

Panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的検討

米津精文・安永幸二郎
関西医科大学第一内科*

上田良弘
関西医科大学附属洛西ニュータウン病院内科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である panipenem/betamipron (PAPM/BP) につき基礎的・臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討

1) 抗菌力：臨床分離の各種保存菌株に対する本剤の MIC を測定するとともに, imipenem (IPM), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) のそれをも測定し, 比較検討した。その結果, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* 33株に対する MIC₅₀, MIC₉₀は各々0.025 μ g/ml, 0.1 μ g/mlで, IPM と同じであり, 他の3つの対照薬剤に比して4~8管優れていた。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 13株に対する MIC₉₀は6.25 μ g/mlで, IPM より1管優れていた。*Escherichia coli* 52株, *Klebsiella pneumoniae* 40株, *Proteus mirabilis* 51株, *Providencia rettgeri* 13株に対しては, 本剤は IPM よりわずかに優れるものの対照の cephem 系の3薬剤には劣っていた。*Serratia marcescens* 53株に対しては IPM と同等で, 他の3剤よりその分布は狭かった。*Pseudomonas aeruginosa* 46株に対しては, IPM, CAZ に次いで優れていた。

2) 体内動態：肺化膿症 (78歳・男性) を対象として本剤0.5g/0.5g 1時間点滴静注時の panipenem (PAPM) の血中および膿瘍内濃度を測定した。その結果, 血中濃度は投与終了時に27.95 μ g/mlと最高濃度を示し, 以後徐々に減衰し, 投与開始後10時間目では0.56 μ g/mlであった。膿瘍内濃度は投与開始後2時間目に最高濃度の0.38 μ g/mlを示したが, 4~10時間目の濃度は0.03~0.05 μ g/mlであった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症10例, 消化器感染症1例, 敗血症1例, 敗血症の疑い1例の計13例に, 本剤を1日1.0g/1.0g, 5~28日間投与した。効果判定可能対象11例のうち10例が有効, 1例が無効の成績を得た。副作用として1例に発熱・下痢・関節痛を認めた。臨床検査値異常として好中球数減少を1例に, 血清クレアチニン・尿中 NAG の増加を1例に認めた。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム系抗生物質, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と betamipron (BP) を1:1に配合した注射用抗生物質である。PAPM は β -lactamase に安定で, imipenem (IPM) に匹敵する抗菌力を有し, 腸内細菌科・ブドウ球菌・レンサ球菌・*Bacteroides* 属の大部分を2 μ g/ml以下で抑制するが, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) や *Xanthomonas maltophilia* は抑制しないと報告されている¹⁾。

今回, 我々は PAPM/BP につき基礎的・臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

I. 方法ならびに対象

1. 基礎的検討

1) 抗菌力：教室保存の標準菌株および各種の臨床材料より分離された methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 33株, MRSA 13株, *Escherichia coli* 52株, *Klebsiella pneumoniae* 40株, *Proteus mirabilis* 51株, *Providencia rettgeri* 13株, *Serratia marcescens* 53株, *Pseudomonas aeruginosa*

*〒570 守口市文園町1番地

46株を用いて、PAPMの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。それと同時に既存のカルバペネム系抗生物質であるIPMとcephem系抗生物質であるcefmenoxime(CMX), ceftazidime(CAZ), cefuzonam(CZON)の、これら菌株に対するMICをも測定し比較検討した。

MICの測定方法は、日本化学療法学会標準法による寒天平板法により測定した。接種菌液は一夜培養液の100倍希釈液(10^6 CFU/ml)を用いた²⁾。

2) 体内動態：肺化膿症例(No.8)において、本剤0.5g/0.5g 1時間点滴静注時のPAPMの血中濃度と膿瘍内濃度の測定を行った。対象症例は78歳、男性(身長159cm, 体重43kg)で、左下葉に125mm×102mm×66mm大の膿瘍を認め、本剤を1日0.5g/0.5g×2投与していた。投与開始後18日目に排膿を目的として左背下部より経皮的にピグテール・カテーテルを膿瘍内に挿入した。以上のような状態の下で、本剤0.5g/0.5gを1時間かけて点滴静注し、その後経時的に血中濃度と膿汁中濃度を測定した。PAPMは生体試料中で分解を受けるため、膿瘍内濃度の測定の検体は所定の時間ごとにカテーテルより吸引採取した。血中濃度測定検体は、ヘパリンを添加し経静脈的に採取した血液を速やかに冷却下遠心分離して得た血漿に冷却した等量の1モル濃度の3-(N-モルフォリノ)プロパンスルホン酸緩衝液を混和した後、凍結保存した。濃度測定は三共株式会社第一生産技術研究所にてbioassay法にて測定した。なお、濃度測定時には膿瘍は95mm×88mm×50mm大に縮小しており、末梢白血球数は $4000/\mu\text{l}$, CRP 2.5mg/dlであった。Ccrは43ml/minで、年齢相応の腎機能であった。

2. 臨床的検討

1988年12月より1989年9月までの間に、当科に入院した13例を本剤投与の対象とした。対象の性別は男性5例、女性8例であり、年齢分布は20~89歳で、平均年齢は63歳である。疾患の内訳は、呼吸器感染症10例(肺炎7例、肺化膿症1例、慢性気管支炎急性増悪1例、慢性気道感染1例)、消化器感染症1例、敗血症(疑いを含む)2例である。

投与方法は、1回0.5g/0.5gあるいは1.0g/1.0gを1日2回30分ないし60分かけて点滴静注にて投与した。投与期間は5~28日間である。効果判定は自他覚的所見ならびに検査成績の改善の度合いにより著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

さらに、自他覚的副作用の有無を観察するとともに、本剤の投与前後に血液像、血液生化学的検査等を行い、本剤の投与によると思われる異常の有無を検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

i) 標準菌株

標準菌株に対するPAPMならびに対照薬剤のMICをTable 1に示した。本剤は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有し、広い抗菌スペクトラムを示している。被検菌株に対する本剤のMICは、IPMのそれと比し、同等ないし若干優れていた。対照のcephem系3薬剤のMICと比較して、*S. aureus*に対しては本剤の方がはるかに優れていたが、*Proteus vulgaris*, *S. marcescens*に対しては明らかに劣っていた。

ii) 臨床分離株

PAPMおよび対照薬剤の検討対象各種臨床分離株に対するMICの分布、MIC₅₀, MIC₉₀は、Table 2に示した。

MSSA 33株に対する本剤のMICは0.006~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、IPMとともにピークは0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にありMIC₅₀は0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、MIC₉₀は0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。対照のcephem系薬剤であるCZONよりほぼ4管、CMXよりほぼ6管、CAZよりほぼ8管優れていた。

MRSA 13株に対する本剤のMICは0.1~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀は1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、IPMとほぼ同等であった。対照のcephem系薬剤のMIC₅₀は $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

E. coli 52株に対する本剤のMIC分布は、0.1~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、IPMより若干優れていたが、MIC₅₀, MIC₉₀はともに各々0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。対照のcephem系3薬剤のMIC₅₀, MIC₉₀は各々0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で本剤およびIPMより優れていた。

K. pneumoniae 40株に対する本剤のMICは、IPMと同等で、ピークを0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし0.1~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀はともに各々0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。対照のcephem系3薬剤の分布は広いが、MICの小さい株が多くMICの幅は $\leq 0.003\sim 3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

P. mirabilis 51株に対する本剤のMIC分布は0.2~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、ピークは0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、MIC₅₀は0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。IPMの分布は本剤のそれとほぼ同等であるが、MIC₅₀は1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で本剤より劣っていた。対照のcephem系3薬剤のそれは0.012~0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、本剤より3~4管優れていた。

P. rettgeri 13株に対する本剤のMICは0.39~3.13

Table 1. Antibacterial spectrum of panipenem

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) inoculum size: 10^6CFU/ml				
	panipenem	imipenem	cefmenoxime	ceftazidime	cefuzonam
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.025	0.05	0.78	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> MS 353	0.025	0.025	0.78	3.13	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	<0.20	0.78	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.10	0.20	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.20	0.05	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> K12 C600	0.10	0.20	0.025	3.13	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.78	0.78	<0.10	0.39	1.56
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	1.56	0.39	0.39	25
<i>Salmonella enteridis</i> G14	0.20	0.39	6.25	<0.10	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.78	0.20	0.39	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.78	0.006	<0.10	0.025
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	0.39	0.39	0.012	0.05	0.006
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.39	1.56	0.05	0.05	0.10
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.10	0.20	0.025	0.012	0.012
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	0.39	6.25	3.13	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 1	1.56	0.78	6.25	0.78	12.5

$\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} は各々 $0.78\mu\text{g/ml}$ 、 $3.13\mu\text{g/ml}$ で、IPM とほぼ同等であったが、対照の cephem 系薬剤より劣っていた。

S. marcescens 53株に対する本剤の MIC は $0.2\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} は各々 $0.78\mu\text{g/ml}$ 、 $6.25\mu\text{g/ml}$ で、IPM とほぼ同等であった。対照の cephem 系薬剤の MIC は幅広く分布し、CAZ の MIC_{50} 、 MIC_{90} はともに本剤のそれと同じであったが、CMX、CZON は本剤および IPM より劣っていた。

P. aeruginosa 46株に対する本剤の MIC は $0.39\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} は各々 $3.13\mu\text{g/ml}$ 、 $12.5\mu\text{g/ml}$ で、IPM、CAZ より2管劣っていた。CMX、CZON の MIC_{50} は本剤のそれより2~3管劣っていた。

2) 体内動態

対象患者における PAPM/BP $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ 1時間点滴静注時の PAPM の血中および膿瘍内濃度は、Table 3, Fig. 1 に示したごとくである。血中濃度は投与終了時に $27.95\mu\text{g/ml}$ と最高濃度を示し、以後徐々に減衰し

投与開始後10時間目では $0.56\mu\text{g/ml}$ であった。膿瘍内濃度は投与開始後2時間目に最高濃度の $0.38\mu\text{g/ml}$ を示したが、4~10時間目の濃度は $0.03\sim 0.05\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

投与対象13例の中で臨床効果判定可能対象は11例であった。除外症例は、マイコプラズマ肺炎1例と、起炎菌が真菌と推定された敗血症の疑い1例である。その11例のうち有効10例、無効1例の成績を得た。無効1例は肺癌を基礎とした肺炎1例であった。

各症例の成績は Table 4, 5 に示したごとくである。

症例1. 高血圧症、虚血性心疾患、脳動脈硬化症を基礎疾患とする、いわゆる寝たきり老人で、感冒を契機に肺炎を発症した。本剤1回 $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ 、1日2回、5日間の投与の後、血清クレアチニン値、尿中NAGの増加を認め、中止した。症状、炎症反応、X線像の改善を認め、臨床効果は有効と判定した。喀痰より起炎菌として *S. aureus* を認めたが、除菌された。この株に

Table 2. Comparative activity of panipenem and other agents clinical isolated organisms

Organisms (No. of strains)	antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : 10^6 cell/ml		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (33)	panipenem	0.006 ~ 0.1	0.025	0.1
	imipenem	0.006 ~ 1.56	0.025	0.1
	cefmenoxime	3.13 ~ >100	6.25	12.5
	ceftazidime	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25
	cefuzonam	0.2 ~ 6.25	0.78	1.56
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (13)	panipenem	0.1 ~ 50	1.56	6.25
	imipenem	0.1 ~ 100	1.56	12.5
	cefmenoxime	25 ~ >100	>100	>100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	3.13 ~ >100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (52)	panipenem	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	imipenem	0.2 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefmenoxime	0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	ceftazidime	≤ 0.003 ~ 0.78	0.05	0.1
	cefuzonam	0.006 ~ 0.39	0.05	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (40)	panipenem	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	imipenem	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	cefmenoxime	0.05 ~ 3.13	0.1	0.39
	ceftazidime	≤ 0.003 ~ 3.13	0.05	0.2
	cefuzonam	≤ 0.003 ~ 3.13	0.1	0.2
<i>Proteus mirabilis</i> (51)	panipenem	0.2 ~ 1.56	0.39	1.56
	imipenem	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
	cefmenoxime	0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
	ceftazidime	0.012 ~ 0.1	0.025	0.05
	cefuzonam	0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
<i>Providencia rettgeri</i> (13)	panipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefmenoxime	0.025 ~ 1.56	0.1	1.56
	ceftazidime	0.006 ~ 1.56	0.1	1.56
	cefuzonam	0.006 ~ 3.13	0.39	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (53)	panipenem	0.2 ~ 12.5	0.78	6.25
	imipenem	0.2 ~ 6.25	0.78	3.13
	cefmenoxime	0.05 ~ 50	0.78	6.25
	ceftazidime	0.05 ~ 25	3.13	12.5
	cefuzonam	0.1 ~ >100	3.13	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (46)	panipenem	0.39 ~ 25	3.13	12.5
	imipenem	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefmenoxime	0.7 ~ 50	1.56	6.25
	ceftazidime	3.13 ~ >100	12.5	>100
	cefuzonam	6.25 ~ >100	25	100

対する各薬剤のMICは以下のごとくであった (PAPM : 0.025, IPM : 0.025, cefoperazone(CPZ) : 3.13, CAZ : 6.25, piperacillin(PIPC) : 6.25, methicillin(DMPPC) : 1.56, minocycline(MINO) : 0.10

Table 3. Concentration of panipenem in plasma and abscess fluid after administration of panipenem/betamipron (Case No.8)

hr	0	1	2	3	4	8	10
Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	N.D.	27.95	8.04	6.19	2.15	1.02	0.56
Abscess fluid ($\mu\text{g/ml}$)	0.03	0.03	0.38	0.04	0.04	0.05	0.03

N.D.; not detected

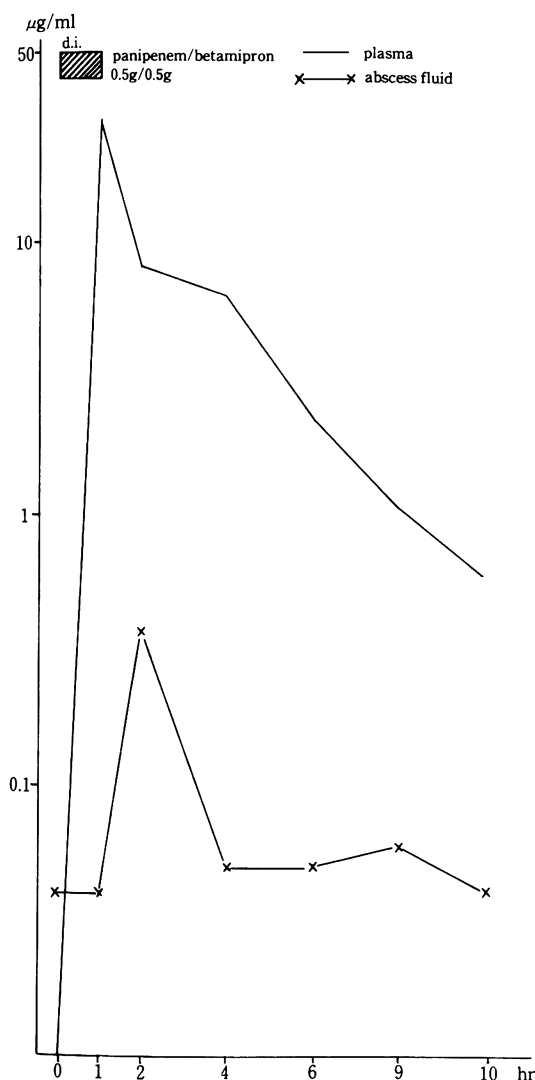


Fig. 1. Concentration of panipenem in plasma and abscess fluid

$\mu\text{g/ml}$).

症例6. 陳旧性肺結核, 右上葉扁平上皮癌に合併した肺炎例で, 経口 cephem 系抗生物質にても軽快せず, 本剤1回0.5g/0.5g 1日2回の投与を開始した。5日間の投与にても解熱・炎症反応の改善が見られず中止した。中止後, aztreonam と clindamycin の併用を行い軽快した。

症例7. 肺癌, 同肝転移, 慢性肝炎に合併した慢性気道感染例で, 約2ヵ月前より38℃台の発熱が持続していた。他院より紹介されて入院した日の喀痰より *Branhamella catarrhalis* を多数認め, 本剤0.5g/0.5g 1日2回の投与を開始した。それより症状, 炎症反応の改善を認め, 菌は消失した。投与終了後に, GOT, AL-P の上昇を認めたが, これはその後の経過より基礎疾患である肺癌肝転移に因るものと考えられた。

症例11. 胆道感染症を基礎とした敗血症例で, 約3週間前に悪寒戦慄と40℃の発熱のため某院で入院加療を受けて一旦軽快していた。3日前より再び悪寒戦慄と40℃の発熱をきたしたため当科に入院し, 血液培養で *Staphylococcus epidermidis* を認めた。本剤1回1g/1g, 1日2回の投与を開始した。徐々に解熱し8日目には37℃前後となったが, 投与4日目より下痢をきたし, また9日目より38.4℃の発熱と関節痛をきたすようになった。10日目にも発熱が持続し, 関節痛もさらに増強した。投与7日目に好中球数の低下も認めており, 発熱, 関節痛は本剤による副作用と考え, 10日間の投与で中止した。中止した翌日より平熱となり下痢も消失した。関節痛は中止した日より3日間は屈曲も出来ないほどにさらに増悪し, またその頃発疹の出現を認めたが, これらはその後何ら特別な処置を行うことなく消退した。本例には, 幼少時のサバや卵による蕁麻疹や, 15年前の経口抗生物質による発疹出現の既往があること, PAPM と BP によるリンパ球刺激試験が陽性であったこと, 投与を中止することにより改善をみたことより, これらは本剤による副作用と判断した。

III. 考 案

三共株式会社で新しく開発された PAPM/BP は, カルバペネム系抗生物質である PAPM とアミノ酸誘導体である BP を 1 : 1 に配合した注射用抗生物質である。PAPM はグラム陽性および陰性菌に対し広範なスペクトラムを有しており, グラム陽性菌では hemolytic *Streptococci* には IPM と同じ抗菌力で, MSSA, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides* に対しては IPM のそれと匹敵するが, MRSA や *S. epidermidis* に対してはすべて抑制

Table 4. Clinical efficacy of panipenem/betamipron

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose and duration	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	89	F	pneumonia	hypertension ischemic heart disease cerebral arterio sclerosis	0.5g/0.5g × 2 × 5 days	<i>Staphylococcus aureus</i>	good	eradicated	—
2	72	F	pneumonia	diabetes mellitus hypertension	0.5g/0.5g × 2 × 11days	normal flora	good	unknown	—
3	30	F	pneumonia		0.5g/0.5g × 2 × 7 days	not done	good	unknown	—
4	75	F	pneumonia		0.5g/0.5g × 2 × 6 days	<i>Staphylococcus aureus</i>	good	eradicated	—
5	82	F	pneumonia	laryngeal cancer cerebral arterio sclerosis chronic pancreatitis	0.5g/0.5g × 2 × 13days	normal flora	good	unknown	—
6	63	M	pneumonia	lung cancer healed tuberculosis	0.5g/0.5g × 2 × 5 days	normal flora	poor	unknown	—
7	76	M	chronic respiratory tract infection	lung cancer chronic hepatitis	0.5g/0.5g × 2 × 9 days	<i>Branhamella catarrhalis</i>	good	eradicated	—
8	78	M	pulmonary suppuration		0.5g/0.5g × 2 × 28days	normal flora	good	unknown	—
9	62	F	acute exacerbation of chronic bronchitis	healed pulmonary tuberculosis	0.5g/0.5g × 2 × 8 days	normal flora	good	unknown	—
10	50	F	colitis	polymyositis	0.5g/0.5g × 2 × 12days	not done	good	unknown	—
11	42	M	sepsis	bile tract infection healed pleuritis	1.0g/1.0g × 2 × 10days	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	good	eradicated	diarrhea joint pain fever
12	20	F	pneumonia		0.5g/0.5g × 2 × 6 days	normal flora	unknown	unknown	—
13	84	M	sepsis suspected	parkinson syndrome diabetes mellitus cerebral infarction heart failure	0.5g/0.5g × 2 × 5 days	normal flora	unknown	unknown	—

Table 5. Clinical findings of panipenem/betamipron

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	B	339	10.5	34.0	11600	0.0	21	7	147	35	1.4
	A	333	9.8	33.8	8800	1.0	25	38*	140	31	1.7*
2	B	431	12.3	37.8	14100	0.0	19	12	96	17	1.0
	A	419	11.7	37.3	8300	5.0	21	26	106	20	1.0
3	B	425	12.9	40.1	11700	0.0	9	6	134	16	0.6
	A	355	10.6	32.4	7700	3.0	21	14	109	11	0.7
4	B	401	12.3	39.0	5200	2.0	16	7	158	16	0.6
	A	370	11.3	36.3	3900	5.5	21	10	130	20	0.6
5	B	313	9.3	29.4	12300	1.5	14	7	106	18	0.8
	A	339	10.0	31.9	6600	4.0	16	9	98	13	0.9
6	B	377	9.6	33.2	9700	12.0	14	3	215	19	0.9
	A	317	8.1	27.8	9200	3.5	12	3	228	18	1.1
7	B	301	8.6	29.2	7900	2.0	55	21	422	31	1.0
	A	325	9.4	31.0	10100	0.5	72	31	450	23	1.0
8	B	378	12.1	36.9	11500	0.5	16	22	368	26	0.8
	A	324	10.0	30.0	3800	0.0	15	7	204	13	0.8
9	B	415	11.6	37.6	9800	/	27	5	192	12	0.5
	A	443	12.2	38.2	4800	5.0	24	7	179	8	0.4
10	B	456	13.3	41.1	12600	/	72	47	215	25	1.4
	A	402	11.5	34.8	3300	0.0	24	20	162	10	0.7
11	B	495	15.2	46.9	6900	1.0	39	69	352	16	0.9
	A	450	13.4	41.9	3000*	0.0	25	44	331	10	0.7
12	B	385	11.6	36.4	4000	0.0	27	17	96	12	0.6
	A	376	11.4	35.7	4900	2.0	16	16	104	16	0.6
13	B	200	6.4	20.1	9600	0.0	14	12	253	9	1.2
	A	222	7.1	21.7	10100	0.5	11	10	240	10	1.1

B : before, A : after

* abnormal value

出来ないが有用性のある程度の抗菌力があると報告されている¹⁾。さらに、グラム陰性菌に対しては、*X. maltophilia*を除いた大部分の腸内細菌科や*Pseudomonas*を $\leq 2\mu\text{g/ml}$ で抑制し、全体的にIPMに近似した抗菌力を有すると報告されている¹⁾。また、PAPMは染色体性あるいはplasmid β -lactamaseに極めて安定で、さらにこれらの β -lactamaseを阻害すると報告されている¹⁾。今回我々が検討した臨床分離株に対する試験管内抗菌力においても、MSSA、MRSAに対してはIPMとほぼ同等で、MRSAにはMIC₅₀は $1.56\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $6.25\mu\text{g/ml}$ と中等度の抗菌力がみられた。グラム陰性桿菌に関しても、検討した6菌種に対して、その抗菌力は全般的にはIPMとほぼ同等であった。対照のcephem系3薬剤と比較して、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. rettgeri*の3菌種に対しては劣り、*P. mirabilis*に対しては明らかに劣っていた。*S. marcescens*に対しては、MIC分布が狭く本剤のMIC₅₀、MIC₉₀はともにCMX、CZONのそれより優れていた。*P. aeruginosa*に対してはIPM、CAZに次いで優れていた。これらの成績は、前述の報告とおおむね一致するものと考えられる。

肺化膿症例において、本剤0.5g/0.5gを1時間かけて点滴静注した時の血中濃度と膿瘍内濃度を測定した。血中の最高濃度は投与開始後1時間目で $27.95\mu\text{g/ml}$ で、これは報告されている値に近似したものであった³⁾。膿瘍内濃度は投与開始後2時間目に最高の $0.38\mu\text{g/ml}$ を示したが、以後10時間目までは $0.03\sim 0.05\mu\text{g/ml}$ と低値であった。これは測定を行った頃には治癒傾向にあり膿瘍が線維性の皮膜により被包されつつあったため、薬剤が膿瘍内に移行し難くなっていたためではないかと推察される。

臨床的検討においては、効果判定可能対象11例中、有効10例、無効1例の成績を得た。有効10例は呼吸器感染症9例(肺炎6例、肺化膿症1例)、慢性気管支炎急性増悪1例、慢性気道感染1例)、消化器感染症1例、敗血症1例である。肺炎および肺化膿症の計7例

のうち5例はいわゆる寝たきり老人や喉頭癌術後を含む72歳~89歳の高齢者であり、慢性気管支炎急性増悪例も陈旧性肺結核に緑膿菌持続感染があり慢性呼吸不全状態の症例であり、慢性気道感染例も肝転移を伴った76歳の肺癌例である。また、消化器感染症例も多発性筋炎にてステロイド剤を投与中の症例である。以上のように、宿主の感染防御能が低下していると考えられる症例での感染症や敗血症のごとき重篤な感染症を対象として、有効の成績を得ることができたのは本剤の優れた抗菌力によるところが大きいと考えられた。無効であった肺炎1例は、気道閉塞を伴った肺癌症例で、主な原因が気道の器質の変化にある難治性感染症であると考えられた。細菌学的には、起炎菌が判明したのは*S. aureus* 2例、*S. epidermidis* 1例、*B. catarrhalis* 1例を検出したのみであったが、いずれも消失した。

なお、副作用として、下痢・発熱・関節痛を1例に認め、臨床検査値異常として1例に血清クレアチニン・尿中NAGの増加を、1例に好中球数減少を認めた。

既存のカルバペネム系抗生物質であるIPMとほぼ同等に、グラム陽性菌に対し強い抗菌力を有するとともに、グラム陰性菌に優れた抗菌力を併せ持つPAPMを配合したPAPM/BPは、有用な注射用抗生物質と思われる。

文 献

- 1) Neu H, Chin N, Saha G, and Labthavikul P: *In vitro* 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
- 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON

Seibun Yonezu¹⁾, Kojiro Yasunaga¹⁾, and Yoshihiro Ueda²⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
1 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Rakusai New Town Hospital,
Kansai Medical University

We examined the *in vitro* antibacterial activity, concentration in patient, and its clinical availability of panipenem/betamipron(PAPM/BP), a new antibiotic which is mixed a new carbapenem panipenem(PAPM) with betamipron(BP).

1) Antibacterial activity: MICs of PAPM against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and various species of Gram-negative rods were determined and compared with those of ceftazidime(CAZ), cefmenoxime(CMX) or cefuzonam(CZON). PAPM had broad antibacterial activity, which was overall similar to that of imipenem (IPM) with the exception of *Pseudomonas aeruginosa*. PAPM was more active *in vitro* than CAZ, CMX and CZON against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, inhibiting all that at concentration of 0.1 μ g/ml. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Providencia rettgeri*. *In vitro* activity of PAPM was inferior to that of CAZ, CMX and CZON. However, PAPM was superior to CMX and CZON in activity against *P. aeruginosa* and *Serratia marcescens*.

2) In 1 patient of lung suppuration, the concentration of PAPM in plasma and abscess fluid was measured after administration of PAPM/BP (0.5g/0.5g drip infusion in one hour). The maximal concentration in plasma was 27.95 μ g/ml at the end of administration. While in abscess fluid, the maximum concentration was 0.38 μ g/ml at 2 hours after start of administration.

3) Clinical trial: Ten respiratory tract infections, 1 intestinal tract infection, and 2 sepsis were treated with PAPM/BP. The dosage was 1g/1g~2g/2g per day for 5~28 days. Ten of 11 assessable cases responded well to the therapy. *S. aureus* and *Branhamella catarrhalis* isolated from respiratory tract before therapy were eradicated. As side effects, fever, diarrhea and arthralgia were found in 1 case. Elevation of serum creatinine and leukopenia were found in each 1 case.