

Panipenem/betamipron に関する基礎的・臨床的研究

角 優・日野二郎・橋口浩二・沖本二郎・矢木 晋・二木芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 panipenem/betamipron (PAPM/BP) について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の10菌種に対する抗菌力を測定し imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefmenoxime (CMX), cefuzonam (CZON) と比較検討した。その結果, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae* に対しては IPM とほぼ同等で CAZ, CMX, CZON に比べ明らかに優れた抗菌力を示した。また, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などその他のグラム陰性菌に対しても IPM とほぼ同等の優れた成績を示した。

2) 臨床的検討：13症例に本剤の投与を行った結果、著効1例、有効8例、無効4例で有効率は69.2%であった。副作用では嘔気・嘔吐・下痢1例、薬剤性発熱1例、臨床検査値異常では肝機能異常5例、白血球減少2例、ALP上昇1例が認められた。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム, 内科領域感染症, 抗菌力

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と有機イオン輸送抑制作用を持つ betamipron (BP) の1:1配合剤である。PAPM は各種 β -lactamase に対して高い安定性を示し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を有している¹⁾²⁾。一方、BP は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アミノ酸誘導体で、両者の配合により抗菌作用を減弱することなく腎毒性の軽減が計られている。今回我々は各種臨床分離株に対する本剤ならびに各種 β -ラクタム剤の抗菌力を比較検討するとともに、呼吸器感染症を中心とする各種感染症例13例に本剤を使用し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 対象ならびに方法

1) 抗菌力

使用菌株は教室保存の methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) (15株), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (20株), *Escherichia coli* (50株), *Klebsiella pneumoniae* (50株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株), *Acinetobacter calcoaceticus* (50株), *Enterobacter cloacae* (28株), *Serratia marcescens* (30株), *Proteus mirabilis* (30株), *Proteus vulgaris* (20株) である。MIC の測定は日本化

学療法学会標準法に従い、平板希釈法で行い接種菌量は 10^6 CFU/mlとした³⁾。同時に imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefmenoxime (CMX), cefuzonam (CZON) と比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は昭和63年7月から平成元年2月までに川崎医科大学呼吸器内科に入院となった患者で男性10例、女性3例の計13例であった。対象疾患の内訳は肺炎9例、膿胸1例、下気道感染症1例、びまん性汎細気管支炎1例、褥瘡感染1例で、基礎疾患としては肺癌3例、肺線維症、肺気腫、気管支拡張症、陳旧性肺結核症、塵肺症+糖尿病+肺線維症、各1例であった。これらに対し本剤1回0.5g/0.5g~0.75g/0.75gを生理食塩液100mlに溶解し1日2~3回それぞれ1時間で点滴静注した。投与期間は4~15日間で、総投与量は3.5g/3.5g~21.75g/21.75gであった。臨床効果は発熱、咳嗽、痰喀性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、赤沈値の正常化ないし改善の程度、さらに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に判定した⁴⁾。細菌学的効果は菌の消長により、消失(eradicated)、減少(decreased)、不変(persisted)、菌交代(replaced)、不明(unknown)と判定した。また、本剤の副作用については投与期間

中の自覚症状とともに投与前後の臨床検査成績について検討し安全性を評価した。

II. 成績

1) 抗菌力

各種臨床分離株に対する抗菌力を Table 1 に示した。

MSSA に対し本剤は IPM と同様に最も優れた抗菌力を示し、0.025 μ g/ml以下で全株の発育を阻止した。MRSA に対する本剤の MIC は0.025~25 μ g/ml に分布し、MIC₅₀は3.13 μ g/ml、MIC₉₀は25 μ g/ml で IPM よりやや優れた成績であった。E. coli に対する MIC は

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to panipenem and related antibacterial agents

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (15)	Panipenem	< 0.025	0.025	0.025
	Imipenem	< 0.025	0.025	0.025
	Ceftazidime	0.78 ~ >200	100	>200
	Cefmenoxime	0.18 ~ 1.56	0.78	1.56
	Cefuzonam	0.1 ~ 0.39	0.18	0.39
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	Panipenem	0.025 ~ 25	3.13	25
	Imipenem	0.18 ~ 50	25	50
	Ceftazidime	100 ~ >200	>200	>200
	Cefmenoxime	0.78 ~ >200	200	>200
	Cefuzonam	0.39 ~ 200	100	200
<i>Escherichia coli</i> (50)	Panipenem	0.05 ~ 0.78	0.1	0.18
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.1	0.18
	Ceftazidime	0.1 ~ 3.13	0.39	0.78
	Cefmenoxime	0.025 ~ 0.18	0.05	0.1
	Cefuzonam	0.025 ~ 0.39	0.1	0.18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	Panipenem	0.1 ~ 0.39	0.1	0.18
	Imipenem	0.1 ~ 1.56	0.18	0.39
	Ceftazidime	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78
	Cefmenoxime	0.025 ~ 0.78	0.05	0.1
	Cefuzonam	0.025 ~ 0.78	0.1	0.18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	Panipenem	0.1 ~ 12.5	3.13	6.25
	Imipenem	0.18 ~ 3.13	1.56	3.13
	Ceftazidime	0.39 ~ >200	3.13	50
	Cefmenoxime	0.39 ~ >200	>200	>200
	Cefuzonam	1.56 ~ >200	50	>200
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (50)	Panipenem	0.1 ~ 25	0.1	0.18
	Imipenem	0.05 ~ 25	0.18	0.18
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	6.25	25
	Cefmenoxime	0.39 ~ 100	12.5	50
	Cefuzonam	1.56 ~ 100	25	50
<i>Enterobacter cloacae</i> (28)	Panipenem	0.1 ~ 1.56	0.18	0.78
	Imipenem	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.18 ~ >200	0.78	>200
	Cefmenoxime	0.025 ~ 100	0.1	100
	Cefuzonam	0.1 ~ 100	0.78	100
<i>Serratia marcescens</i> (30)	Panipenem	0.1 ~ 0.39	0.18	0.39
	Imipenem	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.18 ~ 6.25	0.39	0.78
	Cefmenoxime	0.05 ~ 6.25	0.1	0.39
	Cefuzonam	0.05 ~ 25	0.39	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	Panipenem	0.1 ~ 1.56	0.39	1.56
	Imipenem	0.1 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.18 ~ 0.39	0.18	0.39
	Cefmenoxime	0.025 ~ 0.1	0.05	0.05
	Cefuzonam	0.025 ~ 0.18	0.05	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> (20)	Panipenem	0.05 ~ 1.56	0.39	1.56
	Imipenem	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	Ceftazidime	0.18 ~ 0.39	0.18	0.39
	Cefmenoxime	0.025 ~ 0.18	0.05	0.1
	Cefuzonam	0.025 ~ 0.39	0.1	0.18

Table 2. Clinical efficacy of panipenem/betamipron

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1	65 M	pneumonia	none	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	0.75g/0.75g × 2 6days	persisted	good	nausea, vomiting diarrhea
2	42 F	pneumonia	fibrosis of lung	normal flora	0.75g/0.75g × 2 13days	unknown	good	drug fever WBC ↓
3	60 M	pneumonia	gastric cancer (post-operative) old pulmonary tuberculosis	normal flora	0.75g/0.75g × 2 15days	unknown	good	GOT ↑
4	61 F	pneumonia	bronchiectasis	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.75g/0.75g × 2 14days	replaced → <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	good	WBC ↓
5	58 M	pneumonia	none	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.75g/0.75g × 2 4days	persisted	poor	GOT ↑ GPT ↑
6	84 M	pneumonia	lung cancer	<i>Enterobacter cloacae</i>	0.5g/0.5g × 2 6days	unknown	poor	GOT ↑ GPT ↑ T-Bil ↑ LDH ↑
7	79 M	pneumonia	lung cancer	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	0.5g/0.5g × 2 4days	persisted	poor	GOT ↑ GPT ↑
8	79 M	pneumonia	pulmonary emphysema	normal flora	0.5g/0.5g × 2 12days	unknown	good	AL-P ↑
9	36 M	pneumonia	none	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.5g/0.5g × 2 11days	eradicated	excellent	GPT ↑
10	55 M	pyothorax	none	<i>Staphylococcus intermedius</i>	0.5g/0.5g × 2 5days	eradicated	poor	(-)
11	69 F	diffuse panbronchiolitis	none	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5g/0.5g × 2 13days	decreased	good	(-)
12	66 M	lower respiratory tract infection	fibrosis of lung pneumoconiosis, diabetes mellitus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5g/0.5g × 2 ~ 3 11days	decreased	good	(-)
13	55 M	decubitus infection	lung cancer	<i>Enterobacter cloacae</i>	0.5g/0.5g × 2 15days	decreased	good	(-)

0.05~0.78 μ g/mlに分布し、MIC₉₀は0.18 μ g/mlでIPMとはほぼ同等の成績であった。*K. pneumoniae*に対するMICは0.1~0.39 μ g/mlに分布し、MIC₉₀は0.18 μ g/mlでIPMとはほぼ同等の成績であった。*P. aeruginosa*に対する本剤のMICは0.1~12.5 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は3.13 μ g/ml、MIC₉₀は6.25 μ g/mlでIPMにやや劣るもののCAZ、CMX、CZONより優れた成績であった。*S. marcescens*に対しても0.39 μ g/ml以下で全株の発育を阻止し最も優れた成績であった。*A. calcoaceticus*に対するMICは0.1~25 μ g/mlに分布し、MIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₉₀は0.18 μ g/mlでIPMとはほぼ同等で他のセフェム系薬剤より明らかに優れていた。*E. cloacae*に対しても本剤のMIC₉₀は0.78 μ g/mlでIPMと同様最も優れた成績であった。*P. mirabilis*、*P. vulgaris*に対する本剤のMIC₉₀はともに1.56 μ g/mlでCMX、CZON、CAZに次ぐ成績であった。

2) 臨床成績

本剤投与症例13例の臨床効果は、著効1例、有効8例、無効4例であり、有効率は69.2%であった。疾患別有効率は肺炎66.7%、下気道感染症100%、膿胸0%、褥瘡感染100%であった。副作用では嘔気・嘔吐・下痢、薬剤性発熱が各1例に認められた。臨床検査値異常では肝機能異常5例、白血球減少2例、AL-P上昇1例が認められた。細菌学的検査成績では起炎菌が分離されたものが10例(10株)あり、その内訳は*P. aeruginosa* 3株、MRSA、*E. cloacae*、*Haemophilus influenzae*各2株、*Staphylococcus intermedius* 1株で全体の菌消失率は20%であった。菌交代は1例(*H. influenzae* → *P. aeruginosa*)に認められた。

III. 考 察

PAPM/BPはカルバペネム系抗生物質PAPMと有機イオン輸送抑制作用を持つBPの1:1配合剤で

ある。PAPMは各種 β -lactamaseに対して高い安定性を示し、MRSA、*E. faecalis*を含むグラム陽性菌、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、*B. fragilis*を含む嫌気性菌に幅広い抗菌力を有している¹²⁾。一方、BPは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し、腎デヒドロペプチダーゼ-I阻害作用や一般薬理作用を有しないアミノ酸誘導体であり、PAPMの実験動物における腎毒性はcephaloridine (CER)より低い、より安全性を高めるため両者の配合剤が開発された。今回我々の各種臨床分離株を用いた検討でも、本剤はMSSA、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*に対し極めて優れた抗菌力を示した。また、*A. calcoaceticus*、*E. cloacae*に対しては比較したセフェム系薬剤に比べ明らかに優れていた。

一方、臨床効果は、著効1例、有効8例、無効4例で、有効率は69.2%であり、本剤の抗菌力を考慮すると今回の成績は決して満足できるものではなかった。その原因としては無効であった4例中2例が75歳以上の高齢者で基礎疾患に肺癌があり、さらに1例は膿胸症例でいずれも感染症重症度の高い症例であったためと考えられた。

細菌学的検査成績では全体の菌消失率は10株中2株(20%)と低値であった。これは*P. aeruginosa*、MRSA、*E. cloacae*の菌消失率が低かったためであるが、本剤の*in vitro*における優れた抗菌力を期待して重症感染症に多く使用されたことも影響していると考えられた。なお、菌交代は1例(*H. influenzae* → *P. aeruginosa*)にのみ認められた。

副作用では、13例中嘔気・嘔吐・下痢 (Case 1)、薬剤性発熱 (Case 2) が各1例ずつ認められ、いずれも投与中止となっている。Case 1では投与2日目より嘔気・嘔吐・下痢が出現したが対症療法、投薬中止によ

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with panipenem/betamipron

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Eos. (%)		GOT (IU)		GPT (IU)		AL-P (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	34.3	37.7	11.9	12.0	368	396	26000	19000	0	0	19	25	22	26	63	69	26	27	0.7	0.6
2	38.9	36.6	12.4	11.3	472	448	14800	2800	-	5	15	12	8	7	43	52	13	11	0.9	0.8
3	33.0	28.4	10.3	8.5	369	317	12700	7900	0	2	29	48	19	30	128	96	15	16	1.4	1.0
4	37.4	34.8	12.1	11.5	418	398	11400	3300	0	5	11	28	7	15	59	48	8	8	0.7	0.6
5	33.3	30.9	10.9	10.0	381	354	19800	15400	1.5	1	12	35	18	32	137	187	17	13	0.8	0.7
6	22.6	27.4	7.1	8.1	239	278	14500	20400	8	9.5	25	103	26	90	110	145	20	66	1.6	1.8
7	26.5	30.2	8.1	9.3	312	343	13700	15000	10	7	29	53	25	45	107	144	20	14	0.9	0.7
8	34.4	31.4	11.6	10.5	379	339	10100	3800	1	4	19	14	10	10	63	109	16	27	1.0	1.0
9	41.6	41.3	14.2	14.1	485	492	11100	5900	2	5	16	26	17	45	55	62	18	15	0.9	0.8
10	36.8	30.4	12.4	10.0	378	319	17200	10300	3	2	27	24	33	24	94	117	14	13	1.0	0.7
11	37.1	36.4	11.7	11.6	401	397	8500	5900	0	1	9	10	5	4	72	60	13	11	0.8	0.7
12	33.2	34.3	10.4	11.4	397	412	11100	10700	2	0	8	9	7	8	88	-	9	11	0.8	0.5
13	29.6	29.5	9.7	9.8	241	229	5600	4600	2	7	13	12	6	8	71	58	17	13	0.7	0.5

り症状は消失した。Case 2では投与12日目より38.6℃の発熱が出現し、本剤投与中止とともに解熱したことより本剤による薬剤性発熱と考えられた。臨床検査値異常では肝機能異常5例(Case 3, 5, 6, 7, 9), 白血球減少2例(Case 2, 4), AL-P上昇1例(Case 8)が認められその程度は軽度であったが発現頻度が高く、特に肝機能障害に対する注意が必要と思われた。なお、case 6でBUNの上昇、case 10でRBC, Hbの減少がみられたが、それぞれ基礎疾患の悪化に伴う消化管出血および胸腔ドレナージ操作が原因と考えられた。

以上の成績より、本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し、今後一般臨床の場において有用な治療効果を期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Neu H C, 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): 827~834, 1986
- 2) 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
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 副島林造: 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方 特に呼吸器感染症について。*最新医学* 44: 2481~2489, 1989

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON

Masaru Sumi, Jiro Hino, Koji Hashiguchi, Niro Okimoto, Susumu Yagi,
Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We made a laboratory and clinical studies on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new injectable carbapenem, with the following results.

1) Antibacterial activity : The antibacterial activity of 10 species (clinical isolates) was compared with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefmenoxime (CMX), cefuzonam (CZON). Antibacterial activities of panipenem (PAPM) against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae* were far superior to those of CAZ, CMX, CZON and almost equal to those of IPM. Furthermore, PAPM also showed excellent activities against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and other Gram-negative bacilli, it was almost the same as IPM.

2) Clinical effects : PAPM/BP was administered to 13 patients with various infections : pneumonia 9, pyothorax 1, lower respiratory tract infection 1, diffuse panbronchiolitis 1, decubitus infection 1. The clinical efficacy rate was 69.2% (excellent 1, good 8, poor 4). As side effects, vomiting and diarrhea, and drug fever were observed in each 1 patient. Abnormal laboratory findings were transient elevation of transaminases levels in 5 cases, leukopenia in 2 cases and transient elevation of AL-P in 1 case.