

## Panipenem/betamipron の抗菌力および臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部\*

中山一朗

札幌鉄道病院内科

富沢磨須美

札幌社会保険総合病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新しい抗生剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP) の抗菌力、臨床効果について検討した。

臨床分離 7 菌種179株について、 $10^6$ cells/ml で MIC を測定した。MIC<sub>90</sub>は *Staphylococcus aureus* 1.56 $\mu$ g/ml, *Escherichia coli* 0.10 $\mu$ g/ml, *Klebsiella* spp. 0.20 $\mu$ g/ml, *Proteus mirabilis* 0.78 $\mu$ g/ml, *Morganella morganii* 1.56 $\mu$ g/ml, *Serratia marcescens* 1.56 $\mu$ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 25 $\mu$ g/ml であった。これらは比較した imipenem (IPM) とほぼ同等で、ceftazidime (CAZ) より優れていた。

19名の感染症患者（敗血症 2 例，呼吸器感染症 5 例，尿路感染症12例）に対して、主として 1 日 0.5g/0.5g  $\times$  2 回投与し、臨床効果の検討を行った。有効率は94.7%で、著効 9 例，有効 9 例であった。副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常は 1 例に赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットの低下が認められた。

**Key words** : Panipenem/betamipron, カルバペネム, 抗菌力, 臨床成績

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。すでに、体内動態については imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) とクロスオーバー法にて比較検討し、その成績を報告した<sup>1)</sup>。

今回、本剤の抗菌力および内科領域感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

## I. 方 法

### 1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部にて臨床材料より分離保存した *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella* spp. 27株, *Proteus mirabilis* 18株, *Morganella morganii* 26株, *Serratia marcescens* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の 7 菌種, 合計179株について、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、接種菌量 $10^6$ cells/ml で MIC を測定した。菌接種はマイクロプランター MIT-P を用いた。比較薬剤として imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) について

も同様の測定を行った。

### 2. 臨床試験

1988年 7 月より11月までに北辰病院（現：札幌社会保険総合病院）内科または札幌鉄道病院内科で診療し、全例口頭同意の得られた感染症患者19例について、PAPM/BP の臨床的検討を行った。PAPM/BP の投与方法は原則として 1 回 0.5g/0.5g, 1 日 2 回点滴静脈内投与で行い、投与期間は原則として14日間以内とした。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣由来の検体より検出された菌の消長で、菌消失 (eradicated), 菌減少 (decreased), 菌不変 (persisted), 菌交代 (replaced) に分けて判定した。臨床検体は、呼吸器感染症では喀痰および咽頭スワブ、尿路感染症では尿を用いた。臨床効果は、臨床症状の経過と細菌学的効果を併せて判定し、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階とした。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によるものと思われる随伴症状を見落と

\*〒060 札幌市北区北1?条西5丁目

さないようにした。また、投与前後における血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血液像)、肝機能検査(GOT, GPT, AL-P, LDH,  $\gamma$ -GTP)、腎機能検査(BUN, クレアチニン)などの検査を行い、薬剤による影響の有無を調べた。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤の MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。Range では *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *M. morganii* は 1.56 $\mu$ g/ml 以下と良好で, *S. marcescens* が 3.13 $\mu$ g/ml 以下, *S. aureus* は 6.25 $\mu$ g/ml 以下であった。*P. aeruginosa* では 0.78~50 $\mu$ g/ml までやや拡大していた。MIC<sub>50</sub> では, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. は 0.10 $\mu$ g/ml と極めて良く, *P. mirabilis*, *S. marcescens* は 0.39 $\mu$ g/ml と良好であった。MIC<sub>90</sub> では, *E. coli*, *Klebsiella* spp. は 0.10, 0.20 $\mu$ g/ml と極めて良い抗菌力を示した。*S. aureus*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *S. marcescens* は 0.78~1.56 $\mu$ g/ml と良好であったが, *P. aeruginosa* では 25 $\mu$ g/ml とやや MIC が高かった。対照とした 2 剤との比較では CAZ より優れており, IPM とほぼ同

等の抗菌力であった。

### 2. 臨床効果

個々の症例の概要を Table 2-1, 2-2 に示した。症例は敗血症 2 例(敗血症疑いを含む), 呼吸器感染症 5 例(扁桃炎 1 例, 気管支炎 3 例, 気管支肺炎 1 例), 尿路感染症 12 例(急性腎盂腎炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 7 例)の 19 例であった。男性 5 例, 女性 14 例で, 年齢は 24~82 歳で平均 61.8 歳であった。60 歳以上は 13 例で比較的高齢者が多かった。本剤の投与期間は 5~11 日で, 8 日間投与が最も多かった。診断別に臨床効果を見ると, 敗血症は 2 例とも有効であったが, 内 1 例は投与 4 日目より 2 日間  $\gamma$ -globulin を併用していたが, 併用前に臨床的改善が認められており, 有効と判定した。呼吸器感染症 5 例では有効 4 例, やや有効 1 例で, やや有効の 1 例は慢性副鼻腔炎を基礎疾患に持つ気管支炎の患者であった。尿路感染症 12 例では著効 9 例, 有効 3 例で, 全例について有効以上であった。

細菌学的効果を見ると, 敗血症の 1 例からは *S. aureus* が血液培養より分離され, 投与後は消失したが, 他の 1 例からは菌が分離されず, 敗血症の疑いと診断さ

Table 1. *In vitro* activity of panipenem and other drugs

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	panipenem	0.10 ~ 6.25	0.10	1.56
	imipenem	0.10 ~ 25	0.10	1.56
	ceftazidime	1.56 ~ >100	12.5	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.10	0.10
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.10	0.20
	ceftazidime	0.10 ~ 100	0.20	0.78
<i>Klebsiella</i> spp. (27)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.10	0.20
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	0.39
	ceftazidime	0.10 ~ 50	0.20	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (18)	panipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	0.10	0.10	0.10
<i>Morganella morganii</i> (26)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	ceftazidime	0.10 ~ >100	0.39	12.5
<i>Serratia marcescens</i> (27)	panipenem	0.10 ~ 3.13	0.39	1.56
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	ceftazidime	0.20 ~ 12.5	1.56	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	panipenem	0.78 ~ 50	6.25	25
	imipenem	0.78 ~ 50	1.56	50
	ceftazidime	0.78 ~ 100	12.5	100

れ、細菌学的効果は不明とした。呼吸器感染症では単独菌感染より、*Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* それぞれ1株が検出され、複数菌感染2例からは、*S. aureus*,  $\beta$ -*Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* が検出され、全株消失した。尿路感染症では単独菌感染で *E. coli* 6株, *K. pneumoniae* 1株が検出され、また、複数菌感染は5例あり、*K. pneumoniae* 4株, *E. coli* 3株, *Proteus vulgaris* 2株, *E. cloacae* 2株が検出され全株消失した。

投与量別にみると、0.5g/0.5g 1日2回投与18例で、敗血症の1例 (Case No. 1) のみ0.5g/0.5g 1日3回であった。副作用は全例において認められなかった。PAPM/BP 投与前後における臨床検査成績を Table 3 に示した。敗血症の1例 (Case No. 1) で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下が認められた。本症例は基礎疾患として糖尿病性腎症を有しており、今回の試験で貧血が進んだのは腎性貧血の経過と考えられるが、本剤の影響も否定出来ないため、因果関係は“関係あるかもしれない”とした。

### III. 考 察

PAPM/BP は新しく合成されたカルバペネム系抗生剤 PAPM と organic ion transport inhibitor である BP の 1 : 1 (重量比) の配合剤である。PAPM の抗菌力は既存のカルバペネム系抗生剤である IPM とほぼ同等であると言われている。安全性に関しては IPM で問題とされている中枢神経系に対する影響は弱いと言われ、痙攣等の副作用は臨床試験において報告されていない<sup>3)</sup>。

一方、BP は cilastatin (CS) と異なり腎デヒドロペプチダーゼ-I 阻害作用等の薬理作用を持たない安全性の高い物質である。BP はアミノ酸の誘導体で  $\beta$ -ラクタム剤の腎毒性発現部位への取り込みを競合的に阻害する作用を持ち PAPM の腎に対する安全性を高めると言われている。

PAPM の抗菌力を臨床分離の7菌種179株で検討した。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* に対しては極めて強い抗菌力を示し、*S. aureus*, *M. morgani*, *S. marcescens* に対しても良好な抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* については若干 MIC が高かった。これら

Table 2-1. Clinical summary of 19 cases of infection treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dosage of panipenem/betamipron		Pathogen (cells/ml)	Effect		Side-effects and remarks
			daily dose (g×times)	day		bacteriological	clinical	
1	51 · M	Sepsis (diabetic gangrene of left big toe)	0.5/0.5×3	11	<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensitive) ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	eradicated	good	RBC ↓ Hb ↓ Ht ↓
2	63 · F	Sepsis (suspect) (inflammation of dental root)	0.5/0.5×2	7	(-)	unknown	good	$\gamma$ -globulin
3	24 · M	Lacunar tonsillitis, peritonsillar abscess	0.5/0.5×2	8	$\beta$ - <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	eradicated	good	(-)
4	74 · F	Acute bronchitis (bronchial asthma)	0.5/0.5×2	8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	eradicated	good	(-)
5	73 · M	Chronic bronchitis (chronic sinusitis)	0.5/0.5×2	8	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	fair	(-)
6	71 · M	Chronic bronchitis (bronchial asthma)	0.5/0.5×2	8	<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensitive) ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	eradicated	good	(-)
7	39 · M	Bronchopneumonia	0.5/0.5×2	8	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	eradicated	good	(-)

Table 2-2. Clinical summary of 19 cases of infection treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dosage of panipenem/betamipron		Pathogen (cells/ml)	Effect		Side-effects and remarks
			daily dose (g×times)	day		bacteriological	clinical	
8	71 · F	Acute pyelonephritis	0.5/0.5×2	7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10 <sup>5</sup> )	eradicated	good	(-)
9	58 · F	Acute pyelonephritis (diabetes mellitus)	0.5/0.5×2	7	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>6</sup> )	eradicated	good	(-)
10	18 · F	Acute pyelonephritis	0.5/0.5×2	8	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>6</sup> )	eradicated	excellent	(-)
11	82 · F	Chronic pyelonephritis (diabetes mellitus) (neurogenic bladder)	0.5/0.5×2	8	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>6</sup> )	eradicated	excellent	(-)
12	45 · F	Acute cystitis (diabetes mellitus)	0.5/0.5×2	8	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>5</sup> )	eradicated	excellent	(-)
13	80 · F	Chronic cystitis	0.5/0.5×2	8	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> } (10 <sup>6</sup> )	eradicated	good	(-)
14	72 · F	Chronic cystitis	0.5/0.5×2	8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> } (10 <sup>6</sup> )	eradicated	excellent	(-)
15	61 · F	chronic cystitis (diabetes mellitus) (hypertension)	0.5/0.5×2	8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> } (10 <sup>6</sup> )	eradicated	excellent	(-)
16	75 · F	chronic cystitis (diabetes mellitus) (renal cyst)	0.5/0.5×2	8	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Escherichia coli</i> } (10 <sup>6</sup> )	eradicated	excellent	(-)
17	74 · F	chronic cystitis	0.5/0.5×2	8	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>7</sup> )	eradicated	excellent	(-)
18	71 · F	chronic cystitis (diabetes mellitus) (hypertension)	0.5/0.5×2	5	<i>Escherichia coli</i> (10 <sup>5</sup> )	eradicated	excellent	(-)
19	74 · F	chronic cystitis	0.5/0.5×2	15	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus cloacae</i> } (10 <sup>5</sup> )	eradicated	excellent	(-)

は、既存のカルバペネム系抗生剤であるIPMとほぼ同等の成績で、第3世代セフェム系抗生剤のCAZより優れていた。

敗血症2例、呼吸器感染症5例、尿路感染症12例計19例の感染症患者に対し本剤を1.0~1.5g/1.0~1.5g/日投与し、臨床的検討を行った。臨床効果の有効率は18/19 (94.7%)であった。また、細菌学的効果の評価可能な症例の消失率は100%であった。これは、今

回検出された菌が、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* など本剤に感受性の高い菌種が多かったことによると考えられる。投与量と臨床効果の関係では敗血症で重症であった1例を除き、1回0.5g/0.5g、1日2回投与で十分な効果が得られている。すでに、内科、泌尿器科領域においてIPM/CSを対照薬とした用量検索試験が実施され、1回0.5g/0.5g、1日2回投与で十分な効果が得られている<sup>3)</sup>。

Table 3. Laboratory findings of 19 cases of infection before and after panipenem/betamipron administration

Case No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (KAU) (U)*	LDH (U)	γ-GTP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	374	11.5	34.7	7400	1	47.2	13	8	10.0	421	56	13.9	1.70
	A	304	9.5	27.5	5300	4	37.6	10	5	7.8	312	35	13.6	1.59
2	B	391	12.5	38.4	8600	0	17.1	19	11	3.4	275	23	7.6	0.89
	A	357	11.4	34.1	7600	1	30.9	17	9	3.3	430	22	6.2	0.78
3	B	498	16.4	49.5	22700	0	33.7	11	8	8.1	233	25	10.0	1.05
	A	433	13.6	41.7	6900	0	31.5	28	30	7.5	263	22	6.7	1.06
4	B	375	11.0	33.7	9400	3	20.0	16	10	8.3	381	12	10.0	0.90
	A	375	11.0	33.6	4100	5	20.6	10	10	8.5	390	9	9.7	0.96
5	B	384	11.9	35.5	13400	1	20.8	16	15	5.0	482	26	21.1	0.74
	A	413	12.6	38.4	11000	3	26.2	14	13	6.0	470	28	23.9	0.92
6	B	454	14.1	42.5	8500	1	26.1	23	29	6.0	327	42	9.3	0.96
	A	432	13.6	40.2	4600	2	26.4	21	30	5.6	307	48	11.8	0.99
7	B	495	14.2	44.9	14800	1	32.3	18	42	7.7	313	35	14.1	0.87
	A	498	14.5	46.8	6500	4	36.1	35	32	7.6	322	28	12.6	0.92
8	B	466	14.8	41.9	11100	1	20.3	18	16	161*	284	18	11.0	0.90
	A	473	14.9	42.2	7800	2	19.7	20	18	170*	296	19	10.5	0.90
9	B	465	14.4	41.5	10800	1	18.5	23	20	148*	322	16	11.0	0.90
	A	471	14.5	41.7	7400	2	19.2	21	18	152*	318	15	10.6	0.90
10	B	384	12.1	37.2	19500	1	25.1	15	9	4.3	226	12	10.4	0.84
	A	376	11.9	36.0	7800	2	27.3	11	9	3.9	226	11	12.6	0.79
11	B	373	11.8	36.2	9600	0	18.8	27	24	5.7	315	56	26.0	1.18
	A	389	11.6	35.0	7100	2	18.9	16	16	7.4	338	50	8.0	1.00
12	B	535	10.8	33.4	4800	0	30.9	16	10	3.3	229	6	7.1	0.87
	A	522	10.8	34.0	4000	4	29.7	27	27	5.0	291	26	8.7	0.74
13	B	380	12.8	37.2	7600	0	10.9	18	7	7.9	352	22	8.8	0.87
	A	328	12.6	36.5	7300	1	11.5	16	7	8.0	348	22	9.2	0.86
14	B	396	12.1	36.1	5700	0	3.4	54	75	29.4	355	287	15.6	0.88
	A	395	12.0	36.2	5400	3	4.1	54	69	28.3	411	289	11.6	0.72
15	B	380	12.2	35.8	4500	2	19.7	15	20	9.2	355	43	8.7	0.95
	A	378	11.9	36.0	6300	1	18.0	14	18	8.2	348	40	13.0	0.92
16	B	400	11.7	35.6	7300	1	18.7	12	4	4.2	296	10	17.5	0.95
	A	387	11.6	34.8	4900	1	16.8	10	4	4.0	269	10	13.9	0.91
17	B	399	11.1	35.2	5900	1	21.6	17	14	7.7	336	33	13.9	1.00
	A	400	11.8	35.4	5500	3	18.8	16	12	7.2	329	27	13.0	1.04
18	B	419	14.1	41.4	5100	0	23.6	27	20	10.3	377	55	12.4	0.99
	A	433	14.3	42.9	5500	1	23.6	31	23	10.5	401	40	12.3	1.01
19	B	359	11.2	33.1	8300	1	16.7	14	7	9.1	385	9	8.4	0.91
	A	368	11.4	33.6	4000	5	17.5	17	10	9.1	373	8	6.9	0.93

B : before, A : after

副作用は全例について認められず、臨床検査値の異常が1例において認められたが基礎疾患との関連性が疑われるものであった。

以上、PAPM/BPについて、抗菌力、臨床効果の検討を行い、臨床的に有用性、安全性が認められ、有用性の高い薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 齋藤 玲：Panipenem/betamipronの体内動態。Chemotherapy 39(S-3)：227～235, 1991
- 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) 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

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON

Akira Saito<sup>1)</sup>, Masumi Tomizawa<sup>2)</sup>, Ichiro Nakayama<sup>3)</sup>, and Kiyoshi Sato<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>College of Medical Technology, Hokkaido University

Kita 12-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

<sup>4)</sup>Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic, were investigated.

MICs of this drug against 179 clinical isolates of 7 species were measured at an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. MIC<sub>90</sub> values against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* were respectively determined to be 1.56, 0.10, 0.20, 0.78, 1.56, 1.56 and 25  $\mu$ g/ml. These values were almost equal to those of imipenem and superior to those of ceftazidime.

The clinical efficacy was studied in 19 patients with infections (2 with sepsis, 5 with respiratory tract infection, and 12 with urinary tract infection) by administering the drug mainly at 0.5g/0.5 g $\times$ 2/day. Clinical response was excellent and good in 9 patients each, showing a 94.7% efficacy rate. No side effects were noted, but decreases of RBC, Hb and Ht in laboratory findings were observed in 1 patient.