細菌性前立腺炎に対する panipenem/betamipron の臨床成績

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) 0.5g/0.5g 投与1時間後のヒト前立腺液への移行濃度は0.08～0.24μg/ml (n=4) であった。細菌性前立腺炎10例 (急性7, 慢性3) に, 本剤を1日1.0g/1.0g～1.5g/1.5g, 5～8日間投与した。有効率は UTI 薬効評価基準で6例全例が有効 (100%) であった。*Escherichia coli* 6株を含む10株が除菌された。安全性では自他覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値で GOT, GPT の軽度上昇1例, 好中球減少1例がみられた。

Key words: Bacterial prostatitis, Panipenem/betamipron, Concentration in EPS

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は, 三共株式会社で開発された注射用抗生剤で, panipenem (PAPM; カルバペネム系抗生物質) と betamipron (BP; N-ベンゾイル-β-アラニン) の1:1配合剤である[1]。今回, 我々は細菌性前立腺炎患者における PAPM/BP の有効性および安全性を確認するために, PAPM の前立腺液 (PF) への移行および臨床効果の検討を行った。

PAPM の前立腺液への移行については, 同意取得可能な4名の鎮静期にある慢性前立腺炎患者を対象とした。PAPM/BP 0.5g/0.5g を生理食塩液100mlに溶解して, 15分かけて点滴静注 (i. v. d.) で投与した。終了後1時間に, 前立腺圧出液 (EPS) を採取して, 血漿とともに濃度を bioassay 法で測定した[1)2)]。点滴静注終了時の血中平均濃度は44.32μg/mlであった。1時間後では13.91μg/mlに下降し, この時の EPS 中濃度は2例でそれぞれ0.24, 0.08μg/mlであったが, 2例は測定限界 (0.02μg/ml) 以下であった。検出し得た2例の対血漿比は0.5～1.6%であった (Table 1)。

平成元年3月～9月に当院および藤田保健衛生大学泌尿器科を受診した25～77歳 (平均年齢55.7±13.4歳) の尿路系に基礎疾患をもたない前立腺炎患者10名を対象とした。なお, 治験開始に先立ち患者全員から治験参加への同意を得た。投与方法は点滴静注により, 本剤0.5g/0.5g を1日2～3回 (1例のみは1.0g/1.0g×1) 投与した。期間は5～8日間 (平均6.3±1.1日)

Table 1. Diffusion of panipenem into prostatic fluid—0.5g, intravenous drip infusion—

Case No.	Time after dosing (hr)	Concentration (μg/ml)		Prostatic fluid/Serum
		Prostatic fluid	Serum	
1	administration finished	not collected	49.62	
2		not collected	30.56	
3		not collected	50.49	
4		not collected	46.60	
Average			44.32	
1	1	0.24	15.41	0.016
2		not detected (<0.02μg/ml)	10.69	—
3		not detected (<0.02μg/ml)	13.84	—
4		0.08	15.69	0.0051
Average			13.91	0.0105

*〒254 平塚市南原1-19-1

Table 2. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with panipenem/betamipron

Patient No.	Age	Treatment: dose (g× times)	Treatment: duration (days)	Fever*	Pain on micturition*	WBC* VB1	WBC* VB2	WBC* EPS	WBC* VB3	Bacteria* VB1	Bacteria* VB2	Bacteria* EPS	Bacteria* VB3	Bacteria* species	Bacteria* count	Bacteria* MIC	Evaluation** UTI	Evaluation** Dr	Side effects	Remarks
1	54	0.5/0.5×2	7	+	+	+++			+++	○		○	○	*Escherichia coli*	10^7	0.1	Moderate	Good	(−)	
				−	−		−			−		○		*Staphylococcus epidermidis*	10^2	6.25				
2	59	0.5/0.5×2	8	+	++	+++			+++	○		○		*Escherichia coli*	10^7	0.2	Moderate	Good	(−)	
				−	−	−			+			○		*Staphylococcus epidermidis* *Enterococcus faecium*	10^2	3.13 12.5				
3	25	0.5/0.5×2	7	+	++	++			+++	○		○	○	*Escherichia coli*	10^7	0.1	Moderate	Good	(−)	
				−	−	±			+++			○		Yeast-like organism	10^3					
4	77	0.5/0.5×2	7	+	+++		+				○	○		*Escherichia coli* *Staphylococcus epidermidis*	10^7		Moderate	Good	GOT ↑	
				−	+		−				○	○		Coagulase-negative staphylococci *Flavobacterium indologenes*	10^3				GPT ↑	
5	47	0.5/0.5×3	3	+	−	−			+	○	○	○	○	*Escherichia coli*	10^8	0.2	Excluding	Good	(−)	
		0.5/0.5×2	4	−	−	−			−	○	○	○	○	*Staphylococcus epidermidis*	$<10^2$	0.2				
6	49	0.5/0.5×3	5	+	+	−			+			○		*Alcaligenes* spp.	10^4	0.1	Moderate	Good	neutro. ↓	
				−	−	−			−			○		*Staphylococcus haemolyticus* *Enterococcus faecalis* *Peptostreptococcus prevotii*	10^3 10^2 10^2	25 1.56 12.5				
7	59	0.5/0.5×3	2	++	++	+++			+++	○		○	○	*Escherichia coli*	10^9	0.1	Moderate	Excellent	(−)	
		0.5/0.5×2	5	−	−	−			−			○		*Staphylococcus haemolyticus*	10^4	50				

* before treatment / after treatment

** UTI : Criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3. Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with panipenem/betamipron

No.	Age	Treatment: dose (g× times)	Treatment: route	Treatment: duration (days)	Symptoms*	WBC*: VB1	WBC*: VB2	WBC*: EPS	WBC*: VB3	Bacteria*: VB1 species	Bacteria*: VB1 count	Bacteria*: VB2 species	Bacteria*: VB2 count	Bacteria*: EPS species	Bacteria*: EPS count	Bacteria*: EPS MIC	Bacteria*: VB3 species	Bacteria*: VB3 count	Bacteria*: VB3 MIC	Evaluation**: UTI	Evaluation**: Dr	Side effects	Remarks
8	62	0.5/0.5 ×1	i.v.d.	5		±			±	*Serratia marcescens*	$<10^3$	Negative		*Enterococcus faecalis* *Staphylococcus haemolyticus*	10^4 10^3	1.56 0.05	*Pseudomonas aeruginosa*	$<10^3$	6.25	Excluding	Good	(−)	
						−				Negative		Negative		*Staphylococcus haemolyticus*	$<10^2$	0.05	Negative						
9	58	0.5/0.5 ×2	i.v.d.	5		±			++	Negative				*Enterococcus faecium* *Staphylococcus epidermidis*	10^2 10^3	>100 0.1	Negative			Excluding	Good	(−)	
						±			+	Negative				*Enterococcus faecium* *Staphylococcus epidermidis*	$<10^2$ $<10^2$	>100 0.1	Negative						
10	67	1.0/1.0 ×1	i.v.d.	5		−			−	Negative				*Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus mitis*	10^3 10^3	0.025 <0.025	Negative			Excluding	Good	(−)	
						−			−	Negative				*Corynebacterium* spp. *Staphylococcus epidermidis*	10^3 10^2	<0.025 <0.025	Negative						

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

Table 4. Bacteriological response of panipenem/betamipron on bacterial prostatitis

Organism	Before treatment	After treatment	Strains appearing after treatment( )
Escherichia coli	6	0	*Staphylococcus epidermidis* (5)
Staphylococcus epidermidis	2	1	Coagulase-negative staphylococci (1)
Alcaligenes spp.	1	0	*Staphylococcus haemolyticus* (3)
Enterococcus faecalis	1	0	*Enterococcus faecalis* (1)
Staphylococcus haemolyticus	1	1	*Enterococcus faecium* (2)
Streptococcus mitis	1	0	*Corynebacterium* spp. (1)
Enterococcus faecium	1	1	*Flavobacterium indologenes* (1)
			Peptostreptococcus prevotii (1)
Total	13	3	Yeast-like organism (1)

( ) number of strains

Table 5. Overall clinical efficacy of panipenem/betamipron in acute prostatitis patients

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated			4		1					5(83%)
	decreased (replaced)			1							1(17%)
	unchanged										0(0%)
Effect on pain on micturition		5(83%)			1(17%)			0(0%)			Patient total 6
Effect on pyuria		0(0%)			1(17%)			5(83%)			

Excellent	0(%)	Overall efficacy rate 6/6 (100%)
Moderate	6	
Poor(including failure)	0	

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
7	7(100%)	9

* : regardless of bacterial count

である。細菌学的にはシードスワブを用いてEPSを採取して，これを定量培養して検討した[3]。この他に前立腺液中の白血球の動向，症状の観察を行った。全症例の背景と臨床成績の概要はTable 2およびTable 3に示した。急性症の起炎菌はすべてGram-negative rodsで，7例のうち6例が*Escherichia coli*で，*Alcaligenes* spp.が1例であった。慢性症からの分離菌は*Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus mitis*等のGram-positive cocciであった。治療前後の細菌の動向は7種12株中，*E. faecium, S. epidermidis, S. haemolyticus*の各1株ずつが存在したが，他の9株は消失した。投与後Gram-positive cocciを主とした9種16株（1株の真菌を含む）が検出された（Table 4）。総合成績は，主治医判定で急性症7例に対して，著効1例，有効6例で，100%の有効率であった。また，慢性症の3例はいずれも有効であった。

急性症例のうち6例がUTI薬効評価基準（追補）[4]で評価対象とされ，いずれも有効と評価された。しかし，急性症患者のEPS中の白血球に対する効果はほとんど認めなかった（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。臨床検査値の変動では1例にGOT(11→51 U)，GPT(14→59 U)の軽度上昇，1例に好中球の減少（52→27 U）を認めたのみであった。

PAPM/BPはPFへの移行濃度が低いものの[5]，抗菌活性が強いので，急性細菌性前立腺炎の主な起炎菌である*E. coli*に優れた除菌効果を示し，こうした対象に有用な注射用抗菌剤であると考えられた。

文　献

1）上野一恵，島田　馨：第38回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム(1)。CS-976，岐阜，1990

2）鈴木恵三：臓器内濃度および分泌物内濃度，測定とその意義。化学療法の領域　3(5)：31-39，1987

3）鈴木恵三：各種感染症における起炎菌，前立腺。化学療法の領域　6(10)：104～111，1988

4）前立腺小委員会：前立腺炎における化学療法剤の薬効評価法について。泌尿器科紀要 35：427～445，1989

5）鈴木恵三，他（6施設）：注射用抗生物質Imipenem/Cilastatin sodium（MK-0787/MK-0791）のヒト前立腺液への移行と複雑性尿路感染症に対する臨床的評価。Chemotherapy 33（S-4）：793～809，1985

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN BACTERIAL PROSTATITIS

Keizo Suzuki[1], Masaki Horiba[1], Yorio Naide[2], and Hideo Hibi[2]
[1]Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
1-19-1, Minamihara, Hiratsuka 254, Japan
[2]Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

Concentrations of the prostatic fluid with chronic prostatitis was 0.08~0.24μg/ml (n=4) 1 hour after 0.5g/0.5g administration of panipenem/betamipron (PAPM/BP). It was administered to 10 patients with bacterial prostatitis (7 acute, 3 chronic) 1.0g/1.0g~1.5g/1.5g/day for 5~8 days. Judged by UTI criterion, all the cases out of 6 cases evaluable were proved to be moderate. 10 strains including 6 strains of *Escherichia coli* were eradicated out of 13 strains.

No subjective or objective side effects were seen, however slight increase of GOT and GPT was recorded in one case and slight decrease of neutrophil was seen in another case.