

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

横山 隆*・児玉 節・竹末芳生
 沖田光昭・檜山英三*・今村祐司
 山東敬弘・村上義昭・津村裕昭
 宮本勝也・松浦雄一郎
 広島大学医学部第一外科, 総合診療部*

佐々木襄
 厚生連広島総合病院外科

岸 昭宏
 加計町立病院外科

三好信和・中井隼雄
 呉共済病院外科

東 信隆
 マツダ病院外科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である panipenem (PAPM) について基礎的検討を行うとともに PAPM と N-ベンゾイル- β -アラニンである betamipron (BP) を 1 : 1 に配合した注射用抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) について臨床的検討を行った。

入院患者病巣から分離した各種細菌に対する PAPM の最小発育阻止濃度 (MIC) について検討した結果, 次の通りであった。グラム陽性球菌では methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Enterococcus* spp. については PAPM は優れた抗菌力を示したが, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に対しては 72% が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対してはいずれも PAPM は極めて優れた抗菌力を有していた。*Morganella morganii*, *Serratia marcescens* に対しては MIC のピーク値がそれぞれ 1.56 , $3.13\mu\text{g/ml}$, 全株 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, 良好な抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* では MIC のピーク値は $12.5\mu\text{g/ml}$, 63% が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, imipenem (IPM) より弱い抗菌力であった。*Pseudomonas cepacia* でも抗菌力は弱く, *Xanthomonas maltophilia* では全株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

外科的感染症 26 例に対して PAPM/BP を投与して検討した。その結果, 臨床効果は著効 4 例, 有効 17 例, やや有効 5 例と有効以上の有効率は 80.8%, 特に重症感染例では 10 例中 9 例が有効以上の効果を認めた。副作用として黄疸, 下痢を各 1 例に認め, 投与前後の臨床検査値の異常として 1 例に GOT, GPT, AL-P, T-Bil, γ -GTP の上昇を, 1 例に AL-P, γ -GTP の上昇を認めた。

以上のように本剤は優れた抗菌力を有し, かつ臨床的效果も優れており, 副作用も比較的に少ない優れた抗生物質であると考えられた。

Key words: Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム, 抗菌力, 外科領域感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社にて開発されたカルバペネム系抗生剤である panipenem (PAPM) と腎皮質への β -ラクタム剤の取り込みを抑制する有機イオン輸送抑制剤である betamipron (BP) との 1 : 1 の配合剤である。PAPM は β -ラクタマーゼに安定で, その阻害活性も強く, ま

た好気性, 嫌気性のグラム陽性およびグラム陰性菌に対して幅広く, かつ強い抗菌力を有する¹⁾。現在, 外科領域においては感染防御能の低下した患者における感染は β -ラクタマーゼ産生菌が起炎菌となることも多く²⁾, その対策が問題となるところである。また, BP はアミノ酸誘導体で安全性が高いとされる。このよう

な観点からすると PAPM/BP は外科領域感染症に対する治療剤としての抗菌力、臨床効果、安全性について検討することは有意義と考えられる。そこで我々は PAPM/BP の供与を受け、主として消化器外科領域における本剤の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料および方法

広島大学第一外科に入院した主として消化器外科患者から分離した *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia* について PAPM およびその他若干の β -ラクタム剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会 MIC 小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml, 培地は感受性測定用培地 (栄研) を使用した。また, *S. aureus* については methicillin (DMPPC) の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) としそれ以外を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とした。

2. 成績

まず, グラム陽性球菌については Table 1 に示すように MSSA 14 株の MIC 分布はピークが $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, 極めて良好な抗菌力を有していた。比較した他の薬剤を見ると, imipenem (IPM) とほぼ同等, 他の薬剤よりは優れていた。MRSA 18 株の MIC 分布を見るとピーク値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と高く, 72% が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。他の薬剤と比較すると良好な MIC ではあるが, 本剤の血中濃度からすると単剤による治療では十分な効果は期待し難いと考えられる。CNS 44 株の MIC 分布を見ると 0.05 以下から $50 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示すが, その 77% が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, 良好な抗菌力を有していた。他の薬剤と比較すると IPM とほぼ同等, 他の薬剤より優れていた。*Enterococcus* spp. 63 株の MIC 分布は MIC のピーク値が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, 90.4% が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, 良好な抗菌力を示した。他の薬剤と比較すると IPM とほぼ同等, その他の薬剤より優れた抗菌力を有していた。次にグラム陰性桿菌については Table 2-1 のように *E. coli* 45 株の MIC 分布を見ると, 全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 極めて

良好な抗菌力を有していた。他の薬剤と比較すると検討したいずれの薬剤よりも優れた抗菌力を有していた。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* それぞれ 15, 7 株に対する MIC の分布を見ると, ピーク値は $0.10, 0.20 \mu\text{g/ml}$ と低い MIC を示し, 全株が $0.39, 0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布, 極めて良好な抗菌力を有していた。検討した他の薬剤と比較して遜色のない抗菌力を有すると考えられた。*E. cloacae* 14 株の MIC の分布を見ると, ピーク値は $0.10 \mu\text{g/ml}$ と低く, 全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。検討した他の薬剤と比較すると, いずれの薬剤よりも優れた抗菌力を有していた。*E. aerogenes* 7 株の MIC の分布を見ると, ピーク値は $0.20 \mu\text{g/ml}$, 全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり, 極めて優れた抗菌力を有していた。検討した他のいずれの薬剤より優れた抗菌力を有していた。*C. freundii* 9 株の MIC の分布を見ると, 全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, 極めて良好な抗菌力を有していた。IPM とはほぼ同等と考えられたが, 検討したその他の薬剤いづれよりも抗菌力に優れていた。*M. morganii* 17 株の MIC の分布を見るとピーク値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, 全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, 良好な抗菌力を示した。他の薬剤と比較すると latamoxef (LMOX) よりやや劣るものの cefmenoxime (CMX), cefuzonam (CZON) は MIC のピーク値は低いが MIC の高い株が存在しており, 全体的に見れば優れていると考えられた。*S. marcescens* 9 株の MIC の分布を見ると, Table 2-2 のように, MIC のピーク値は $3.13 \mu\text{g/ml}$, 全株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, 比較的良好な抗菌力を有していた。他の薬剤と比較すると IPM よりやや劣っていたが, その他の薬剤より優れていた。*P. aeruginosa* 46 株の MIC の分布を見るとピーク値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的高いが, 全株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, この菌が一般に抗菌剤に対して感受性が低いことを考慮すれば比較的良好な抗菌力といえる。他の薬剤と比較すると IPM にはやや劣るが, その他の薬剤よりは優れた抗菌力を有していた。*P. cepacia* は 4 株と少数ではあるが, すべて $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, 臨床的効果は期待し難いと思われた。検討した他の薬剤もすべて高い MIC を示した。*A. calcoaceticus* 15 株の MIC の分布を見ると, ピーク値は $0.10 \mu\text{g/ml}$ と極めて低く, 全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC と良好な抗菌力を有していた。検討した他の薬剤のいずれよりも良好な抗菌力であった。*X. maltophilia* 9 株の MIC の分布を見ると全株 $100 \mu\text{g/ml}$ を越えており, 本剤はこの菌に対しては無効と考えられた。他剤も高い MIC を示すが, IPM, cefazolin (CEZ) 以外はいずれも本剤よりは優れた抗菌力を示した。

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates (Gram-positive cocci)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (14 strains)	panipenem	11	1		1		1							
	cefazolin				4	5	2		1	2				
	cefmetazol					11		1		2				
	latamoxef							6	5		1	2		
	cefmenoxime					3	8	3						
	cefuzonam			2	1	8	1	2						
	floximef			7	4				1	2				
	imipenem	11	1					2						
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (18 strains)	panipenem			1		1		1	2	8	5			
	cefazolin								2			1	1	
	cefmetazol								1	1	5	9	2	
	latamoxef											3	1	
	cefmenoxime								2		1	1	14	
	cefuzonam							1	1			2	9	
	floximef							1	1		3	8	5	
	imipenem				1			1		3	2	11		
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (44 strains)	panipenem	5	4	7	5	5	3	1	4	5	4	1		
	cefazolin				4	3	14	14	2	2		2	2	
	cefmetazol					4		2	18	9	5	4	1	
	latamoxef								3	1	9	16	9	
	cefmenoxime			1	1	2	1	20	10	4	1		4	
	cefuzonam		2	2	2	8	19	5	1	1		4		
	floximef				3		1	5	13	15	3	3	1	
	imipenem	5	3	6	4	8	2	1	4	4	1	5	1	
<i>Enterococcus</i> spp. (63 strains)	panipenem	1		2	19	30	4	1			1	5		
	cefazolin							1	2	2	30	15	3	
	cefmetazol									1	5	1	2	
	latamoxef											2	3	
	cefmenoxime				1		1	2	3	1	2	3	11	
	cefuzonam				2		16	8	9	2	9	5	4	
	floximef							1	4	3	2	20	33	
	imipenem			1	4	44	5	2	1		1	5		

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

広島大学医学部第一外科および関連病院に入院した主として消化器外科患者26名に PAMP/BP を投与して検討した。

PAMP/BP の投与方法は 1 回 0.5g/0.5g~0.75g/0.75g を主として生理食塩水 100ml (3 例では 5% ブドウ糖 50~100ml, 1 例では電解質液 500ml) に溶解して、主として 30分 (5 例では 60分, 1 例では 150分) で点滴静注した。1 日の投与回数は 2~3 回で、投与期間は 3~13 日、総投与量は 3g/3g~27g/27g であった。投与症例の感染疾患は腹膜炎 12 例 (虫垂穿孔 4 例, 胃十二指腸潰瘍穿孔 4 例, 外傷性 2 例, 腸間膜血拴症に起因 1 例, 直腸穿孔 1 例), 胆管炎 3 例, 腹腔内膿瘍 3 例, 肝膿瘍 3 例 (内 1 例は敗血症), 創感染 2 例, 腹壁膿瘍 1 例, 骨盤膿瘍 1 例 (死腔感染), 殿部蜂窩織炎 1 例で

あった。投与前の検出菌をみると 21 例で検出され、胃十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎の 3 例, 腹腔内膿瘍の 1 例では細菌が検出できなかった。菌種ではグラム陽性球菌として *Streptococcus* spp. 8 例, *S. aureus* 2 例, CNS 3 例, *Enterococcus* spp. 6 例, グラム陰性桿菌として *E. coli* 7 例, *K. pneumoniae* 7 例, *K. oxytoca* 1 例, *M. morganii* 1 株, *E. cloacae* 1 例, *P. aeruginosa* 1 例, *X. maltophilia* 1 例, グラム陽性桿菌として, *Bacillus* spp. 1 例, *Corynebacterium* 2 例, 嫌気性菌として *B. fragilis* 3 例, *Bacteroides* spp. 3 例, *Eubacterium* spp. 2 例, *Clostridium* spp. 2 例で、その他細菌以外のものとして *Candida* が 3 例で、うち 2 例は混合感染として検出された。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次のごとく定めた。

著効 (++) : 投与後 2 日以内に著しい症状の改善を認め

Table 2-1. Susceptibility distribution of clinical isolates (Gram-negative rods)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Escherichia coli</i> (45 strains)	panipenem	33	12											
	cefazolin					7	16	16	4			1	1	
	cefmetazol				9	27	4	2	1	2				
	latamoxef	5	18	16	1	4	1							
	cefmenoxime	16	22	4	3									
	cefuzonam	10	14	6	12	2	1							
	flomoxef	3	33	6		3								
imipenem		43	2											
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15 strains)	panipenem	4	5	4	2									
	cefazolin					4	8	1						2
	cefmetazol				4	4	3	2						2
	latamoxef		10	4					1					
	cefmenoxime	2	8	4			1							
	cefuzonam	5	9					1						
	flomoxef		8	5			1					1		
imipenem	1	1	8	3	2									
<i>Klebsiella oxytoca</i> (7 strains)	panipenem			7				1	3	1		1		1
	cefazolin													1
	cefmetazol				6									1
	latamoxef	2	4							1				
	cefmenoxime		6	1										
	cefuzonam		6		1				1					
	flomoxef		5	1									1	
imipenem			5	2										
<i>Enterobacter cloacae</i> (14 strains)	panipenem	1	6	3	2	1	1							
	cefazolin													14
	cefmetazol									1	1		4	8
	latamoxef			2			1	7	1	2	1			
	cefmenoxime				3		6	1	2			1	1	
	cefuzonam				3	1	2	2	4			2		
	flomoxef						1	1	2			2	5	3
imipenem			7	4	1	2								
<i>Enterobacter aerogenes</i> (7 strains)	panipenem		2	4	1									
	cefazolin													7
	cefmetazol												1	6
	latamoxef			1			2	3		1				
	cefmenoxime				1			2	2	2				
	cefuzonam				1				1	4	1			
	flomoxef											3	3	1
imipenem				7										
<i>Citrobacter freundii</i> (9 strains)	panipenem		4	4	1									
	cefazolin						1					1		7
	cefmetazol						1					1	2	5
	latamoxef		3	1					2	3				
	cefmenoxime	1	1	2						1	3	1		
	cefuzonam	1	2	1						1	3		1	
	flomoxef			2		1		1					2	3
imipenem		1	7	1										
<i>Morganella morganii</i> (17 strains)	panipenem					3	12		2					
	cefazolin												2	15
	cefmetazol			1					9	2			3	1
	latamoxef		4	1	6			1	5			1		
	cefmenoxime	9	2						1	1	3	1		
	cefuzonam	2	9						1		5			
	flomoxef		1		1	4			6				2	3
imipenem					1	7	3	3	3					

Table 2-2. Susceptibility distribution of clinical isolates (Gram-negative rods)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Serratia marcescens</i> (9 strains)	panipenem					2		6		1				
	cefazolin												9	
	cefmetazol										1		8	
	latamoxef				1				1				7	
	cefmenoxime			1			1		1		1	5		
	cefuzonam				1		1	1		1	4	1		
	flomoxef						1		1				7	
imipenem			1	1	5	1	1							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (42 strains)	panipenem						4	2	7	25	4			
	latamoxef								2	11	7	7	8	
	cefmenoxime								1	11	8	4	10	
	cefuzonam									3	10	9	14	
	flomoxef												42	
	imipenem				3	8	10	9	7	3	2			
<i>Pseudomonas cepacia</i> (4 strains)	panipenem									3	1			
	cefazolin												4	
	cefmetazol										3		1	
	latamoxef								1	1	1	1		
	cefmenoxime								1	1	1	1		
	cefuzonam									1	2	1		
	flomoxef										1	1	1	
imipenem								4						
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (15 strains)	panipenem	1	8	4	2									
	cefazolin						1						15	
	cefmetazol							1	2	2	1	5	6	
	latamoxef				1				1	2	3	6	2	
	cefmenoxime				1					3	5	6		
	cefuzonam				1					2	6	4	2	
	flomoxef						1			2	6	7	2	
imipenem		7	6	1							1	3		
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (9 strains)	panipenem												9	
	cefazolin												9	
	cefmetazol										1		8	
	latamoxef						3	3	1	2				
	cefmenoxime								2	1	1	4	1	
	cefuzonam								1	1	5	2		
	flomoxef									1	1		7	
imipenem												9		

たもの。

有効(++)：投与後次第に症状の改善を認めたもの。

やや有効(+)：投与後次第に症状の改善を認めるも抗菌剤の作用以外の他の因子が関与し、薬剤の効果は少ないと思われるもの。

無効(-)：症状の不変、もしくは増悪を来したもの。

なお、副作用に関しては投与中の自他覚的所見により判定し、臨床検査値についても投与前後に採血して検討した。

2. 成績

Table 3に示すように臨床効果は著効4例、有効17例、やや有効5例で有効以上の有効率は80.8%と優れた臨床効果を認めた。やや有効症例について検討すると、症例4は多発外傷を伴う小腸破裂による腹膜炎症例であり、腹腔ドレーンからの菌の消長からみると細菌学的効果は充分認められており、下肢の外傷も伴っていたために炎症所見の改善が遅延した可能性も否定できない。症例7は悪性腫瘍再発による胆管狭窄による急性化膿性胆管炎で経皮経肝胆道ドレーナージを施行するも十分な減黄が得られなかった症例で、薬剤の移行が十分に得られなかったものと推定された。症例11は虫垂穿孔性腹膜炎の術後で、本剤投与後の出現菌はいずれも本剤に対して高い感受性を示しており、手術時に膿瘍が遺残し、薬剤が充分移行しなかったと考え

Table 3-1. Clinical results of panipenem/betamipron administration

No	Age & Sex	Infectious disease (Severity)	Basic disease	Isolated organisms Pre Post	Administration (g x times x days) Total dose(g)	Clinical course	Clinical effects	Side effects	Remarks
1	58 ♂	Acute pancreatitis (Severe)	Appendicitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.2) <i>Escherichia coli</i> (3.13) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3.13) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (0.05) <i>Bacteroides distasonis</i> (0.05) (-)	0.5/0.5 x 2 x 5 5/5	Fever fell Inflammatory sign improved	(#)	(+) Icterus	GOT ↑ GPT ↑ AL-P ↑ T-Bil ↑ γ-GTP ↑
2	84 ♂	Acute pancreatitis (Severe)	Duodenal ulcer	(<i>Candida</i> spp.) (-)	0.5/0.5 x 2 x 8 8/8	Leucocytosis improved General condition improved	(#)	(-)	
3	59 ♂	Acute pancreatitis (Moderate)	Duodenal ulcer	<i>Streptococcus salivarius</i> (0.006) (<i>Candida</i> spp.) (-)	0.5/0.5 x 2 x 9 9/9	Fever fell Local inflammatory sign improved	(#)	(-)	
4	21 ♂	Acute pancreatitis (Moderate)	Trauma (Rupture of small intestine)	<i>Staphylococcus aureus</i> (0.025) <i>Streptococcus mitis</i> (0.025) <i>Corynebacterium</i> spp. (0.025) <i>Streptococcus equinus</i> (0.025) (-)	0.5/0.5 x 2 x 11 10/10	Fever fell gradually	(+)	(-)	
5	65 ♂	Acute pancreatitis (Moderate)	Gastric ulcer	(-) (-) (-)	0.5/0.5 x 2 x 9 9/9	CRP and leucocytosis improved General condition improved	(#)	(-)	
6	55 ♂	Cholangitis (Moderate)	Cholelithiasis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.2) <i>Escherichia coli</i> (0.2) (-)	0.5/0.5 x 2 x 8 8/8	Fever fell Causative organism eradicated after administration	(#)	(-)	
7	64 ♀	Acute suppurative cholangitis (Severe)	Cancer of the papilla Vateri	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	0.5/0.5 x 3 x 13 18/18	Fever not elevated Leucocytosis not improved	(+)	(-)	

Table 3-2. Clinical results of panipenem/betamipron administration

No	Age & Sex	Infectious disease (Severity)	Basic disease	Isolated organisms Pre Post	Administration (g x times x days) Total dose(g)	Clinical course	Clinical effects	Side effects	Remarks
8	38 ♂	Acute pancreatitis (Severe)	Duodenal ulcer	<i>α-Streptococcus</i> (-)	0.5/0.5 x 2 x 7 7/7	Inflammatory symptoms improved General condition also improved	(#)	(-)	
9	21 ♂	Acute pancreatitis (Severe)	Trauma (Rupture of the small intestine)	<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Candida</i>)	0.5/0.5 x 2 x 8 7.5/7.5	CRP and leucocytosis improved	(#)	(+) Diarrhea	
10	42 ♀	Phlegmon of the gluteal region (Moderate)	Compression fracture of the 1st lumbar vertebrae	<i>Streptococcus agalactiae</i> (<0.006) <i>Staphylococcus aureus</i> (0.2) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (0.2) <i>Bacteroides fragilis</i> (0.05) <i>Corynebacterium</i> spp. (0.2) (-)	0.5/0.5 x 2 x 8 8/8	Fever fell CRP improved Causative organism eradicated during administration	(#)	(-)	
11	60 ♂	Acute peritonitis (Moderate)	Appendicitis	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Escherichia coli</i> (0.1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0.05) <i>Bacteroides fragilis</i> (0.05) <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (0.2)	0.5/0.5 x 3 x 8 12/12	Pus discharge continued	(+)	(-)	
12	43 ♂	Acute peritonitis (Moderate)	Appendicitis	(-)	0.5/0.5 x 2 x 7 6.5/6.5	Inflammatory symptoms disappeared	(#)	(-)	
13	43 ♀	Acute peritonitis (Moderate)	Appendicitis	<i>Escherichia coli</i> (0.1) <i>Bacteroides fragilis</i> (0.39) <i>Eubacterium</i> spp. (0.012) <i>Eubacterium lentum</i> (0.78) (-)	0.5/0.5 x 2 x 7 7/7	Fever fell Pus discharge disappeared	(#)	(-)	
14	61 ♀	Pelvic abscess (Moderate)	Cancer of rectum	<i>Enterococcus faecalis</i> (1.56) <i>Staphylococcus hominis</i> (0.39) <i>Bacteroides fragilis</i> (0.05) (-)	0.5/0.5 x 2 x 8 8/8	Fever fell Pus discharge Pain and local inflammatory sign disappeared	(#)	(-)	

Table 3-3. Clinical results of panipenem/betamipron administration

No	Age & Sex	Infectious disease (Severity)	Basic disease	Isolated organisms Pre Post	Administration (g × times × days) Total dose(g)	Clinical course	Clinical effects	Side effects	Remarks
15	79 ♀	Liver abscess (Severe)	Cancer of the gall bladder Diabetes mellitus	<i>Escherichia coli</i> (-)	1.0/1.0 × 2 × 6 10/10	Fever fell CRP improved	(#)	(-)	
16	83 ♀	Local peritonitis (Severe)	Thrombosis of the mesenteric vessel	<i>Escherichia coli</i> (0.2) <i>Klebsiella oxytoca</i> (0.1) <i>Clostridium perfringens</i> (0.025) <i>Enterococcus faecalis</i> (1.56)	0.75/0.75 × 2 × 8 11.25/11.25	Causative organism eradicated General condition improved	(#)	(-)	
17	71 ♂	Sepsis Liver abscess Cholecystitis (Severe)	Diabetes mellitus Gall stone	<i>Streptococcus milleri</i> (0.012) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.2) <i>Morganella morganii</i> (1.56) <i>Pseudomonas cepacia</i>	0.5/0.5 × 3 × 11 14.5/14.5	Clinical symptoms improved Laboratory data improved	(#)	(-)	
18	66 ♀	Liver abscess (Severe)	Cancer of the sigmoid colon	<i>Enterobacter cloacae</i> (1.56) <i>Enterobacter cloacae</i>	0.75/0.75 × 3 × 4 7.5/7.5	Fever fell CRP improved	(#)	(-)	
19	73 ♀	Wound infection (Moderate)	Cancer of the gall bladder	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.1) <i>Escherichia coli</i> (0.1) <i>Enterococcus faecalis</i> (3.13) (-)	0.5/0.5 × 2 × 4 4/4	Infection healed	(#)	(-)	
20	71 ♀	Acute panperitonitis (Severe)	Perforation of rectal cancer	<i>Escherichia coli</i> (0.2) <i>Enterococcus faecium</i> (12.5) <i>Bacteroides thetaotaomicron</i> (0.39) <i>Bacillus</i> spp. (<0.006) <i>Clostridium</i> spp. (0.2) (<i>Candida</i> spp.)	0.75/0.75 × 3 × 13 27/27	Severe peritonitis healed	(#)	(-)	AL-P ↑ γ-GTP ↑
21	35 ♀	Post operative intraabdominal infection (Moderate)	Cholangio-carcinoma	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (0.1) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5/0.5 × 3 × 3 3/3	Fever continued CRP and leucocytosis improved	(+)	(-)	

Table 3-4. Clinical results of panipenem/betamipron administration

No	Age & Sex	Infectious disease (Severity)	Basic disease	Isolated organisms Pre Post	Administration (g x times x days) Total dose(g)	Clinical course	Clinical effects	Side effects	Remarks
22	72 ♀	Post operative wound infection (Moderate)	Cancer of the papilla Vateri	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>Candida</i> spp.) (-)	0.5/0.5 x 2 x 5 5/5	Infection healed	(+)	(-)	
23	67 ♂	Abscess of the abdominal wall (Moderate)	Esophageal cancer Liver cirrhosis	<i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Enterococcus</i> spp. (-)	0.5/0.5 x 3 x 7 10.5/10.5	Causative organisms eradicated Clinical symptoms improved	(#)	(-)	
24	75 ♂	Intraabdominal abscess (Moderate)	Liver cirrhosis Cancer of the gall bladder	(-)	0.75/0.75 x 2 x 6 8.25/8.25	Pus discharge disappeared Local findings improved	(#)	(-)	
25	73 ♂	Cholangitis (Moderate)	Gastric cancer	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.75/0.75 x 2 x 6 8.25/8.25	CRP improved Clinical symptoms improved	(+)	(-)	
26	59 ♀	Intraabdominal abscess (Moderate)	Cancer of the colon	<i>Enterococcus faecalis</i> (-)	0.5/0.5 x 3 x 7 10/10	Pus discharge diminished	(+)	(-)	

Table 4-1. Laboratory findings before and during or after administration of panipenem/betamipron

No.		RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	Platelet ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	GOT U/l	GPT U/l	AL-P IU/l	LA-P U/l	γ-GTP U/l	T-Bil mg/dl	LDH U/l	BUN mg/dl	Creatinine mg/dl	Serum electrolytes mEq/l			CRP mg/dl		
																Na	K	Cl			
1	Before	453	13.1	41.3	21	12000	32	30	* 17.4		200	1.7	330				143	4.0	105	16.5	
	After	427	12.2	38.4	40	12200	237	151	* 53.7	281	490	15.2	400	7.9	0.6		138	4.1	103		
2	Before	370	10.6	33.8	46.8	15400	12	20				0.5	317	20.0	0.9		134	3.9	100		
	After	288	8.1	29.2	50.3	9510	15	35	* 7.0	58	18	0.3	266	12.6	0.7		140	4.2	103		
3	Before	502	16.1	47.1	26.2	10800	18	11	* 4.1	59	6	1.5	386	23.7	0.7		139	3.3	102		
	After	419	13.9	41.3	78.0	6130	26	19	* 4.1	53	10	0.4	356	7.7	0.7		139	4.8	102		
4	Before	491	13.9	44.8	32.7	16200	22	20	* 3.9		12	0.8	393								
	During	428	13.0	41.0	27.4	12150	7	15	* 3.8		15	0.7	211	13.9							
5	Before	461	16.0	44.1	22.1	17500	35	20				2.0	388	26.2	0.8		133	4.1	99	14.8	
	After	354	11.8	34.5	59.3	6120	26	20	* 3.4	70	27	0.3	266	10.2	1.0		139	4.5	101	0.6	
6	Before	453	13.9	43.3	24.6	12940	47	94	* 10.4	166	123	12.9	504	14.3	1.1		143	4.0	111		
	After	389	11.3	35.6	34.0	7890	75	70	* 11.3	152	84	4.5	582	13.0	0.6						
7	Before	466	13.4	43.0	11.0	32700	203	63	879	153	468	25.9	1942	39.0	2.3		133	7.8	95		
	After	294	8.3	28.4	51.2	28400	43	15	255	60	117	24.4	554	39.0	0.5		157	3.2	113		
8	Before	576	17.6	52.8	22.5	9000	23	29	69	33	33	1.8	249	20.0	0.8		142	4.3	105		
	During	521	14.9	46.7	26.8	9400	29	36	68	25	25	0.9	444	13.0	0.5		139	4.2	105		
9	Before	450	14.5	41.7	15.0	11700	8	5				0.8	221	16.0	0.6		133	4.1	100		
	After	466	15.0	42.9	37.0	9800	24	31	93	45	59	0.5	324	15.0	0.8		136	4.5	99	3.9	
10	Before	474	16.8	48.8	19.0	17400											139	4.9	101	9.1	
	After	445	15.0	45.0	21.0	9800											141	4.3	107	2.6	
11	Before	430	15.2	44.4	14.7	9500	48	31	* 6.0	281	112	1.3	365	26	1.0		143	4.0	102	23.2	
	After	399	14.4	40.4	34.6	12400	21	22	* 7.8	219	69	0.8	393	12	0.9		139	4.0	100	14.8	
12	Before																				
	After	454	14.6	43.5		5000															
13	Before	424	13.1	39.0	22.1	11500											131.1	4.39	99.9	34.2	
	After	407	12.2	37.6	37.5	9800	18	24	372	162	214	0.3	268	8.8	0.6		139.4				

* AL-P (KA-U)

Table 4-2. Laboratory findings before and during or after administration of panipenem/betamipron

No.		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	Platelet $\times 10^4/\text{mm}^3$	WBC /mm ³	GOT U/I	GPT U/I	AL-P IU/I	LA-P U/I	γ -GTP U/I	T-Bil mg/dl	LDH U/I	BUN mg/dl	Creatinine mg/dl	Serum electrolytes mEq/l			CRP mg/dl
																Na	K	Cl	
14	Before	402	11.5	35.4	20.8	15200	14	8	71	27	9	0.9	244	5.5	0.4	139.4	4.4	104.5	
	After	436	12.9	39.4	33.1	6600	17	15	130	45	16	0.5	323	8.7	0.6	141.4	3.88	104.5	
15	Before	327	7.4	24.1	41.7	8200	48	29	146	57	54	0.6	386	8	0.83	135	5.1	101	9.3
	After	337	8.1	25.7	36.9	5400	28	12	109		26	0.3	264	18	0.82	140	4.9	106	0.34
16	Before	432	14.1	42.2	21.8	4400	27	23	51				304	21		141	3.9	103	3.0
	After	305	10.3	30.4	37.8	7300	24	24	21	31	21	0.5	411	8	0.98	152	3.9	114	0.7
17	Before	429	14.3	41.2	11.1	1600	50	76	215		82	1.3	381	43	2.4	128	3.2		38.5
	After	375	12.5	38.5	47.8	10700	41	41	238	89	91	0.5	399	12	1.13	143	4.2	104	3.3
18	Before	337	10.7	35.5	16.5	20600	141	81	188	76	134	1.1	685	15	1.01	120	5.4	89	18.7
	After	233	8.1	24.1	14.4	10400	24	21	204	76	169	1.5	350	9	1.03	135	3.8	105	5.3
19	Before	330	10.0	29.6	23.7	5800	27	32	119	50	24	0.6	297	21	0.5	138	4.6	104	2.5
	After	363	10.4	31.3	27.0	5900	41	23	134	47	26	0.5	438	20	0.78	141	4.4	104	0.7
20	Before	337	9.8	29.8	34.2	19600	76	16	87	22	12	0.7	569	43	1.93	138	4.7	101	27.6
	After	277	7.8	23.8	15.0	13400	21	15	233	54	64	0.9	305	9	0.33	123	4.3	94	11.2
21	Before	313	8.4	27.4	22.5	14300	42	12	48	46	34	1.4	611	12	0.83	140	4.3	104	12.5
	After	343	9.3	29.3	31.2	5100	20	12	88	37	27	0.9	330	6	0.69	141	4.2	104	4.3
22	Before	285	9.4	26.0	23.6	5100	27	9	71	47	14	0.5	547	10	0.83	140	4.7	108	0.6
	After	302	10.1	28.5	22.2	5700	17	5	75	40	45	0.4	290	7	0.96	144	4.2	107	0.3
23	Before	217	7.4	22.1	16.1	4800	175	84	95	47	20	1.1	362	17	0.72	137	4.1	101	4.8
	After	257	9.1	26.5		5000	124	61	142	56	20	1.2	349	25	0.90	132	5.0	95	0.7
24	Before	349	10.8	31.3	13.2	4900	41	32				0.4	315	18	0.68	145	3.7	108	0.34
	After	355	10.7	31.5	13.5	6500	39	31				0.5	399	19	0.76	145	3.6	107	1.6
25	Before	201	8.2	22.5	19.1	6700	44	81		145	222	4.0	310	15	0.4	125	4.5	93	1.8
	After	228	9.2	25.2	21.2	6700	56	107		149	186	3.0	421	16	0.31	124	4.9	90	0.6
26	Before	357	10.0	29.4	70.2	9200	20	14	72	50	51	0.3	364	9	0.62	141	4.4	100	4.2
	After	377	10.0	30.4	56.1	7500	22	10	65	40		0.4	331	14	0.55	143	4.3	104	0.34

られ、腹膜炎に対する化学療法の限界を示すものとも考えられる。症例21は肝切後の腹腔内感染で胆汁瘻を形成しており、ドレナージが不十分のために薬剤の移行が悪かったものと推定された。症例25は症例7と同様に胆汁ドレナージが充分でなく、薬剤の移行が不良であったと考えられる。

自他覚的副作用を検討すると症例1は臨床効果は優れていたが、投与中に黄疸が出現した。本例は慢性肝炎を有してはいたが本剤投与中止後に黄疸の軽快を認め、本剤と黄疸の出現との間に関連があるものと推定された。症例9では本剤投与中に下痢が出現したが、本例の手術が腹膜炎であったこと、投与を継続するも増悪しなかったことから本剤との因果関係は明瞭でなかった。

臨床検査値の変動を投与前後で検討すると Table 4 のとおりである。すなわち症例1は前述のように T-Bil, GOT, GPT, AL-P, γ -GTP の上昇は本剤との因果関係があるものと推定された。症例18の胆道系酵素, T-Bil の変動は原疾患のためで、本剤とは関連がないと考えた。症例20の AL-P, γ -GTP の上昇は本例が非常に重篤な基礎疾患を有していたことが関連した可能性も否定できないが、本剤投与終了後に改善しており、本剤との因果関係が否定できなかった。

III. 考 察

最近の外科、特に消化器外科感染症における問題点として、細菌側因子では第三世代セフェム剤出現後のグラム陽性球菌、ことに MRSA と腸球菌の検出率の増加⁴⁾および β -ラクタマーゼ産生菌の増加²⁾がある。一方、宿主側因子では拡大手術の施行や高齢者に対する手術などによるいわゆる immunocompromised host の増加がある。この中において、化学療法剤として望ましい薬剤にはどのような特性が考えられるのであろうか。一つはグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を持つことが要求される。PAPM/BP は MSSA, *Enterococcus* spp. に対して強い抗菌力を有する一方、MRSA に対しては抗菌力が弱い。現在単独では β -ラ

クタム剤で MRSA に十分な抗菌力を有する薬剤はなく、またカルバペネム系薬剤の IPM がセファロsporin 系薬剤との併用により MRSA に効果を示すとの報告⁵⁾もあり、本剤についても検討されるものと思われる。 β -ラクタマーゼに対して本剤の特徴は高い安定性を有するのみならず阻害活性も高く、広いのでこの点からは優れた薬剤といえる。Immunocompromised host に対しては安全性、幅広い抗菌力と優れた臨床効果が要求されるが、本剤の副作用、臨床検査値の異常は検討した結果少なく、安全性も充分な薬剤と考えられる。抗菌力ではグラム陽性・陰性菌に対して幅広く、かつ強い抗菌力を有しており、臨床効果の検討では特に重症感染においても10例中9例が有効以上の臨床効果を認めた。

以上のことを考慮すると本剤は現在の外科感染症の治療薬剤として優れた特性を有しており、有力な治療手段となるものと考えられた。

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) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, Murakami Y, Sewake H, Miyamoto K, Imamura Y, Tsumura H, and Matsuura Y: β -Lactamase in Gram-negative rods: the relationship between penicillinase and R plasmids in Gram-negative rods. *Hiroshima J Med Sci* 39: 65~69, 1990
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節: 術後腹腔内感染。外科領域感染症 (酒井克治編) p. 216~228, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986
- 5) 井上松久, 橋本 一, 松井初江, 桜井奈津子, 大久保豊司: MRSA に対する cefazolin または ceftizoxime と imipenem との併用効果について. *Chemotherapy* 37: 869~876, 1988

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN SURGERY

Takashi Yokoyama¹⁾, Takashi Kodama¹⁾, Yoshio Takesue¹⁾, Mitsuaki Okita¹⁾, Eiso Hiyama¹⁾, Yuji Imamura¹⁾, Takahiro Santo¹⁾, Yoshiaki Murakami¹⁾, Hiroaki Tsumura¹⁾, Katsunari Miyamoto¹⁾, Yuichiro Matsuura¹⁾, Nobukazu Miyoshi²⁾, Hayao Nakai²⁾, Yuzuru Sasaki³⁾, Akihiro Kishi⁴⁾, and Nobutaka Azuma⁵⁾

¹⁾General Diagnosis and Treatment Division First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

²⁾Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

³⁾Department of Surgery, Koseiren Hiroshima General Hospital

⁴⁾Department of Surgery, Kake Town Hospital

⁵⁾Department of Surgery, Matsuda Hospital

A laboratory study on panipenem (PAPM), a newly-developed carbapenem antibiotic, and a clinical study on injectable panipenem/betamipron (PAPM/BP) were carried out.

In the laboratory study, minimum inhibitory concentrations (MICs) of PAPM against bacteria of various species isolated from lesions of inpatients were measured. As a results, PAPM was found to have excellent antibacterial activities against such Gram-positive cocci as methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterococcus* spp., but its MIC was 12.5 µg/ml or more against 72% of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. As for Gram-negative rods, PAPM showed excellent antibacterial activities against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, and *Acinetobacter calcoaceticus*. PAPM showed as sufficiently low MIC peaks against *Morganella morganii* and *Serratia marcescens* as 1.56 and 3.13 µg/ml, respectively, and their MICs were distributed up to 12.5 µg/ml. Against *Pseudomonas aeruginosa*, the MIC peak was 12.5 µg/ml, and 63% of the strains showed MIC of 12.5 µg/ml or more, revealing that the antibacterial activity of PAPM against this species was weaker than that of imipenem (IPM). The antibacterial activity against *Pseudomonas cepacia* was also found to be weak. All strains of *Xanthomonas maltophilia* showed MIC of 100 µg/ml or more.

In the clinical study, PAPM/BP was administered to 26 patients with surgical infection. As a result, the clinical efficacy was excellent in 4 patients, good in 17, and fair in 5, demonstrating an 80.8% efficacy rate. It was especially noticeable that 9 of 10 patients with severe infection showed a good or excellent response. As for side effects, jaundice and diarrhea occurred in 1 patient each. As for abnormal laboratory finding, increases in GOT, GPT, T-Bil and γ-GTP were seen in one patient, and increases in AL-P and γ-GTP were detected in another patient.