravenously. The peak levels in the plasma, 22.7~35.1 μ g/ml, were at 0.5 hour. The peak levels in the bile, 3.77~8.23 μ g/ml, were at 1~4 hours, decreasing to 0.16~0.74 μ g/ml at 6~8 hours. The levels of the drug for gall bladder bile 1.20 μ g/ml and below the measurable level, common bile duct bile 5.24 and 3.28 μ g/ml, and gall bladder wall, 16.0 and 12.5 μ g/ml, were at cholecystectomy. Of the 26 surgical infections, the clinical efficacy of the drug was excellent 14, good in 10, fair in 1, and poor in 1, with an efficacy rate of 92 %. The bacteriological response was evaluated in 14 of the 28 infections. The bacteria were eradicated in 9 patients, decreased in 1 patient, replaced in 2 patients, and persisted in 2 patients, with an eradication rate of 79%. The bacteriological responses for isolated organisms were evaluated in 22 strains. Nineteen strains were eradicated, and 3 strains were persisted. The MIC levels were examined 21 bacterial strains isolated. For the 3 isolates of *Staphylococcus aureus*, and for the 1 isolate of *Enterococcus faecium*, the MIC levels were 12.5 μ g/ml or more. A decrease of hemoglobin level for 1 patient and an elevation of the transaminase for 3 patients were observed.