

Panipenem/betamipron の基礎的・臨床的研究

林 泉¹⁾・大沼菊夫・蓮池美樹

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

¹⁾現 癌研究会付属病院内科*

1989年4月から6月、いわき市立総合磐城共立病院中央検査室で分離した、臨床材料由来 *Staphylococcus aureus* を、分離順に100株集積したが、61株(61%)が methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)であった。これら100株の *S. aureus* に対する panipenem(PAPM), imipenem (IPM), cefmetazole (CMZ), norfloxacin (NFLX), tobramycin (TOB) の MIC 分布を調べたところ PAPM は50% MIC 0.78 μ g/ml, 90% MIC 50 μ g/ml (range: \leq 0.25~>100 μ g/ml) であり, MRSA 61株では50% MIC 25 μ g/ml, 90% MIC 50 μ g/ml (range: \leq 0.25~>100 μ g/ml) であった。これは IPM のそれとほぼ同等であり, カルバペネム剤間に交叉耐性が見られた。また, CMZ, NFLX, TOB にもさらに高い MIC 値を示した。

呼吸器感染症8例に panipenem/betamipron (PAPM/BP) を投与し次の成績を得た。

64歳から82歳まで, 男性6例, 女性2例, 計8例の呼吸器感染症患者で, 肺炎5例, 気管支拡張症の感染, 慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎各1例である。PAPM/BP 0.5g/0.5g 1日2回を4例に, 0.75g/0.75g 1日2回を4例に生理食塩液100mlまたは5%ブドウ糖液250ml に溶解し60分間で点滴静注した。

細菌学的効果: *S. aureus* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株が治療前に喀痰から分離された。*S. aureus* と *P. aeruginosa* の1株は消失したが, *P. aeruginosa* の1株は不変であった。また, 投与後出現菌として *S. aureus* が1株検出されたが感染症には至らなかった。

臨床的效果: 著効1例, 有効7例で, 全例有効以上であった。

副作用: 本剤によると思われる副作用は認められなかった。また, 本剤投与中に一過性に GOT, GPT の軽度上昇がみられたものが2例あったが軽微なもので, 臨床上一問題になるものではなかった。

Key words: カルバペネム剤, Panipenem/betamipron, 黄色ブドウ球菌, 交叉耐性, 呼吸器感染症

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 betamipron (BP) (N-ベンゾイル- β -アラニン) を1:1(重量比)に配合した注射用抗生物質である¹⁾。

PAPM は β -lactamase に安定で, methicillin (DMPPC)-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* を含む嫌気性菌などに強力な抗菌活性を示す¹⁾²⁾。すでに臨床で使用されているカルバペネム剤には imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) があるが, imipenem (IPM)

は腎のデヒドロペプチダーゼ-Iにより速やかに分解されるため, その活性阻害剤として cilastatin (CS) を配合して IPM の力が十分発揮されるように工夫されている。PAPM/BP は PAPM と腎毒性発生部位への β -lactam 剤取り込みの抑制作用を有するとされる BP との配合剤(配合比1:1)で, 安全性の高い物質とされる¹⁾。

S. aureus, 特に MRSA が問題となっている現在, 本剤の *S. aureus* に対する抗菌力が気になるが, 臨床分離 *S. aureus* 100株の感受性を PAPM, IPM/CS, cefmetazole (CMZ), norfloxacin (NFLX), tobramycin (TOB) で比較検討した。

PAPM/BP 0.5g/0.5g を60分間で点滴静注すると,

点滴終了時の血中濃度は PAMP で $27.51 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、血中半減期は約 1 時間である。このとき BP は血中ピーク値 $15.59 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は約 0.7 時間である¹⁾。

本剤は喀痰移行が良好とされる¹⁾。慢性気管支炎の患者に PAMP/BP 0.5g/0.5g 30 分点滴静注下で喀痰内濃度は 3 ~ 4 時間後に $1 \mu\text{g/ml}$ 前後である。

以上の性質をふまえて呼吸器感染症 8 例に本剤を投与し、臨床的検討を行った。

I. 方法および対象

1. 基礎的検討

臨床分離 *S. aureus* 100 株の各種薬剤感受性

1989 年 4 月から 6 月にかけ、いわき市立総合磐城共立病院中央検査室にて分離した *S. aureus* 100 株を分離順に集積し、日本化学療法学会標準法³⁾に準じ、菌量 10^6CFU/ml 、 37°C で 18 時間培養し、PAMP, IPM, CMZ, NFLX, TOB, 計 5 剤の MIC 分布を検討した。MRSA の判定は 32°C 培養下で DMPPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上のものとした。

2. 臨床的検討

1) 対象

1989 年 1 月から 6 月に、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科を受診した 64 歳から 82 歳までの、男性 6 例、女性 2 例、計 8 例の呼吸器感染症患者で、肺炎 5 例、気管支拡張症の感染、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎各 1 例である (Table 2)。

2) 投与方法・量・期間

PAMP/BP 0.5g/0.5g 1 日 2 回を 4 例に、0.75g/0.75g 1 日 2 回を 4 例に、生理食塩液 100ml に溶解したもの 5 例、5%ブドウ糖液 250ml に溶解したもの 3 例で、60 分間で点滴静注した。

3) 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を、以下の基準に基づき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。投与が 14 日未満のものあるいは 14 日以上になったものは、投与終了時にも行った。

著効：起炎菌が判明した例は、3 日以内に菌炎菌が消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明に改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値の全く改善しないものあるいは悪化したもの。

II. 成績

1. 基礎的検討

S. aureus 100 株中 61 株 (61%) が MRSA であった。MRSA 61 株のうち PAMP の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが 19 株 (31.1%) であり、IPM の 20 株と同等であった (Table 1)。CMZ には 58 株 (95.1%) が、NFLX には 47 株 (77.0%) が、TOB には 54 株 (88.5%) が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。PAMP と IPM の間には交叉耐性があるものと思われた。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) (39%) を含む 100 株では 59% (59%) が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、約半分の *S. aureus* には感受性が認められるものの、単剤での使用には不安がある。これは IPM/CS と同様である。

2. 臨床的検討

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of panipenem against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (100)	panipenem	$\leq 0.25 \sim > 100$	0.78	50
	imipenem	$\leq 0.25 \sim > 100$	0.39	50
	cefmetazole	$1.56 \sim > 100$	25	> 100
	norfloxacin	$\leq 0.25 \sim > 100$	3.13	50
	tobramycin	$3.13 \sim > 100$	12.5	> 100
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (61)	panipenem	$\leq 0.25 \sim > 100$	25	50
	imipenem	$\leq 0.25 \sim > 100$	50	50
	cefmetazole	$1.56 \sim > 100$	100	> 100
	norfloxacin	$\leq 0.25 \sim > 100$	25	100
	tobramycin	$3.13 \sim > 100$	100	> 100

1) 細菌学的効果

本剤使用前に喀痰から分離された起炎菌は *S. aureus* 1株, *P. aeruginosa* 2株あった。*S. aureus* と *P. aeruginosa* 各1株は消失したものの, *P. aeruginosa* の1株は不変であった。また, 投与後出現菌として *S. aureus* が1株検出されたが, 感染症には至らなかった (Table 2)。

2) 臨床効果: 著効1例, 有効7例で, 全例有効以上であった (Table 2)。

3) 副作用: 本剤によると思われる副作用は認められなかった。また, 本剤投与中に一過性に GOT, GPT の軽度上昇がみられたものが2例あったが軽微なもので, 臨床上一問題となるものではなかった。

4) 症例 (Fig. 1)

症例 5 71歳男性 びまん性汎細気管支炎

1週間前から感冒様症状があり, 次第に咳が多くなり, 膿性痰を多く喀出するようになった。平成元年4月16日から発熱し来院した。胸部 X-P 上両側下肺野のびまん性陰影が増強し, 呼吸困難を伴い, 起坐呼吸とともにややチアノーゼを伴っていた。通常20~30ml/日の痰が100ml以上の膿性痰になり, *P. aeruginosa* が 4×10^6 /ml 検出された。平成元年4月17日から PAPM/BP 0.5g/0.5g を5%ブドウ糖液250mlに溶解し, 60分で1日2回点滴静注を行い, 酸素を毎分2l 吸入した。

37.8℃あった熱は翌4月18日には平熱に戻り, *P. aeruginosa* は3日後の4月20日には消失した。咳は3日後には通常に戻り, 膿性痰も次第に改善し, 9日後

Table 2. Clinical results of panipenem/betamipron treatment

Case No.	Sex Age	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	panipenem/betamipron			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				daily dose (g × times)	days	total dose (g)				
1	82 F	50.5	pneumonia	0.5/0.5 × 2	14	14.0/14.0	normal flora	unkown	good	(-)
			bronchial asthma				normal flora			
2	74 F	40.5	pneumonia	0.75/0.75 × 2	15	21.0/21.0	normal flora	unkown	good	(-)
			bronchial asthma chronic bronchitis				normal flora			
3	76 M	45.0	pneumonia	0.5/0.5 × 2	14	14.0/14.0	normal flora	unkown	good	(-)
			bronchial asthma old pulmonary tuberculosis				normal flora			
4	75 M	54.0	pneumonia	0.75/0.75 × 2	14	21.0/14.0	normal flora	replaced	good	(-)
			bronchial asthma old pulmonary tuberculosis				<i>Staphylococcus aureus</i>			
5	71 M	53.0	diffuse panbronchiolitis	0.5/0.5 × 2	14	21.0/21.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	eradicated	good	(-)
			diffuse panbronchiolitis				(-)			
6	67 M	48.5	chronic bronchitis	0.75/0.75 × 2	15	21.0/21.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1×10^6)	persisted	good	(-)
			bronchial asthma				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1×10^5)			
7	64 M	49.0	pneumonia	0.75/0.75 × 2	15	21.0/21.0	<i>Staphylococcus aureus</i> (5×10^7)	eradicated	good	(-)
			pulmonary fibrosis				(-)			
8	71 M	56.0	bronchiectasis + infection	0.5/0.5 × 2	15	14.0/14.0	normal flora	unkown	good	(-)
			bronchiectasis				normal flora			

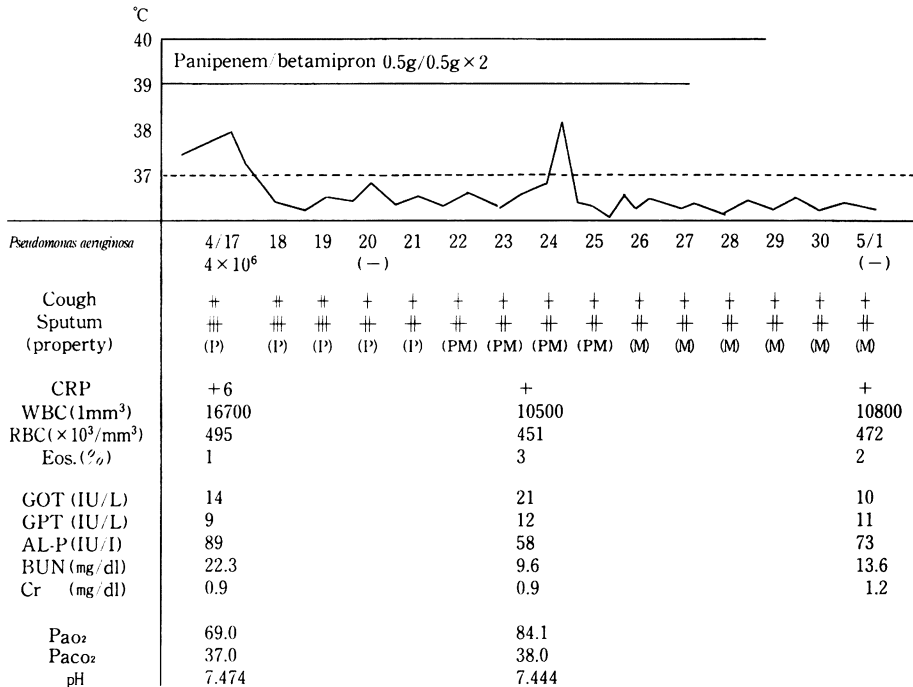


Fig. 1. Case 5. 71 y.o.M. 53kg, diffuse panbronchiolitis

には粘性痰に戻った。

III. 考察

β -Lactam 剤は動物細胞には無い細菌の細胞壁合成を特異的に阻害するという選択毒性の強さから、安全性の高い抗生剤として発達が顕著であり、 β -lactamase に対し、より安定なもの、スペクトルがより広いもの、抗菌力がより強いものへと進歩しつつある。しかし一方では compromised host の増加と、MRSA や多剤耐性緑膿菌の出現により、感染症は一層難治化の傾向にある。

カルバペネム系抗生剤のうち IPM/CS はすでに臨床に使用され、優れた薬剤として評価が高いが、IPM は腎にあるデヒドロペプチダーゼ-I という酵素によって不活化されるため、その阻害物である CS との配合剤となっている。PAPM/BP はカルバペネムを含む β -lactam 剤が共通に持つ腎毒性を可能な限り防ぐ目的で BP が配合されたものである。抗菌力を有する部分は PAPM であるが、この物質の抗菌力は IPM とほぼ同等である。これらのカルバペネム剤は、セフェム剤の CAZ, FMOX, CZON などより *S. aureus*, *P. aeruginosa*, Coagulase-negative *Staphylococcus*

(CNS), *E. faecalis* など難治な感染症を引き起こす細菌に対し抗菌力が強いが、多剤耐性菌に対しては同様に耐性の傾向がある。我々は臨床分離 *S. aureus* について本剤の抗菌力を他剤と比較検討したが、本剤は MRSA に対しては MIC の range が 0.25 μ g/ml 以下から 100 μ g/ml 以上と広く分布し、50% MIC が 25 μ g/ml, 90% MIC が 50 μ g/ml と、IPM と同等かやや優れている。しかし、耐性菌も多く IPM との交叉耐性が認められている。

一般臨床での効果は我々の成績では全例有効以上であり、*S. aureus*, *P. aeruginosa* 感染症にも有効であった。新薬シンポジウムの成績では *S. aureus* 感染症に対する有効率は 18/22 (81.8%), *P. aeruginosa* 25/40 (62.5%), *Streptococcus pneumoniae* 26/27 (96.3%), *Haemophilus influenzae* 18/21 (85.7%), 合計 118/148 (79.7%) と良好であった¹⁾。

副作用は中枢神経系への影響が気配りであったが、我々のデータでも、また新薬シンポジウムの成績からも顕著なものはなく、1440例の中で頭痛 2例、頭重感 1例と少なく、安全性は高いものと思われる。腎機能に及ぼす影響もほとんど無く、BUN の上昇は 7/

Table 3. Laboratory data before and after papipenem/betamipron treatment

Case No.	Before after	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/mm^3$)	Eos. (%)	Platelets ($\times 10^3/mm^3$)	ESR (mm/h)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
1	Before	416	13.0	39.6	7.8	0	26.7	24	13	5	142	32.6	1.0	6+
	After	352	11.0	32.6	5.6	0	43.6	11	16	11	162	17.3	0.8	+
2	Before	409	12.9	37.2	6.6	0	23.9	-	10	10	107	14.3	0.6	
	After	384	11.8	35.4	4.2	0	25.1	-	29	32	133	13.2	0.7	
3	Before	408	12.6	37.8	8.2	3	30.5	70	24	18	125	15.4	0.9	
	After	474	14.5	43.2	7.1	0	21.1	22	24	20	120	17.0	1.1	-
4	Before	337	7.6	24.6	11.4	3	23.1	-	18	14	60	17.0	1.4	6+
	After	357	7.9	26.1	5.5	3	30.6	-	27	20	68	15.3	1.3	\pm
5	Before	495	14.9	44.1	16.7	1	40.3	-	14	9	89	22.3	0.9	6+
	After	472	14.2	42.4	10.8	2	34.0	-	10	4	73	13.6	1.2	+
6	Before	444	13.0	39.3	7.1	0	22.8	25	15	9	128	10.4	0.8	6+
	After	478	13.9	42.8	7.8	4	29.5	27	23	16	147	10.9	0.9	
7	Before	423	11.4	33.7	6.2	0	22.6	118	129	51	185	13.8	0.8	6+
	After	384	10.1	31.9	5.1	8	18.6	45	112	131	171	11.2	0.7	\pm
8	Before	494	14.8	45.5	11.3	0	23.5	100	52	11	163	12.4	1.1	6+
	After	488	15.1	46.0	8.0	5	30.1	19	42	30	167	15.2	1.1	

1182(0.6%), creatinineの上昇は2/1156(0.2%)と少ない¹⁾。

抗菌力の検討と臨床経験および体内動態などから本剤の投与量は、呼吸器感染症には1回0.5g/0.5g～0.75g/0.75g, 1日2回の投与で十分であり、安全性の高い薬剤であると評価できる。ただし、MRSAや多剤耐性緑膿菌(MDRP)による感染症には投与方法・投与量を考慮すべきであろう。

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) Neu HC, Chin N, Saha G and Labthavikul P: *In vitro* activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30(6): 828~834, 1986
- 3) 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

PANIPENEM/BETAMIPRON : ANTIBACTERIAL ACTIVITY
AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND CLINICAL
EFFICACY IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Izumi Hayashi*, Kikuo Onuma, and Miki Hasuike

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

*Present address : Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

We tested the *in vitro* antibacterial activity of 5 antimicrobial agents, *i. e.*, panipenem (PAPM), imipenem (IPM), cefmetazole (CMZ), norfloxacin (NFLX) and tobramycin (TOB), against 100 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*. Sixty-one of the strains (61%) showed multi-drug resistance. Against those *S. aureus*, PAPM showed a 50% MIC of 0.78 μ g/ml and a 90% MIC of 50 μ g/ml (range : from \leq 0.25 to $>$ 100 μ g/ml). The other carbapenem, IPM, showed cross resistance in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

Clinical evaluation of panipenem/betamipron (PAPM/BP) was performed in 8 patients with respiratory tract infections. They consisted of 6 males and 2 females, 64~82 years of age. PAPM/BP was administered by drip infusion in a dose of 0.5g/0.5g (4 cases) or 0.75g/0.75g (4 cases) twice a day.

A total of 3 strains, comprising 1 *S. aureus* strain and 2 *Pseudomonas aeruginosa* strains were isolated from the sputum of patients. One strain each of *S. aureus* and *P. aeruginosa* was eradicated, and 1 *P. aeruginosa* strain was decreased after the treatment.

The clinical efficacy rate was 100% : excellent in 1 and good in 7 cases. No side effects were seen.

Based on the above results, we consider PAPM/BP to be an effective, safe and useful for respiratory tract infection.