

## 健康成人の腸内細菌叢に及ぼすpanipenem/betamipron連続投与の影響

大屋 哲・土門春樹・勝田光大・矢島 努・宇津井幸男・竹之内俊・  
福岡 隆・安食洋子・関根奈穂子・笠原真由美・安田 紘  
三共株式会社・生物研究所\*

渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

健康成人男性志願者5名にpanipenem/betamipron(PAPM/BP)を1回500mg/500mg, 1日2回, 4.5日点滴静注した時の腸内細菌叢に及ぼす影響を糞便中の構成細菌を検索することにより検討した。この連続投与により一部の菌種において菌数の減少あるいは消失を見たが, 総好気性菌数, 総嫌気性菌数, 総菌数には大きな変動はなかった。*Clostridium difficile*ほどの検体からも検出されなかった。また, *C. difficile* D-1 antigenや $\beta$ -lactamase活性も検出されなかった。健康成人男性志願者2名によるPAPM/BP 1回1000mg/1000mg, 1日2回, 4.5日点滴静注投与においてもほぼ同様の結果であった。これらのPAPM/BP連続投与による腸内細菌叢に及ぼす影響は大きくないものと考えられた。

**Key words** : Panipenem/betamipron, Panipenem, カルバペネム, 連続投与, 腸内細菌叢

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)は三共株式会社研究所で創製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アミノ酸誘導体betamipron(BP)との1:1の合剤である。主薬PAPMはグラム陽性, グラム陰性, 好気性, 嫌気性を問わず幅広い抗菌スペクトルと強力な殺菌作用を有する抗生物質である<sup>1)</sup>。PAPMはヒトでは腎臓からの代謝排泄が主で, 胆汁中へはほとんど排泄されない。従って, 人体に投与した場合に腸管内へ活性体が高濃度で移行する可能性は低く, 腸内細菌叢に及ぼす影響は少ないものと予想される。

今回, 臨床第I相試験の一環として健康成人男子5名にPAPM/BPを500mg/500mg $\times$ 2/日 $\times$ 4.5日(点滴静注, 最終日は1回投与)連続投与したときの腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。また追加試験として1000mg/1000mg $\times$ 2/日 $\times$ 4.5日についても同様に検討したので報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 被験者の背景および投与方法

PAPM/BP臨床第I相試験実施時の健康な成人男性被験者5名(Table 1, ボランティア1~5)を対象とし, PAPM/BPを1回500mg/500mg, 1日2回(9時と21時), 4.5日(最終日は9時のみ), 60分かけて点滴静注

した。糞便の採取は投与開始2日目(Day 2), 5日目(Day 5), 投与終了後3日目(Day 8), 以後1週間隔(Day 15, Day 22, Day 30, Day 36)および対照として投与前6日(Day -6)の合計8回行った(Table 2)。また, 1回1000mg/1000mg, 1日2回, 4.5日の追加試験(ボランティア6, 7)では, 投与開始5日目(Day 5), 終了後14日目(Day 19)および対照として投与前6日(Day -6)の合計3回糞便の採取を行った(Table 3)。午前中に採取した糞便検体は全量密閉プラスチック容器中で5℃に保冷して輸送し, 直ちに細菌の分離同定試験, *Clostridium difficile* D-1 antigenの検出および $\beta$ -lactamase活性測定に供した。

Table 1. Volunteers for the fecal microflora study

Administration	Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)
500 mg/500 mg $\times$ 9	1	36	65.0	164.8
	2	35	57.0	177.0
	3	28	82.8	186.0
	4	27	62.0	167.1
	5	39	66.6	173.0
	Average		33.0	66.7
1000 mg/1000 mg $\times$ 9	6	26	64.8	174.8
	7	31	64.0	174.3

Table 2. Schedule for administrations of panipenem/betamipron and samplings of microflora test (500mg/500mg×9)

	Day										
	-6	1	2	3	4	5	8	15	22	30	36
Administration		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Microflora test	*		*			*	*	*	*	*	*

Table 3. Schedule for administrations of panipenem/betamipron and samplings for microflora test (1000mg/1000mg×9)

	Day						
	-6	1	2	3	4	5	19
Administration		*	*	*	*	*	*
Microflora test	*					*	*

Table 4. Media used for isolation of bacteria from feces.

Medium (manufacturer)	Isolation for :
for aerobes	
GAM agar (Nissui)	aerobic spores
Trypticase soy agar (BBL)	all aerobes
DHL agar (Eiken)	Enterobacteriaceae
SF agar (Eiken)	<i>Enterococcus</i> spp.
PEA blood agar (Nissui)	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.
NAC agar (Eiken)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
No. 110 agar (Nissui)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Micrococcus</i> spp.
<i>Candida</i> GE agar (Nissui)	Yeasts
for anaerobes	
GAM agar (Nissui)	all anaerobes anaerobic spores
BL agar (Nissui)	all anaerobes <i>Bifidobacterium</i> spp.
KM-VC <i>Brucella</i> blood agar (BBL)	<i>Bacteroides</i> spp.
BBE agar (Kyokuto)	<i>Bacteroides fragilis</i> group
Modified FM agar (Nissui)	<i>Fusobacterium</i> spp.
BS agar (Nissui)	<i>Bifidobacterium</i> spp.
<i>Bacteroides</i> agar (Nissui)	<i>Clostridium</i> spp.
CCMA agar <sup>3)</sup>	<i>Clostridium difficile</i>
PO agar (Nissui)	<i>Clostridium</i> spp.
PNC agar (Nissui)	<i>Clostridium</i> spp.
CW egg yolk agar (Nissui)	<i>Clostridium perfringens</i>
LBS agar (BBL)	<i>Lactobacillus</i> spp.
PS agar (Nissui)	anaerobic cocci
PMS agar (Nissui)	anaerobic cocci

## 2. 検査材料からの細菌の分離同定

採取した検体は性状を記録した後、ビーズ玉入りの滅菌中試験管に約1gを正確に秤量し、直ちにanaerobic chamber (Forma Anaerobic system, 80% N<sub>2</sub>, 10% H<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>)に搬入した。これにあらかじめ還元処理を施した嫌気性菌用希釈液<sup>2)</sup>(1 liter中KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 4.5 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 6.0g, L-cystein HCl·H<sub>2</sub>O 0.5g, Tween 80 0.5g, agar 1.0g)を9倍量を加え、ミキサーで均一となるまで攪拌し、10倍希釈液(10<sup>-1</sup>)とした。これを希釈液でさらに10倍ずつ10<sup>-8</sup>まで希釈し、各希釈検体の0.05mlをそれぞれ好気性菌用および嫌気性菌用分離培地 (Table 4) にコンラージ棒で均一に塗布し、嫌気性菌用はanaerobic chamber内で48時間、好気性菌用は通常の空気環境下のフラン器内で24時間それぞれ37℃で培養した。分離培地で分離した嫌気性菌のコロニーは変法GAM agar<sup>2)</sup>で、好気性菌はTrypticase soy blood agar (TSBA), Trypticase soy agar (TSA) または Mueller-Hinton agar (MHA) で純培養した。分離培地および純培養培地上に生育したコロニーは種類ごとに個数と形状を記録し、グラム染色により菌の形状、染色性を調べた。好気性菌の中でDHL, nutrient agar およびNo.110培地から分離した菌はEnterotube (Roche) により菌種を同定した。嫌気性菌の中でBBEおよびFM培地から分離した菌はRapID ANA (Innovative Diagnostic Systems, Atlanta) により菌種を同定した。

## 3. 芽胞数の測定

糞便の10倍希釈液 1 mlに等量の95%エタノールを加え随時攪拌しながら室温に1時間放置した後、希釈液

で適当に希釈してそれぞれ2枚のGAM agar培地に植えた。37℃で1枚は好気培養、他は嫌気培養して生育したコロニー数を数えた。

## 4. 菌数の算出

各分離培地上のコロニーを数え、以下の方法で糞便乾燥重量1g当りの生菌数として表した。糞便約1gを秤量し(湿潤重量)、80℃で一晩乾燥させた後再び重量を測定して、乾燥重量を求めた。湿潤重量/乾燥重量をファクターとして求め、これにより生菌数を補正

した。

### 5. 糞便中の *C. difficile* D-1 antigen および $\beta$ -lactamase 活性の検出

糞便の10倍希釈液を4℃で5,000×g, 20分間遠心分離し, その上清をミリポアフィルター(0.45 $\mu$ m)で濾過して被検液とした。*C. difficile* D-1 antigenはC. D. Check D-1(三菱化成)を用いたlatex immunoassay法により検出した。 $\beta$ -Lactamase活性は100 $\mu$ M nitrocefinを基質としてchromogenic cephalosporin法<sup>3)</sup>で測定した(2.29 $\Delta$ A/mM/cm at 376nm)。

## II. 実験結果

### 1. PAMP/BP 500mg/500mg×9回連続投与

#### 1) 便性状および消化器症状

Table 1に被験者の背景を示した。PAMP/BP 500mg/500mgを溶解液100mlに溶解し, 午前9時および午後9時の1日2回, 約60分間かけての点滴静注を合計9回(5日目は午前9時のみ)行った(Table 2)。糞便の性状はすべてのボランティアのすべての検体において肉眼所見は正常であり, 軟便, 下痢便などの異常は全く認められなかった。消化状態も肉眼的には異常は認められなかった。

#### 2) 腸内細菌叢の変動

ボランティア5例の糞便乾燥重量1g当りの総菌数, 総好気性菌数および総嫌気性菌数をそれぞれFig. 1, 2および3に, 菌種別の結果をTable 5(好気性菌)およびTable 6(嫌気性菌)に示す。総好気性菌数はボランティア1, 3, 5では常に $10^6 \sim 10^8$ CFU/gの間で推移し, 薬剤投与による影響は見られなかった。ボランティア2

では投薬終了後10日目(Day 15)に, ボランティア4では投薬終了後17日目(Day 22)に総好気性菌数が一過性に増加した。ボランティア2は*Enterococcus*( $1.4 \times 10^9$ CFU/g)と*Bacillus*( $1 \times 10^9$ CFU/g)が, ボランティア4は*Enterococcus*( $3.3 \times 10^{11}$ CFU/g)が増加していた。総嫌気性菌数はどのボランティアにおいても常に $10^{10} \sim 10^{12}$ CFU/gの間を推移し, 薬剤投与の影響を受けなかった。総嫌気性菌数は総好気性菌数の約100倍あったので両者を合計した総菌数は総嫌気性菌数にほぼ等しかった。総菌数は5ボランティアいずれも概ね $10^{10} \sim 10^{11}$ CFU/gであり投与前, 投与期間中, 投与終了後いずれにおいても大きな変動はなかった。

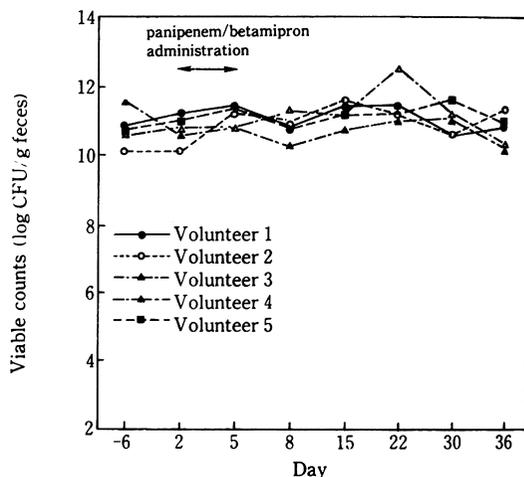


Fig. 2. Total number of anaerobic bacteria isolated from feces samples of healthy volunteers

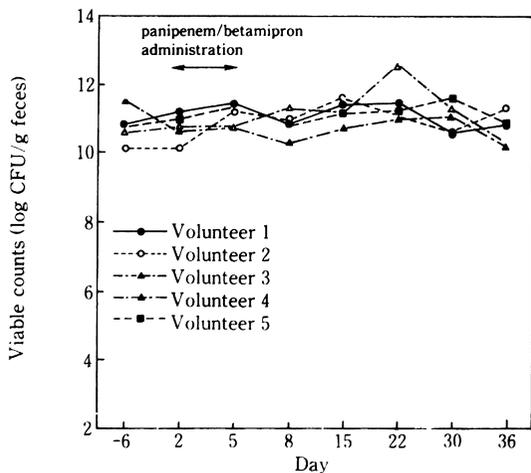


Fig. 1. Total number of bacteria isolated from feces samples of healthy volunteers

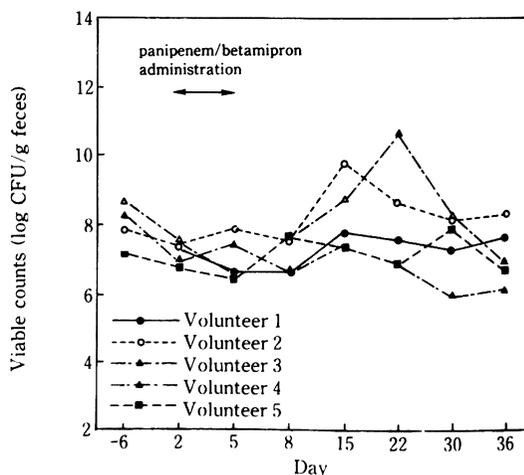


Fig. 3. Total number of aerobic bacteria isolated from feces samples of healthy volunteers

好気性菌ではEnterobacteriaceaeが投薬前後を通して常に $10^7$ CFU/g程度検出された。*Enterococcus*もほぼどのサンプルからも $10^5$ ~ $10^7$ CFU/g程度検出され、これらの菌種は投薬の影響を受け難いものと思われた。*Streptococcus*および*Staphylococcus*は投薬5日目(Day 5)か

ら投薬終了後10日目(Day 15)までの間検出率が低かった。*Bacillus*は菌数はそれほど多くはなかったが( $10^3$ ~ $10^5$ CFU/g)ほぼ常時検出され、投薬の影響をほとんど受けなかった。ブドウ糖非発酵菌の検出率は低く(0~40%)、薬剤投与との関連性も見られなかった。Yeastsは20~60

Table 5. Influence of repeated administrations of panipenem/betamipron on the aerobic microflora of 5 healthy volunteers.

Isolate	Viable counts <sup>a)</sup> at the day :							
	-6	1*	5*	8	15	22	30	36
Enterobacteriaceae	7.5±0.3 (100%)	6.8±0.1 (100%)	6.6±0.3 (100%)	7.2±0.3 (80%)	6.7±0.7 (100%)	7.1±0.3 (100%)	6.9±0.5 (100%)	6.2±0.7 (100%)
<i>Enterococcus</i>	5.9±0.7 (80%)	5.3±0.7 (80%)	5.8±0.2 (80%)	5.9±0.4 (100%)	6.8±0.7 (100%)	7.7±1.3 (80%)	6.5±0.3 (80%)	5.0±0.5 (80%)
<i>Streptococcus</i>	7.0 (40%)	6.3±0.2 (60%)	6.0 (20%)	6.9 (20%)	6.3 (20%)	7.1±0.9 (40%)	7.2±0.2 (60%)	6.7±0.3 (60%)
<i>Staphylococcus</i>	6.5 (20%)	4.5 (20%)	- <sup>b)</sup>	-	-	4.3 (20%)	5.2 (20%)	4.2 (20%)
<i>Bacillus</i>	5.1±0.6 (80%)	4.4±0.3 (100%)	3.8±0.3 (100%)	3.7±0.1 (60%)	5.9±0.9 (80%)	4.2±0.3 (100%)	3.9±0.4 (100%)	3.9±0.2 (80%)
Glucose nonfermenter	5.0 (20%)	3.6 (20%)	4.7±0.5 (40%)	-	5.4 (20%)	-	4.1±0.9 (40%)	2.7 (20%)
Yeasts	5.0 (20%)	4.8 (40%)	5.0±0.1 (40%)	5.2±0.4 (40%)	5.1±0.3 (40%)	4.6±0.2 (60%)	4.3±0.5 (40%)	4.7±0.5 (60%)
total aerobes	8.2±0.2 (100%)	7.3±0.1 (100%)	7.0±0.3 (100%)	7.2±0.2 (100%)	8.2±0.4 (100%)	8.3±0.8 (100%)	7.6±0.2 (100%)	7.1±0.3 (100%)

a) expressed as logarithm of CFU/g feces±SE, figures in parentheses are frequencies of isolation among 5 volunteers

b) no isolates

\* day of administrations

Table 6. Influence of repeated administrations of panipenem/betamipron on the anaerobic microflora of 5 healthy volunteers.

Isolate	Viable counts <sup>a)</sup> at the day :							
	-6	1*	5*	8	15	22	30	36
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10.1±0.3 (100%)	10.1±0.2 (100%)	10.4±0.2 (100%)	9.6±0.5 (100%)	10.0±0.3 (100%)	9.8±0.3 (100%)	10.1±0.2 (100%)	9.1±0.4 (100%)
<i>Fusobacterium</i>	6.5±1.1 (40%)	8.1±1.0 (60%)	8.4±0.5 (40%)	5.5±1.2 (60%)	6.6±1.0 (40%)	5.9±1.4 (40%)	6.6±1.3 (40%)	3.9±0.3 (60%)
<i>Bifidobacterium</i>	9.9±0.2 (100%)	10.0±0.1 (100%)	10.8±0.1 (100%)	10.3±0.2 (100%)	10.5±0.2 (100%)	10.9±0.2 (100%)	10.4±0.1 (100%)	10.2±0.2 (100%)
<i>Lactobacillus</i>	5.8±0.6 (40%)	4.8±0.8 (60%)	5.5±0.6 (60%)	4.3±0.6 (60%)	5.0±0.7 (80%)	5.0±0.6 (80%)	6.2±0.3 (80%)	5.8±0.4 (80%)
<i>Clostridium perfringens</i>	- <sup>b)</sup> (0%)	5.6 (20%)	4.9 (20%)	6.0 (20%)	5.6±1.0 (60%)	- (0%)	6.3 (20%)	4.4±0.1 (40%)
<i>Clostridium difficile</i>	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)
Other Clostridia	7.7±0.2 (100%)	7.7±0.4 (100%)	7.9±0.3 (100%)	7.2±0.1 (100%)	7.5±0.3 (100%)	7.4±0.2 (100%)	7.3±0.2 (100%)	7.8±0.4 (100%)
Gram-positive rods	10.1±0.1 (100%)	10.2±0.2 (100%)	10.5±0.2 (100%)	10.5±0.1 (100%)	10.8±0.2 (100%)	11.1±0.3 (100%)	10.7±0.2 (100%)	10.2±0.1 (100%)
<i>Veillonella</i>	- (0%)	3.0 (20%)	5.8 (20%)	6.4 (20%)	6.4 (20%)	- (0%)	5.0 (20%)	- (0%)

a) expressed as logarithm of CFU/g feces±SE, figures in parentheses are frequencies of isolation among 5 volunteers

b) no isolates

\* day of administrations

％の低い検出率であり、投薬の影響はないものと思われた。

嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* group, *Bifidobacterium* およびグラム陽性桿菌はいずれもどのサンプリングにおいても常に検出され、投薬の影響を受けなかった。*Lactobacillus* は  $10^4 \sim 10^6$  CFU/g 程度、検出率は 40～80％で一定していた。Clostridia では *Clostridium perfringens* は投薬前には検出されなかったが、投薬中および投薬終了後には  $10^4 \sim 10^6$  CFU/g 程度の菌が 20～40％検出された。*C. difficile* は投薬前後を通して全く検出されなかった。*C. difficile*, *C. perfringens* 以外の Clostridia は  $10^7$  CFU/g 程度どの検体からも常に検出された。*Veillonella* は投薬前には検出されなかったが、投薬中および投薬後に 20％,  $10^3 \sim 10^6$  CFU/g 程度検出された。*Fusobacterium* は 40～60％の検出率で  $10^6$  CFU/g 程度の菌量が検出されたが、投薬 5 日目 (Day 5) にはやや高い値を示した。

Table 7 には *B. fragilis* group と Enterobacteriaceae 中で同定された主要検出菌種を示した。*B. fragilis* group では *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,

*Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis* が投薬前後を通じて  $10^6 \sim 10^{10}$  CFU/g 程度の菌数が常時検出された。Enterobacteriaceae では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* が  $10^4 \sim 10^7$  CFU/g 程度が投薬前後を通して検出された。その他の菌種は常に検出されたものはなかった。

### 3) *C. difficile* D-1 antigen の検出

Table 8 に *C. difficile* D-1 antigen の検出結果を示した。5 ボランティアの 8 検体すべてにおいて *C. difficile* D-1 antigen の活性は陰性または ± (250ng/ml 未満) であり、陽性 (500ng/ml 以上) は全くなかった。

### 4) $\beta$ -Lactamase 活性

5 ボランティアの 8 検体すべてにおいて  $\beta$ -lactamase は全く検出されなかった。

### 5) 投薬前後の分離菌の PAPM に対する感受性の変化

投薬により PAPM に対する分離菌の感受性が変化するか否かを調べるため、投薬前後ともに数株以上検出された菌種について、投薬前および投薬後の 2 群に分けて PAPM に対する感受性の変化を好気性菌は MHA

Table 7. Isolates of *Bacteroides fragilis* group and Enterobacteriaceae

Species	Viable counts <sup>a)</sup> in feces sampled on the day:							
	-6	2*	5*	8	15	22	30	36
<i>Bacteroides fragilis</i>	9.2	9.4	9.2	8.8	9.5	9.6	9.3	8.3
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	9.3	9.9	10.1	9.2	9.2	9.3	9.7	8.6
<i>Bacteroides vulgatus</i>	9.7	9.3	10.1	9.1	9.8	8.5	9.2	8.8
<i>Bacteroides distasonis</i>	10.1	9.9	7.7	9.7	9.1	9.4	7.8	9.1
<i>Escherichia coli</i>	7.4	6.5	6.0	7.1	6.7	6.8	7.2	6.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.4	4.9	5.9	5.1	5.2	6.2	4.2	5.1
<i>Citrobacter freundii</i>	5.6	4.8	5.1	0	5.8	6.2	0	0

a) log (CFU/g feces)

\* day of administrations

Table 8. Detection of *Clostridium difficile* D-1 antigen in feces

Volunteer	D-1 antigen <sup>a)</sup> detected in feces sampled on the day:							
	-6	2*	5*	8	15	22	30	36
1	±	±	±	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	±	±	—	—	—	—

a) assayed by C.D. Check D-1 (Mitsubishi Kasei)

— : < 125 ng/ml; ± : < 250 ng/ml; + : ≥ 500 ng/ml

\* day of administrations

で、嫌気性菌はGAM agarで調べた (Table 9)。検討した7菌種のうち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis* および *Fusobacterium mortiferum* の6菌種の感受性は投薬前後でほとんど変化していなかったが、*B. fragilis* では投薬後のMIC<sub>50</sub>が8倍増大していた。しかし、MICのrangeはともに0.025~0.78μg/mlであり、変化は見られなかった。

## 2. PAPM/BP 1000mg/1000mg×9回連続投与

1回500mg/500mg投与時とは異なるボランティア2名 (Table 1)により、1回1000mg/1000mg 9回連続投与試験を行った。この追加試験での糞便の採取は投薬前、投薬中、投薬終了後各1回行った (Table 3)。糞便の性状は2人のボランティアのすべての検体において肉眼所見は正常であり、軟便、下痢便などの異常は全く認められなかった。消化状態も肉眼的には異常は認められなかった。

Table 10およびTable 11に2ボランティアの各検体における検出菌を示した。総好気性菌数、総嫌気性菌数は2ボランティアともに投薬前後を通して大きな変化を示さず、薬剤投与の影響を受けなかった。総嫌気性菌数は総好気性菌数の100倍程度あったため両者を合計した総菌数は総嫌気性菌数にほぼ等しかった。2ボランティアとも500mg/500mg×9回連続投与の場合と比べるとやや総菌数が多くなっていた。ボランティア6

では *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus* が投薬5日目 (Day 5) で検出されなくなり、投薬終了後14日目 (Day 19) に再び検出された。ボランティア7ではブドウ糖非発酵菌、*Staphylococcus* が同様に投薬5日目 (Day 5) に検出されなくなっていた。それ以外の菌種では概ね菌数の変化はわずかであった。

2ボランティアのすべての検体において *C. difficile* D-1 antigenは全く検出されなかった。 $\beta$ -Lactamaseもどの検体からも検出されなかった。

## III. 考 察

PAPM/BPを1回500mg/500mg、1日2回、4.5日 (5日目は1回) 点滴静注した時の5ボランティアの糞便中の細菌叢の変化は概ね薬剤投与の影響を受けず安定していた。総好気性菌数、総嫌気性菌数、総菌数は一部の例外を除きいずれも通常の変動以上の変化は認められなかった。総好気性菌数ではボランティア2と4で一過性の増加が見られた。ボランティア2はサンプリング前日に納豆を摂取したことが明らかになり、このことに由来するものではないかと思われる。ボランティア4では食事との関連性は不明であったが、投与終了後17日目であること、増加した菌種が *Enterococcus* であること、増加が一過性であることを考慮すると、乳製品などの摂取による可能性が考えられる。薬剤投与との関連性は不明であった。これらのボランティアにおいて、主要検出菌の範囲内では投薬による影響は

Table 9. Susceptibilities to panipenem of bacteria isolated pre- and post- administrations

Species	Sampling	No. of strains	MIC (μg/ml)		
			range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i>	pre	9	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	post	14	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
<i>Citrobacter freundii</i>	pre	3	0.10 ~ 0.10	0.10	0.10
	post	6	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pre	4	0.10 ~ 0.10	0.10	0.10
	post	6	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i>	pre	5	0.025 ~ 0.78	0.05	0.78
	post	21	0.025 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	pre	8	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	post	20	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Bacteroides distasonis</i>	pre	4	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	post	11	0.10 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	pre	5	0.39 ~ 0.39	0.39	0.39
	post	5	0.39 ~ 0.39	0.39	0.39

Table 10. Influence of repeated administrations of panipenem/betamipron on the microflora of volunteer 6.

Isolate	viable counts <sup>a)</sup> on the day:		
	-6	5*	19
Enterobacteriaceae	5.32	4.91	7.51
<i>Enterococcus</i>	- <sup>b)</sup>	4.48	-
<i>Streptococcus</i>	5.57	-	7.95
<i>Staphylococcus</i>	-	-	-
<i>Bacillus</i>	3.72	3.00	3.26
Glucose nonfermenter	-	-	-
Yeasts	-	-	-
total aerobes	6.00	5.32	8.32
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10.51	11.79	12.49
<i>Fusobacterium</i>	-	5.79	3.56
<i>Bifidobacterium</i>	10.15	11.77	12.20
<i>Lactobacillus</i>	4.28	-	5.75
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-
<i>Clostridium difficile</i>	-	-	-
Other Clostridia	9.32	10.30	10.43
Gram-positive rods	10.71	10.84	11.70
<i>Veillonella</i>	3.62	-	8.96
total anaerobes	11.15	12.28	12.85

a) log (CFU/g feces)

b) no isolates

\* day of administrations

Table 11. Influence of repeated administrations of panipenem/betamipron on the microflora of volunteer 7.

Isolate	viable counts <sup>a)</sup> on the day:		
	-6	5*	19
Enterobacteriaceae	7.90	6.52	9.34
<i>Enterococcus</i>	3.49	5.18	- <sup>b)</sup>
<i>Streptococcus</i>	6.90	4.48	8.90
<i>Staphylococcus</i>	3.97	-	4.40
<i>Bacillus</i>	6.90	7.15	3.60
Glucose nonfermenter	4.62	-	5.91
Yeasts	-	4.04	3.51
total aerobes	8.58	7.34	9.34
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10.97	11.52	11.74
<i>Fusobacterium</i>	-	-	-
<i>Bifidobacterium</i>	11.49	12.45	11.85
<i>Lactobacillus</i>	5.85	5.48	5.91
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-
<i>Clostridium difficile</i>	-	-	-
Other Clostridia	9.67	10.40	9.38
Gram-positive rods	12.11	12.32	11.80
<i>Veillonella</i>	-	-	-
total anaerobes	12.74	12.79	12.85

a) log (CFU/g feces)

b) no isolates

\* day of administrations

少ないものと考えられた。常時検出されない少数の菌種では多少変動が見られたが、特に薬剤投与との関連性を示唆するものはなかった。*C. difficile*および*C. difficile* D-1 antigenはともに全く検出されず、糞便性状にも異常はなかったので本剤の連続投与による下痢は起こり難いものと思われる。薬剤投与前後の分離菌のPAPMに対する感受性は検討した7菌種のうち6菌種ではほとんど変化していなかった。*B. fragilis*ではMIC<sub>50</sub>が投与後に8倍になっていたが、最も感受性が低い株に対してもMICは0.78μg/mlであり、耐性化とは言えない程度の感受性の変化であった。また、β-lactamaseも全く検出されなかったので本剤の連続投与により菌の耐性化は容易には起こらないものと思われる。

1000mg/1000mg×2回/日×9回連続投与の場合の細菌叢の変化も500mg/500mg連続投与の場合と基本

的には同様と考えられ、投薬量の増量による変化は特に観察されなかった。従って、これらの連続投与では糞便中の細菌叢に対し特筆すべき影響を及ぼさないと考えられた。

#### 文 献

- 1) 宇津井幸男, 他: Panipenem/betamipronに関する細菌学的評価(第1報) *In vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 39(S-3): 83-101 1991
- 2) 上野一恵, 光岡知足: 嫌気性菌の分離と同定法. *細菌学技術叢書3* (日本細菌学会教育委員会編), p. 94~103, 菜根出版, 東京, 1982
- 3) O'Callaghan C H, Morris A, Kirby S M, and Shinglar A H: Novel method for detection of β-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother* 1: 283~288, 1972

INFLUENCE OF REPEATED INTRAVENOUS INFUSIONS OF  
PANIPENEM/BETAMIPRON ON THE FECAL MICROFLORA OF  
HEALTHY VOLUNTEERS

Satoshi Ohya<sup>1)</sup>, Haruki Domon<sup>1)</sup>, Mitsuo Katsuta<sup>1)</sup>, Tsutomu Yajima<sup>1)</sup>,  
Yukio Utsui<sup>1)</sup>, Takashi Takenouchi<sup>1)</sup>, Takashi Fukuoka<sup>1)</sup>, Yoko Ajiki<sup>1)</sup>,  
Naoko Sekine<sup>1)</sup>, Mayumi Kasahara<sup>1)</sup>, Hiroshi Yasuda<sup>1)</sup>, Kunitomo  
Watanabe<sup>2)</sup>, and Kazue Ueno<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Biological Research Laboratories., Sankyo Co., Ltd.

2-58 Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan

<sup>2)</sup>Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

The influence of repeated intravenous infusions of panipenem/betamipron (PAPM/BP) (PAPM : BP=1 : 1) on the fecal microflora of healthy volunteers was studied. PAPM/BP (500mg of PAPM and 500mg of BP) was administered to 5 male healthy volunteers twice a day for 4.5 days. The feces were sampled and subjected for studying of microflora on the days 2, 5, 8, 15, 22, 30, and 36, and 6 days before the administrations. The influence of the administration on the fecal microflora was minimum. Neither *Clostridium difficile* nor *C. difficile* D-1 antigen was detected in any of the samples. The change in susceptibilities of dominant isolates to PAPM was also minimum.