

外科領域感染症における panipenem/betamipron の臨床的検討

橋本伊久雄・澤田康夫・中村 孝

天使病院外科*

Panipenem/betamipron を急性腹膜炎 6 例, 急性胆嚢炎 5 例, 手術創感染 2 例計 13 例に投与し臨床効果と安全性の検討を行った。臨床効果判定が可能な 12 例の有効率は 91.7% (著効 4 例, 有効 7 例, やや有効 1 例) であった。細菌学的効果判定が可能な 7 例の菌消失率は 71.4% であった。副作用は 1 例に全身発赤, 嘔吐が認められ, 本剤投与に由来する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words: Panipenem/betamipron, 外科感染症

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剤 panipenem (PAPM) と organic ion transport inhibitor である betamipron (BP) を 1 : 1 (重量比) に配合した注射用抗生剤である。PAPM は β -lactamase に安定で, その阻害作用も強く, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す¹⁾。各種病原菌によるマウス感染治療実験においても優れた効果が認められており, 中枢神経系への作用も imipenem (IPM) に比べ弱いとされている。

一方, BP は腎毒性発現部位への β -ラクタム剤の取り込みを競合的に抑制する作用を有しており, PAPM の腎に対する安全性を高めるとされている²⁾。BP は cilastatin sodium と異なり, 腎デヒドロペプチターゼ - I 阻害作用や薬理作用を持たない安全性の高いアミノ酸誘導体である。

以上の特徴を持った PAPM/BP を外科領域感染症患者に投与し本剤の臨床効果と安全性の検討を行ったので報告する。

対象症例は 1988 年 12 月より 1989 年 5 月までに天使病院外科において感染症と診断された 13 例で, その内訳は急性腹膜炎 6 例, 急性胆嚢炎 5 例, 手術創感染 2 例であった。年齢分布は 13 歳 ~ 79 歳で, 性別は男性 6 例, 女性 7 例であった。PAPM/BP の投与量は 1 回 0.5g/0.5g または 1.0g/1.0g を 1 日 1 ~ 2 回点滴静注で行った。

臨床効果判定は排膿, 圧痛, 発熱, 白血球数, CRP

値などから臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。また, 細菌学的効果は投与前後の細菌検査の結果から消失, 菌交代, 部分消失, 減少, 不変の 5 段階で判定した。また, 本剤投与前分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法³⁾により測定した。

各症例の概要を Table 1 に示した。

本剤の臨床効果は, 急性腹膜炎の 6 例では著効 3 例, 有効 3 例, 急性胆嚢炎の 5 例では著効 1 例, 有効 3 例で, 1 例は副作用が発現したため投与を中止し, 臨床効果判定より除外した。手術創感染の 2 例では有効 1 例, やや有効 1 例であった。効果判定除外例 1 例を除く全 12 例の有効率は 91.7% であった。

本剤投与前に菌が分離された症例は単独菌感染 1 例, 複数菌感染 6 例の計 7 例で, 細菌学的効果は消失 5 例, 減少・菌交代 1 例, 不変 1 例であった。分離された菌種の主なものは *Escherichia coli* 5 株, *E. faecalis* 2 株, *P. aeruginosa* 2 株, *Enterococcus* spp. 2 株であった。不変であった 1 例の分離菌種は *P. aeruginosa* で MIC は 6.25 μ g/ml であった。

副作用は 1 例に全身発赤, 嘔吐が認められた (症例 11)。出現時期は本剤投与開始日の 1 回目の投与開始直後で, 直ちに投与を中止した。中止後 3 ~ 4 時間で症状の消失を認めた。本剤との因果関係は明らかに関係ありと思われた。

本剤に由来する臨床検査値の異常は認められなかった (Table 2)。

カルバペネム系抗生剤 PAPM/BP の抗菌力はこれまでの基礎的検討¹⁾からグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌を含む広範囲の菌種に及んでおり, しかも MRSA, *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を

Table 1. Summary of cases treated with panipenem/betamipron

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	MIC μg/ml (10 ⁶ CFU/ml)	Treatment			Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose(g)			
1	T.K. 61 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	0.20 0.10 0.20	1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	1 7	15.0/15.0	Eradicated	Good	—
2	Y.U. 13 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	Negative		1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	1 7	15.0/15.0	Unknown	Excellent	—
3	J.S. 27 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	Negative		1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	2 6	14.0/14.0	Unknown	Excellent	—
4	A.S. 18 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacillus</i> spp.	0.20 0.20 3.13 0.025	0.5/0.5×1 0.5/0.5×2	2 3	4.0/4.0	Eradicated	Excellent	—
5	M.U. 15 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.20 3.13	0.5/0.5×1 0.5/0.5×2	1 7	7.5/7.5	Eradicated	Good	—
6	M.T. 16 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.20 0.39	1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	1 9	19.0/19.0	Decreased Replaced	Good	—
7	F.S. 66 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Negative		0.5/0.5×1 0.5/0.5×2	2 12	13.0/13.0	Unknown	Excellent	—
8	M.I. 75 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterococcus</i> spp.	0.10 0.78 3.13	1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	1 7	15.0/15.0	Eradicated	Good	—
9	S.A. 53 M	Acute cholecystitis	Cholelithiasis Diabetes mellitus	Not done		1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	2 7	16.0/16.0	Unknown	Good	—
10	J.Y. 27 M	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Negative		0.5/0.5×1 0.5/0.5×2	2 21	22.0/22.0	Unknown	Good	—
11	M.H. 65 M	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1.0/1.0×1	1	1.0/1.0	Unknown	Unknown	Rash Vomiting
12	O.K. 76 F	Post operative wound infection	Rectal cancer Bronchial asthma	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus salivarius</i>	3.13 >100 <0.006	1.0/1.0×1 1.0/1.0×2	1 7	15.0/15.0	Eradicated	Good	—
13	F.T. 79 F	Post operative wound infection	Abdominal wall hernia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25	0.5/0.5×1 0.5/0.5×2	1 12	12.5/12.5	Unchanged	Fair	—

Table 2. Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	CRP (mm)	ESR (mm/h)
1	B	469	16.0	49.0	128	18.3	25	16	427	90	10.3	0.8	139.0	3.7	95.0	6.0	
	A	400	13.5	41.5	75	15.2	23	17	387	54	13.7	0.9	142.0	4.0	110.0	1.0	
2	B	446	13.1	39.7	91	24.1	23	7	375	10	11.6	0.6	145.0	5.1	102.0		
	A	476	14.1	41.2	56	41.6	21	10	356	10	10.1	0.7	145.0	4.5	105.0		
3	B	439	13.9	41.5	84	27.2	34	38	219	152	12.9	0.7	142.0	4.0	99.0	6.0	
	A	461	14.5	42.5	61	40.3	87	96	474	136	21.6	0.8	144.0	4.5	101.0		
4	B	454	12.9	41.2	83	32.0	25	11	323	11	12.3	0.4	143.0	4.5	105.0	0.5	
	A	409	11.6	36.6	55	26.0	21	15	272	10	10.9	0.7	141.0	4.0	99.0		
5	B	500	15.5	44.0	115	21.2	16	6	367	13	19.2	0.7	135.0	4.0	97.0		
	A	472	14.4	41.5	45	36.6	13	6	244	10	10.3	0.7	141.0	4.5	98.0	1.0	
6	B	391	11.1	34.6	144	29.7	24	11	313	8	13.0	0.7	138.0	4.2	104.0	6.0	
	A	398	11.5	35.5	93	50.7	32	18	326	11	8.9	0.6	145.0	4.5	101.0	3.5	
7	B	439	12.3	39.6	62	24.1	23	24	285	84	11.0	0.59	146.3	3.9	104.3		23
	A	395	11.2	35.0	86	19.7	40	36	428	29	9.4	0.7	141.0	3.8	97.0		15
8	B	385	12.1	38.2	43	23.0	19	7	228	16	14.8		141.5	4.0	106.7		
	A	351	10.9	33.5	81	23.0	22	9	323	7	6.9	1.0	142.0	4.2	99.0		
9	B	472	13.3	42.6	49	18.0	22	23	246	35	13.3	0.98	141.9	4.1	103.3		
	A	463	13.6	40.7	60	23.0	20	15	285	20	13.5	0.9	144.0	4.1	100.0		
10	B	569	17.0	50.7	66	34.6	28	23	257	12	9.6	0.92	139.6	4.3	103.5		
	A	494	14.8	44.5	63	32.7	23	32	260	10	10.7	0.9	143.0	3.7	100.0		
11	B	474			58	30.6	15	9	163	14	12.3	0.98	139.3	4.3	105.8		20
	A																
12	B	464	12.9	39.9	179	47.0	132	87	373	147	18.4	0.7	135.0	4.3	97.0	6.0	
	A	417	11.5	36.5	81	38.0	24	12	317	70	12.5	0.9				3.5	
13	B	301	9.5	30.0	62	32.0	20	9	343	21	19.4	2.1	146.0	4.6	110.0		
	A	278	8.8	27.2	48	35.9	19	6	260	14	22.0	2.0	146.0	3.9	109.0		

有していることが知られている。

今回我々は PAPM/BP を13例の外科領域感染症に使用し、その臨床効果と副作用について検討したが、その結果、臨床効果の判定可能であった12例中、急性腹膜炎6例、急性胆嚢炎4例、手術創感染1例計11例が有効以上であり、91.7%という有効率を得た。やや有効であった1例（Case No.13）では本剤投与後自他覚所見、白血球数、CRP 値に改善が認められたが、ドレーンよりの排膿は消失せず、また分離菌も存続していたため、cefotiam, carumonam に投与薬剤を変更し、1日2g、9日間投与で治癒せしめ得た。

細菌学的効果の判定が可能であった症例は7例で、71.4%の菌消失率であり、分離菌のMIC からも本剤の強力な抗菌力が示された。

副作用は全身発赤、嘔吐が1例に認められ、本剤との因果関係は明らかに有りと思われた。本剤投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

以上より、PAPM/BP は外科領域感染症において十分有用と考えられ、今後さらなる検討に値する抗生剤であると思われた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN SURGERY

Ikuko Hashimoto, Yasuo Sawada, and Takashi Nakamura
Department of Surgery, Tenshi General Hospital
Kita 12-jo, Higashi 3-31, Higashi-ku, Sapporo 065, Japan

Panipenem/betamipron was administered to the total of 13 patients, including 6 with acute peritonitis, 5 with acute cholecystitis, and 2 with surgical wound infection, and the clinical efficacy and safety of this drug were determined.

The efficacy rate in 12 patients eligible for the evaluation of clinical efficacy was found to be 91.7% (4 with excellent response, 7 with good response, and 1 with fair response). The eradication rate of bacteria in 7 patients eligible for the evaluation of bacteriological efficacy was determined to be 71.4%.

One patient had redness in the entire body and vomiting as side effects. There were no abnormal changes in laboratory findings.