

Panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的検討

斧 康雄・青木ますみ・福島弘樹・大谷津 功・宮下 琢・野末則夫・芳賀敏昭
 官司厚子・山口守道・徳村保昌・西谷 肇・国井乙彦・宮下英夫
 帝京大学医学部第二内科*

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、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 で配合した新しい注射用抗生物質である。本剤の臨床分離株に対する抗菌力と臨床的効果について検討した。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する PAPM の MIC は 6.25 ~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、imipenem (IPM) よりは 1 管、ceftazidime (CAZ) よりは数管優れた抗菌力を示したが、vancomycin の MIC 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に比較して数管劣っていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の MIC は、1.56 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、IPM, CAZ より 1 ~ 2 管劣っていた。*Acinetobacter calcoaceticus* に対する本剤の MIC は、0.1 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、IPM と同等で、CAZ より数管優れていた。

臨床的には、高齢者肺炎 5 例に対して、PAPM/BP を 1 回 0.5g/0.5g、1 日 2 ~ 3 回点滴静注した。投与期間は 9 ~ 11 日間であった。臨床結果は、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。細菌学的効果は、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) と *Citrobacter* 検出例は除菌、*Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* 検出例も除菌された。MRSA 検出例では細菌学的には不変であったが、臨床的には有効であった。また、2 例が起炎菌不明であった。

副作用は全例認めず、臨床検査値異常は 1 例で軽度の BUN の上昇を認めた。

以上の結果より PAPM/BP は院内発症の高齢者肺炎に対して有用性の高い薬剤であると思われる。

Key words : Panipenem/betamipron, 抗菌力, 高齢者肺炎

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。

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、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌や嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す。また、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極めて弱いと報告されている¹⁾。PAPM のウサギ腎毒性試験では cephaloridine への腎毒性より低いことが認められたが、安定性をさらに高めるために、腎毒性発現部位への β -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤の BP との配合剤が開発された。この BP は

cilastatin sodium (CS) のような腎デヒドロペプチダーゼ-I 阻害作用を有しておらず、その他の一般薬理作用も有さない安全性の高いアミノ酸誘導体である¹⁾。

今回、院内感染の起炎菌として問題となっている MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* の新鮮分離株に対する本剤の抗菌力を imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) および vancomycin (VCM) と比較検討した。また、本剤の臨床上的有用性と安全性を評価するために、高齢者肺炎に対する臨床的検討を行った。

1. 抗菌力の検討

1. 方 法

当院中央検査部細菌検査室にて、各種臨床材料より分離された MRSA 20 株、*P. aeruginosa* 20 株、*A. calcoaceticus* 15 株に対する PAPM の感受性を、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて測定し、VCM, IPM, CAZ の感受性と比較した。培地は heart infusion agar

を使用し、接種菌量は 10^6 cells/mlで行った。

2. 成績

MRSA 20株に対するPAPMのMICは、6.25～ $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布し、IPMよりは1管、CAZよりは数管優れた抗菌力を示したが、VCMのMIC 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に比較して数管劣っていた。(Table 1)。

P. aeruginosa 20株に対する本剤のMICは1.56～50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、IPM、CAZよりも1～2管劣っていた (Table 2)。

A. calcoaceticus 15株に対する本剤のMICは0.1～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、IMPと同等でCAZより数管優れていた (Table 3)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

PAPM/BPを高齢者肺炎患者5例(男性2例、女性3例、年齢70歳～89歳、平均77.2歳)に使用した。患

者は、それぞれ基礎疾患を有しており、その内訳は、慢性関節リウマチ、肺線維症、嚢胞性肺疾患、肺気腫、脳梗塞などであった。投与方法は、本剤0.5g/0.5gを生理食塩水100mlに溶解し、1日2～3回、30分以上かけて点滴静注した。投与期間は9日～11日間であった。分離菌の感受性については、分離材料を輸送用培地(トランスワブ)に植え、(株)科学技術研究所に送付し、同研究所にて日本化学療法学会標準法²⁾により測定を行った。

2. 成績

臨床的效果をTable 4に示した。成績は、著効1例、有効3例、無効1例であり、5例中4例が有効以上の成績であった。細菌学的効果では、症例3、症例5は起炎菌不明であったが、症例1の喀痰より分離されたmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)と*Citrobacter*は除菌、症例2の喀痰より分離された

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MIC($\mu\text{g/ml}$)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq	total
panipenem								1	1		8	6	20
imipenem									1	3	5	11	20
ceftazidime											1	19	20
vancomycin						9	11						20

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates : *Pseudomonas aeruginosa*

MIC($\mu\text{g/ml}$)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq	total
panipenem						1	1	1	16		1		20
imipenem						2	6	4	6	1	1		20
ceftazidime							7	5	4	1	3		20

Table 3. Sensitivity distribution of clinical isolates : *Acinetobacter calcoaceticus*

MIC($\mu\text{g/ml}$)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq	total
panipenem		8	2	1	1	1	1	1					15
imipenem		10	1	2			1	1					15
ceftazidime					2	3	2	4	2	1	1		15

Table 4. Clinical results with panipenem/betamipron

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment		Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose	Duration (days)	Before	After			
1	S.S.	73	F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	0.5g/0.5g x 2	11	<u>Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, Citrobacter</u>	(-)	good	eradicated	(-)
2	K.N.	76	F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis Pulmonary fibrosis	0.5g/0.5g x 2	10	<u>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Neisseria</u> <u>methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Yeast-like cells</u>	(-)	good	persisted	(-)
3	W.K.	78	M	Pneumonia	Cystic lung disease	0.5g/0.5g x 3	10	<u>Staphylococcus epidermidis,</u> <u>Neisseria</u> <u>Staphylococcus epidermidis</u>	(-)	poor	unknown	BUN slight elevation
4	Y.K.	70	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	0.5g/0.5g x 2	10	<u>Streptococcus pneumoniae</u> <u>Haemophilus influenzae</u>	(-)	excellent	eradicated	(-)
5	O.S.	89	F	Pneumonia	Cerebral infarction	0.5g/0.5g x 2	9	(-)	(-)	good	unknown	(-)

Table 5. Laboratory data before and after administration of panipenem/betamipron

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	GOT (IU)	GTP (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B 345	10.3	32.4	8,400	11	4.1	75	11	6	204	10.2	0.5
	A 314	9.3	18.6	7,400	12	2.5	47	15	7	194	14.0	0.5
2	B 290	8.8	20.6	10,000	2	11.2	56	16	6	177	42.4	1.8
	A 298	8.3	23.9	5,600	6	0.5	30	15	6	172	48.7	1.7
3	B 378	11.3	117	11,600	1	20.5	117	54	73	241	16.0	0.8
	A 335	10.1	121	13,100	1	18.6	121	34	37	227	20.7	0.8
4	B 387	11.8	21.9	12,000	0	4.9	24	18	16	158	21.6	0.9
	A 354	10.5	45.1	5,100	5	0.3	20	14	16	143	15.9	0.9
5	B 418	11.1	—	9,200	1	2.8	63	30	37	425	10.3	0.4
	A 423	11.2	33.9	11,100	0	1.6	45	20	22	296	16.2	-0.4

B : before A : after

MRSA (十) は不変であったが、臨床的には肺陰影の消失、炎症所見でも CRP 11.2→0.5mg/dl まで改善がみられ有効であった。この症例より分離された MRSA の MIC は集中測定では PAPM 6.25 μ g/ml, IPM 12.5 μ g/ml であった。症例 4 では、*Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* が分離されたが、共に除菌された。

3. 副作用

本剤投与によると考えられる自・他覚的な副作用はみられなかった。本剤投与前後の臨床検査成績を Table 5 に示したが、症例 3 で尿素窒素が 16.0→20.7 mg/dl と軽度上昇がみられ、本剤使用との関係があるかもしれないと思われた。

III. 考 察

近年、医療が進歩する一方で、種々の基礎疾患を有する高齢者や続発性の免疫不全を有する感染抵抗力低下宿主 (compromised host) が増加しており、これらの患者に発症する重症で難治性の細菌感染症が問題となっている。PAPM/BP は、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを有するカルバペネム系の抗生物質であり、重症細菌感染症や、他剤無効の細菌感染症、compromised host に合併した日和見感染症に対して monotherapy でも優れた臨床効果が期待されている³⁾。

PAPM の抗菌力は、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌から、*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* などの嫌気性菌等の広範囲の細菌に対して強力な抗菌作用を示すことが特徴である。また、本剤は各種 β -lactamase に高い安定性を示すと同時に β -lactamase 阻害活性が強く、MRSA に対しては penicillin-binding protein (PBP)-2' にも親和性を示すと報告されている。

今回、PAPM の臨床分離株に対する抗菌力を VCM, IPM, CAZ と比較した。被験菌は MRSA, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* など他の多くの β -ラクタム剤に耐性を示しカルバペネム系薬が有用と思われる菌種を選んだ。MRSA に対する PAPM の抗菌力は IPM の MIC より 1 管優れ 6.25 \sim 100 μ g/ml に分布していたが、MIC のピークが 50 μ g/ml であり、当院臨床分離株に対しては他の β -ラクタム剤同様に耐性化が進んでいた。このため今後は本剤と fosfomycin や cefazolin, cefotiam などとの併用療法の検討なども必要と思われる。一方、VCM の MIC は 1.56 \sim 3.13 μ g/ml であり優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa に対する PAPM の抗菌力は、IPM,

CAZ より 1 \sim 2 管劣っていたが、*A. calcoaceticus* に対する抗菌力は、IPM と同様で CAZ より数管優れており、これらのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染症への有用性が期待できると思われた。

PAPM/BP 0.5g/0.5g を 60 分かけて点滴静注した後の最高血中濃度は約 27.5 μ g/ml であり、血中半減期は PAPM で約 1 時間、BP で約 0.7 時間であると報告されている¹⁾。また、PAPM の尿中排泄は糸球体濾過が中心であり未変化体として 20 \sim 40% が排泄され、代謝物である R976-2 と併せて 90% 以上が尿中へ排泄されたが、BP の 90% 以上が未変化体のままで尿中に回収されている。蛋白結合率に関しては、PAPM は約 4%、BP は約 75% であり、PAPM の臓器・組織移行性は、排泄臓器である尿路系への移行はいうまでもないが、喀痰中、胆汁中、骨盤内臓器・組織内へも IPM と同等の良好な移行性を示している。

以上のように、PAPM/BP は β -lactamase に安定で、かつその阻害作用も強くグラム陽性菌からグラム陰性桿菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌まで優れた抗菌力を示し、良好な体内動態を示す新カルバペネム系抗生物質であり、基礎疾患を有する高齢者に発症した肺炎に対して使用した我々の臨床的検討においても、5 症例中 4 例に有効以上の成績が得られ、副作用の発現も少ないことより、本剤は臨床的に十分期待できる薬剤であると思われる。PAPM/BP を臨床使用していく上での位置付けは、IPM/CS と同様に community acquired infection の軽度・中等症例で、他剤にも感受性があり、compromised host でない場合は、耐性菌出現防止のためにも原則的には第一選択剤としない方がよいと考えられる。本剤は抗菌スペクトラムより考えて、他剤無効症例(特に、第 3 世代セフェム剤)、好中球減少患者や compromised host に発症した重症感染症、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による感染症などに特に有用であると考えられる。また、他の β -ラクタム剤とアミノ配糖体系剤などの併用療法にかわり、本剤の単独療法でも多くの重症感染症や複数菌感染症に対する臨床的有効性が期待できるものと思われる。本剤に対する耐性菌の発現を抑えるためにも、臨床使用に際しては、その適応をよく考えて慎重に使用していくことが肝要と思われる。

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 20 : 76~79,
1981

3) 斧 康雄, 大谷津功, 馬場ますみ, 西谷 肇, 野末

則夫, 上田雄一郎, 芳賀敏昭, 宮司厚子, 国井乙彦 :
他剤無効例に対する imipenem/cilastatin の臨床的
検討。Chemotherapy 38 : 363~370, 1990

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPEON

Yasuo Ono, Masumi Aoki, Hiroki Fukushima, Isao Ouyatsu, Taku
Miyashita, Norio Nozue, Toshiaki Haga, Atsuko Guji, Morimichi
Yamaguchi, Yasumasa Tokumura, Hajime Nishiya, Otohiko Kunii and
Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University, School of Medicine
2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) is a new antibiotic for injection, in which panipenem (PAPM), a carbapenem antibiotic, is combined with betamipron (BP), N-benzoyl- β -alanine, at a ratio of 1 : 1.

The antibacterial activity of PAPM against clinical isolates as well as its clinical efficacy was determined.

MICs of PAPM against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ranged from 6.25 to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$. These figures were 2 times and several times lower than MICs of imipenem (IPM) and ceftazidime (CAZ), respectively, but were several times higher than those of vancomycin (1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$). MICs of PAPM against *Pseudomonas aeruginosa* were distributed over 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$, which were 2 or 4 times higher than those of IPM and CAZ. MICs of PAPM against *Acinetobacter calcoaceticus* ranged from 0.1 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, which were equal to those of IPM and several times lower than those of CAZ.

When PAPM/BP was given to 5 aged patients with pneumonia at 0.5g/0.5g through drip intravenous infusion 2 or 3 times a day for 9~11 days, clinical response was excellent in 1, good in 3 and poor in 1. As for bacteriological efficacy, causative organisms were eradicated in one patient, from whom methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Citrobacter* were isolated, and in another, from whom *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were isolated. The other patient, from whom MRSA was isolated, was bacteriologically evaluated to be unchanged, but clinically showed a good response. Causative organisms could not be identified in the remaining 2.

Side effects were observed in none of the patients. As to abnormal laboratory findings, a slight increase in BUN was seen in 1 patient.

From these results, PAPM/BP was thought to be highly useful for the treatment of aged patients with nosocomial pneumonia.