

## 尿路感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹  
平塚市民病院泌尿器科\*

名出頼男・日比秀夫  
藤田保健衛生大学泌尿器科

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) を UTI 18例 (複雑性16, 単純性2) に 1日0.5g/0.5g~1.0g/1.0g, 5日間投与した。UTI薬効評価基準での効果判定では, 複雑性UTI 11例中8例が有効以上(73%), 単純性1例は著効であった。安全性では, 自他覚的副作用はなく, 臨床検査値で1例にGOT, GPTの一過性の軽度上昇を認めた。

**Key words** : Carbapenem, Panipenem/betamipron, UTI

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は, 三共株式会社で開発された新しいカルバペネム系の注射用抗生剤であり, panipenem(PAPM)と betamipron(BP)の1:1配合剤である。PAPMは $\beta$ -lactamaseに安定で, 強力かつ広範囲な抗菌力を有する抗生剤である。一方, BP(N-ベンゾイル- $\beta$ -アラニン)は, PAPMの安全性を高めるために配合されたアミノ酸の誘導体で有機イオン輸送抑制作用を有する<sup>1)</sup>。

今回, 我々はPAPM/BPの細菌性尿路感染症に対する有効性および安全性について検討したので報告する。対象は, 昭和63年10月~平成元年4月に当院および藤田保健衛生大学病院泌尿器科を受診した細菌性尿路感染症患者(複雑性16例, 単純性2例)である。なお, 治験実施に先立ち各患者より治験参加の同意を得た。

まず, 複雑性尿路感染症は, 対象患者は30~88歳(平均年齢70.1 $\pm$ 15.6歳)までの男性14例, 女性2例の16例である。いずれも尿路系に基礎疾患を有している。症例の内訳は, 膀胱炎10例, 腎盂腎炎6例であった。このうちカテーテル留置症例は10例で, 全体の63%を占めた。PAPM/BPを100mlの生理食塩液に溶解して単独または側管から投与した。投与方法はすべて点滴静脈内投与によって行った。1日投与量は11例に0.5g/0.5gを午前と午後の2回に分けて投与した。この他では0.5g/0.5g 1日1回( $\times$ 1と略す。以下同様)が3例, 1.0g/1.0g $\times$ 1が1例, 0.5g/0.5g $\times$ 1を期間中に1.0g/1.0g $\times$ 1に変更した1例である。投与期間は概ね5日間であるが, 1例で0.5g/0.5g $\times$ 1を11日間投与した。効果判定は主治医による評価とともにUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>で評価可能な症例はこれにより行った。

症例と臨床成績の総括はTable 1示した。主治医の判定では16例が評価された。著効3例, 有効5例, やや有効2例, 無効3例, 判定不能3例で有効率は62%であった。UTI薬効評価基準で評価可能な症例は11例(著効3例, 有効5例, 無効3例)で総合有効率は73%であった(Table 2)。病態群別の有効率は, 単独菌感染に対して80%(5例中4例有効), 複数菌感染に対して67%(6例中4例有効)であった。カテーテル留置と非留置での有効率は, 留置例71%(7例中5例有効), 非留置例75%(4例中3例有効)で, 両群間には差がなかった(Table 3)。

細菌学的効果は, 治療前に23株(グラム陽性菌6種11株, グラム陰性菌11種12株)が分離された。グラム陽性菌は82%(9株)が除菌されたが, グラム陰性菌では58%(7株)と除菌率が低かった。この要因は, *Pseudomonas aeruginosa* や *Xanthomonas maltophilia* 等, 本剤に感受性が劣る菌種に対して, 効果がみられなかったことによると思われる。全体としては23株中16株, 70%の除菌率であった(Table 4)。

次に, 急性単純性腎盂腎炎において, 対象患者は58歳と37歳の女性の2例である。投与方法は, PAPM/BPを1日0.5g/0.5g $\times$ 2を5日間点滴静脈内投与した。1例では菌が検出されず, 効果判定は不明とした。他の1例からは *Escherichia coli* 10<sup>5</sup>/mlが検出された。この例では治療後, 細菌, 膿尿, 症状いずれも消失し, 著効と判定した(Table 5)。

安全性については, 全例に自他覚的副作用を認めなかった。臨床検査値の異常変動は1例でGOT, GPTの軽度上昇を認めた以外に本剤によると思われる異常をみなかった。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
		Underlying condition				Dose (g x times/day)	Duration (day)		Species	MIC	Count (/ml)	UTI	Dr.		
1	88 M	Chronic complicated cystitis	Cystostomy (+)	G-5	0.5/0.5 x 1	11	##	Staphylococcus spp.	10 <sup>7</sup>	Moderate	Excellent	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
2	84 F	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-1	0.5/0.5 x 2	5	+	Enterococcus faecalis	10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
3	56 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	-	0.5/0.5 x 2	5	##	Negative	-	Excluding	Unknown	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
4	75 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	-	0.5/0.5 x 2	5	+	yeast-like organism	10 <sup>6</sup>	Excluding	Unknown	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
5	80 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-5	0.5/0.5 x 2	5	+	Staphylococcus aureus	10 <sup>7</sup>	Excellent	Good	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
6	84 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-5	0.5/0.5 x 2	5	±	Streptococcus haemolyticus	0.10	Moderate	Good	(-)			
		Prostatic cancer													
7	84 F	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-1	0.5/0.5 x 2	3	+	Escherichia coli	0.20	Excellent	Excellent	(-)			
		Neurogenic bladder													
8	75 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	-	0.5/0.5 x 2	5	+	Flavobacterium odoratum	10 <sup>3</sup>	Excluding	Fair	(-)			
		Neurogenic bladder													
9	79 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-5	0.5/0.5 x 2	5	+	yeast-like organism	10 <sup>4</sup>	Poor	Good	(-)			
		Prostatic cancer													
10	54 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	G-4	0.5/0.5 x 2	5	±	Citrobacter freundii	6.25	Excellent	Excellent	GOT ↑	GPT ↑		
		Neurogenic bladder													
11	50 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	G-3	1.0/1.0 x 1	3	+	Serratia marcescens	10 <sup>6</sup>	Moderate	Good	(-)			
		Renal stone													
12	74 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	G-6	0.5/0.5 x 1	5	±	Enterococcus faecalis	1.56	Poor	Poor	(-)			
		Neurogenic bladder													
13	74 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	-	0.5/0.5 x 1	3	##	Pseudomonas aeruginosa	1.56	Excluding	Poor	(-)			
		Bladder stone													
14	68 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	G-6	0.5/0.5 x 1	5	±	Pseudomonas aeruginosa	3.13	Moderate	Fair	(-)			
		Urinary diversion													
15	66 M	Chronic complicated cystitis	urethra (+)	G-1	0.5/0.5 x 2	5	±	Xanthomonas maltophilia	1.56	Moderate	Good	(-)			
		Benign prostatic hypertrophy													
16	30 M	Chronic complicated cystitis	urethra (-)	-	0.5/0.5 x 2	5	-	Acinetobacter calcoaceticus	0.05	Excluding	Unknown	(-)			
		Renal stone													

\* Before treatment \*\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee  
 \* After treatment \*\* Dr : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron in complicated UTI evaluated by UTI criteria

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
Eliminated	3	2	1	6(54%)
Decreased			1	1( 9%)
Replaced	1			1( 9%)
Unchanged		1	2	3(27%)
Effect on pyuria	4(36%)	3(27%)	4(36%)	Patient total 11
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		3(27%)	Overall effectiveness rate 8/11(73%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		5(46%)		
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		3(27%)		

Table 3. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron classified by the type of infection

Group		No. of patients	percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	3	(27%)	1	1	1	2/3 (67%)
	group 2 (post-prostatectomy)		( %)				
	group 3 (upper UTI)	1	( 9%)		1		1/1(100%)
	group 4 (lower UTI)	1	( 9%)	1			1/1(100%)
	sub-total	5	(45%)	2	2		4/5 (80%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4	(36%)	1	2	1	3/4 (75%)
	group 6 (no indwelling catheter)	2	(18%)		1	1	1/2 (50%)
	sub-total	6	(55%)	1	3	2	4/6 (67%)
Total		11	(100%)	3	5	3	8/11(73%)

Indwelling catheter	No. of patients	percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	7	( 64%)	2	3	2	5/7 (71%)
No	4	( 36%)	1	2	1	3/4 (75%)
Total	11	(100%)	3	5	3	8/11(73%)

Table 4. Bacteriological response to panipenem/betamipron in complicated UTI evaluated by the UTI criteria

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2(100)	
	coagulase-negative staphylococci	1	1(100)	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1(100)	
	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	1(100)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4( 80)	1
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	0( 0)	1
Subtotal		11	9( 82)	2
Gram-negative	<i>Escherichia coli</i>	1	1(100)	
	<i>Providencia rettgeri</i>	1	1(100)	
	<i>Flavobacterium odoratum</i>	1	1(100)	
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0( 0)	1
	<i>Morganella morganii</i>	1	0( 0)	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0( 0)	2
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1(100)	
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1(100)	
	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1	0( 0)	1
	<i>Acinetobacter faecalis</i>	1	1(100)	
	<i>Serratia marcescens</i>	1	1(100)	
Subtotal		12	7( 58)	5
Total		23	16( 70)	7

Persisted\* : regardless of bacterial count

Table 5. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with panipenem/betamipron

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		
				dose (g × /day)	route	duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC
1	58	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 × 2	D. I.	5		–	negative		
								–	negative		
2	37	F	Acute uncomplicated pyelonephritis	0.5/0.5 × 2	D. I.	5		+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.20
								–	negative		

Patient No.	Evaluation**		Side effects	Remarks
	UTI	Dr		
1	Excluding	Unknown	(–)	
2	Excellent	Excellent	(–)	

\* before treatment  
\* after treatment\*\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee  
\*\* Dr : Dr's evaluation

以上を総合すると、PAPM/BPはカテーテル留置例など難治性の尿路感染症に対して、既存または既開発の同系剤とほぼ同等の有効性、安全性を示すものと考えられた。ただし、起炎菌が *P. aeruginosa* による場合には、投与量を増量するか、他剤との併用等を考慮する必要があるものと思われた。

#### 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) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版), Chemotherapy 34: 408~441, 1986

## CLINICAL STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON ON URINARY TRACT INFECTIONS

Keizo Suzuki<sup>1)</sup>, Masaki Horiba<sup>1)</sup>, Yorio Naide<sup>2)</sup>, and Hideo Hibi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1, Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

<sup>2)</sup>Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) was administered to 18 patients with urinary tract infection (UTI) at 0.5g/0.5g~1.0g/1.0g/day, for 5 days.

According to the Japanese UTI criteria, the efficacy rate was 73% (8/11) in chronic UTI and 1 case showed excellent response in acute UTI. None of the patients were found to suffer from subjective or objective side effects. There were no abnormal laboratory test results in any of the patients, except for 1 patient who had slight increase in GOT and GPT.