

外科領域感染症に対する panipenem/betamipron の臨床的検討

猶本良夫・折田薫三・淵本定儀・合地 明
岡山大学医学部第一外科*

佐藤克明・紙谷晋吾
佐藤胃腸科外科病院

小長英二・竹内仁司・後藤精俊・柏谷昌昭
国立岩国病院外科

朝倉 晃・石井泰則
社会保険広島市民病院外科

14例の外科領域感染症に対し、panipenem/betamipron (PAPM/BP) の臨床検討を行った。その結果、著効4例、有効9例、無効1例であり、有効率は92.9%であった。分離された27株の細菌のうち2株を除いて25株が消失し、その消失率は92.6%であった。随伴症状としては、軽度の皮疹と一過性の肝機能検査値異常が出現したが、腎機能に異常はみられなかった。以上より PAPM/BP は有用で安全な薬剤であると考えられた。

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

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物質 panipenem (PAPM) と腎毒性軽減作用を有する betamipron (BP) を 1:1 (重量比) に配合した製剤である。PAPM は β -lactamase に安定で、その阻害活性も強く、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌に強力な抗菌活性を示し、中枢神経系への作用も極めて弱い。

PAPM/BP を点滴静注後の血中濃度の推移は、臨床用量内で dose response を示し、血中濃度半減期は PAPM で約1時間、BP で約0.7時間である。PAPM は、喀痰中、胆汁中、女性生殖器組織内、上顎洞粘膜内、皮膚組織等へ良好な移行を示し、尿中に未変化体、代謝物を併せて90%以上が排泄される¹⁾。

今回、我々は外科領域感染症に対する PAPM/BP の有効性、安全性を検討したので、その成績を報告する。

対象は1989年3月より1991年3月までの間に岡山大学第一外科、国立岩国病院外科、佐藤胃腸科外科病院(倉敷市)、社会保険広島市民病院外科にて治療を受けた14例である。感染症の内訳は創感染症3例、膿瘍6例(腹腔内:5例、背部:1例)、腹膜炎1例、胆管炎1例、胆嚢炎1例、急性乳腺炎1例、骨髄炎1例であった。投与方法は PAPM/BP を1回0.5g/0.5g~1.0

g/1.0g を1日1~3回、3~14日間(平均8.6日間)点滴静注した。投与量の設定は患者背景ならびに疾患の重症度を勘案して行った。効果判定は、本剤のそれぞれ、投与前、投与中、投与後の自他覚所見を基として、体温、排膿、筋性防御、腹部膨満、圧痛などの推移、さらに白血球数、CRP、赤沈などの炎症反応の変化から、本剤投与3日以内に大半が消失・正常化あるいは改善したものを著効、5日以内に半数以上が消失・正常化あるいは改善したものを有効、7日以内に何らかの改善がみられたものをやや有効とし、7日以上にても改善がみられないものを無効とした。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤あるいは、明らかに本剤の臨床効果等に影響を与える薬剤の投与は行っていない。

臨床効果の検討では14例中13例(92.9%)に著効または有効が得られた。その内訳は創感染症では3例全例が有効、膿瘍では6例中2例に著効、3例に有効がみられた。放射線腸炎による骨盤腔内膿瘍の1症例では、投与前後で起炎菌は消失したが、臨床効果は無効であった。腹膜炎は1例で、著効が認められた。胆嚢炎、胆管炎、急性乳腺炎、骨髄炎各1例では有効3例、著効1例であった (Table 1, 2)。

細菌学的には13例より21菌種27株が分離され、可能な限りその MIC を測定した²⁾。分離菌の内訳はグラム陽性菌が5菌種8株、グラム陰性菌8菌種11株、嫌気性菌は8菌種8株であった。細菌学的効果はグラム陽性菌8株中7株、グラム陰性菌11株中10株、嫌気性菌

Table 1. Clinical summary of surgical infections treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Region	State	Underlying disease	Treatment		Organisms (before/after)	MIC (μg/ml)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Side effect
							daily dose (g × times)	duration (days)					
1	76	M	wound infection	abdominal region	moderate	post operative rectal cancer	1.0/1.0 × 2 0.5/0.5 × 2	4 4	<i>Serratia marcescens</i> <i>Bacteroides fragilis</i> (-)	0.39 0.2	Good	Eradicated	(-)
2	43	M	wound infection	abdominal wall	mild	rupture of intestine	0.5/0.5 × 2	8	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	0.1 0.1	Good	Eradicated	(-)
3	68	M	wound infection	perineum	moderate	rectal cancer	1.0/1.0 × 2	10	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	5.0 3.13	Good	Decreased	(-)
4	77	F	pan- peritonitis	sigmoid	severe	bronchial asthma	0.5/0.5 × 3 0.5/0.5 × 2	8 2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56 0.1 0.025 1.56	Excellent	Partially eradicated	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑ LDH ↑ γGTP ↑ LAP ↑
5	40	F	abscess	retro- peritoneum	moderate	none	0.5/0.5 × 2	7	<i>Enterococcus avium</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Bacteroides uniformis</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Bifidobacterium</i> spp. (-)	0.39 <0.006 1.56 0.025 0.025	Good	Eradicated	(-)
6	67	M	abscess	intra- abdomen	mild	post operative early gastric cancer	0.5/0.5 × 1	3	<i>Xanthomonas maltophilia</i> (-)	>100	Good	Eradicated	eruption
7	15	M	abscess	intra- abdomen	severe	appendicitis	0.25/0.25 × 2	8	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus avium</i> <i>Bacillus</i> spp. (-)	0.1 0.1 0.012	Excellent	Eradicated	(-)
8	54	F	abscess	ileocecum	moderate	perforation of intestine	0.5/0.5 × 2	10	Anaerobic Gram-positive coccus (-)		Excellent	Eradicated	(-)
9	65	F	abscess	pelvic cavity	moderate	irradiation enteritis	0.5/0.5 × 2	6	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Eubacterium aerofaciens</i> <i>Bacteroides ovatus</i>	0.2 0.2 0.1	Poor	Replaced	(-)
10	47	F	abscess	back	mild	mammary cancer	0.5/0.5 × 2	12	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	25	Good	Eradicated	(-)
11	72	M	cholecys- titis	-	moderate	cholecys- tectomy	0.5/0.5 × 2	12	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus faecalis</i> (-)	0.2	Good	Eradicated	(-)
12	69	F	cholangitis	-	mild	pancreatic cancer	0.5/0.5 × 2	5	<i>Enterobacter aerogenes</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
13	18	F	acute mastitis	-	mild	none	0.5/0.5 × 2	8	(-)		Good	Unknown	(-)
14	77	F	osteomye- litis	pubes	mild	wound infection	0.5/0.5 × 2	14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (-)	6.25 0.025	Excellent	Eradicated	(-)

Table 2. Clinical effect of panipenem/betamipron

Diagnosis	Cases	Duration (days)	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
wound infection	3	8~10		3			3/3 (100)
abscess	6	3~12	2	3		1	5/6 (83.3)
panperitonitis	1	10	1				1/1 (100)
cholecystitis, cholangitis, mastitis, osteomyelitis	4	5~14	1	3			4/4 (100)
Total	14	3~14	4	9		1	13/14 (92.9)

Table 3. Laboratory findings before and after administration of panipenem/betamipron

		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	264	8.1	36.5	11700	0	27	26	125	21.9	0.90
	A	325	9.9	39.3	6900	3	14	11	124	12.1	1.04
2	B	419	12.4	36.8	5700	11	18	30	72	16.9	1.12
	A	399	11.7	35.7	4600	9	12	16	60	16.4	1.38
3	B	392	9.9	21.2	9200	3	391	270	350	22.5	1.17
	A	328	10.6	37.3	4300	8	69	88	207	17.7	1.30
4	B	423	13.8		15800	0	25	18	* 4.1	17.0	
	A	373	12.3		7700	3	182	116	* 19.7	9.4	
5	B	388	11.5		12100	1	16	13	* 6.3	10.6	1.00
	A	374	10.9		7400	5	30	27	* 7.3	12.1	
6	B	420	12.3	29.5	13100	2	33	29	354		
	A	432	12.3		7000	1	27	22	149		
7	B	495	14.2	26.0	8700	0	58	93	370	11.1	1.00
	A				7400	1					
8	B	394	11.7	34.5	11500	0	14	12	118	5.3	0.85
	A	368	10.8	33.5	5800	4	22	21	90	7.6	0.77
9	B	336	10.7	47.0	9000	1	37	65	374	13.6	0.83
	A	334	10.8	49.2	6400	2	19	20	220	11.1	0.76
10	B	258	8.1	17.7	3100	0	34	7	102	14.1	0.84
	A	438	12.6	14.0	8000	0	46	11	145	6.3	0.81
11	B	540	14.4	10.6	7000	7	17	20	160	12.4	1.16
	A	434	11.5	22.4	9400	0	16	13	208	23.5	1.35
12	B	332	11.1	13.1	4800	2	25	17	325	16.0	0.70
	A	352	11.5	17.1	3700		17	9	323	6.0	0.60
13	B	474	16.7	13.4	5900	3	14	15	126	10.5	0.73
	A	507	17.7	13.1	6300	1	26	20	169	24.7	0.96
14	B	285	8.6	18.7	7700	5	15	3	200	5.8	1.01
	A	267	8.2	17.1	5400	2	18	5	187	4.8	1.28

B: before A: after *: KA

は8株全株に消失がみられた。全体で27株中消失25株(92.6%)、存続2株(7.4%)であった。

副作用については、十分な観察、検査を行い慎重に検討した。1例に軽度の皮疹、1例に一過性のGOT、GPT、AL-P、LDH、 γ -GTP、LAPの上昇を認めた。後者は汎発性腹膜炎に対し開腹ドレナージ術を施行した症例であり、肝機能検査値上昇の原因は手術、麻酔、他の薬剤の影響も無視できないものと考えられるが、PAPM/BPの影響を否定し得なかった(Table 3)。

カルバペネム系抗生物質は、強力でしかも幅広い抗菌力を持ち、現在MRSAなどの多剤耐性菌に高い有効性を示し、臨床における使用頻度は増加の傾向にある。PAPM/BPは今回の外科領域感染症における検討

でも、92.9%と高い臨床効果が得られ、imipenem/cilastatin sodiumと比較して劣らない成績であった³⁾。安全性からみても本剤の有用性が示唆された。

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)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 副島林造, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(2)。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1981

CLINICAL STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN SURGICAL INFECTIONS

Yoshio Naomoto¹⁾, Kunzo Orita¹⁾, Sadanori Fuchimoto¹⁾, Akira Gouchi¹⁾,
Eiji Konaga²⁾, Hitoshi Takeuchi²⁾, Kiyotoshi Goto²⁾, Masaaki Kashitani²⁾,
Katsuaki Sato³⁾, Shingo Kamitani³⁾, Akira Asakura⁴⁾ and Yasunori Ishii⁴⁾

¹⁾First Department of Surgery, Okayama University School of Medicine
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾Department of Surgery, Iwakuni National Hospital

³⁾Sato Hospital of Gastrointestinal Surgery

⁴⁾Department of Surgery, Hiroshima City Hospital

A clinical study on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem, was performed in 14 infected patients. Excellent efficacy was obtained in 4 patients, good in 9 and poor in 1, that is, the clinical efficacy rate was 92.9%.

27 strains isolated from those patients were highly sensitive to PAPM/BP except for 2 strains. The efficacy rate was bacteriologically 92.6%.

Regarding complications, the low grade of skin rash and the transient disorder of liver function were observed in one case respectively. No renal dysfunction was found.

PAPM/BP was considered both the useful and safe antibiotic.