

内科領域感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・石丸敏之・高木宏治・下野信行・三角博康・青柳和彦・仁保喜之
九州大学医学部第一内科
九州大学医療技術短期大学部*

新しく開発された carbapenem 系抗生物質の panipenem (PAPM) と betamipron (BP) の 1 : 1 配合注射剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP) について基礎的、臨床的検討を行った。

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株に対する PAPM の MIC₉₀ は、*Staphylococcus aureus* 0.10, *Enterococcus faecalis* 3.13, *Escherichia coli* 0.20, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* 0.78, *Proteus mirabilis* 3.13, *Proteus vulgaris* 1.56, *Citrobacter freundii* 0.39, *Pseudomonas aeruginosa* 50 μ g/ml であり、imipenem (IPM) とほぼ同等の抗菌力であった。また、piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) の抗菌力と比較すると、グラム陽性球菌では PAPM がはるかに優れていたが、グラム陰性菌ではほぼ同等であり、*Proteus* spp. で CPZ, CAZ よりも PAPM が劣っていた。

九州大学第一内科入院患者の肺炎 3 例 (うち 1 例は脳膿瘍合併)、気管支炎 1 例、膀胱炎 2 例、敗血症 1 例の計 7 例に PAPM/BP を 1 日 1.0g/1.0g~2.0g/2.0g, 3~23 日間使用したところ、臨床効果は著効 1 例、有効 5 例、判定不能 1 例であった。起炎菌の *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* はいずれも消失したが、うち 2 例で菌交代がみられた。副作用としては何ら認められず、臨床検査値異常も認められなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, MIC, 内科領域感染症

新しく開発された carbapenem 系の注射用抗生物質である panipenem/betamipron (PAPM/BP) は panipenem (PAPM) と betamipron (BP) が重量比で 1 : 1 に配合されたものである。PAPM は既に市販されている imipenem (IPM) の 3 位側鎖が acetimidoylpyrrolidine となったもので、広域性の抗菌スペクトルを有する carbapenem 系合成抗生物質である。その特徴として、 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, *Serratia marcescens*, *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力を有している。さらに、中枢神経系への作用が極めて弱く、腎毒性も cephaloridine よりも低いとされている。他方、BP は腎毒性発現部位への β -lactam 剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤として開発されたアミノ酸誘導体で、PAPM の腎毒性を低下させ、より安全性の高いものとしている。同時に、

cilastatin のような腎 dehydropeptidase-I 阻害作用がなく、一般薬理作用のない安全なものといわれている¹⁾。

PAPM/BP は基礎的各種動物実験、臨床第 I 相試験により安全性が確認され、体内動態から有用性が期待できることが確認された。そこで、我々も臨床分離株に対する PAPM の抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの有用性を検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和 63 年 5 月から平成元年 5 月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 27 株, *E. faecalis* 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 28 株, *Enterobacter cloacae* 18 株, *Enterobacter aerogenes* 8 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Proteus mirabilis* 8 株, *Proteus vulgaris* 19 株, *Citrobacter freundii* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株について、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて PAPM の最小発育阻止濃

度 (MIC) を測定した。同時に、対照薬としての IPM, piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) の MIC を測定して比較検討した。なお、測定用培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い、接種菌液は感受性用ブイオン (栄研) で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈して用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無の観察

平成元年1月から平成2年9月までの間に九州大学第一内科で治療を受けた入院患者のうち、本試験参加の同意の得られた肺炎3例 (うち1例は脳膿瘍合併)、気管支炎1例、膀胱炎2例、敗血症1例の計7例に PAPM/BP を使用し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

PAPM/BP の投与法は1回0.5g/0.5gまたは1.0g/1.0gを100mlの生理食塩液または5%ブドウ糖液に溶解し、30分ないし60分間かけて、1日2~3回点滴静注した。投与期間は原則として3日間以上、14日間以内としたが、慢性疾患の場合に23日間とやや長期間使用した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、特に1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が十分でなかったとき「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったとき「無効」とした。また、投与期間が短く、十分な薬効評価のできなかったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「消失」、「菌交代」、「部分消失」、「減少」、「不変」、「不明」と判定した。なお、喀痰の咯出が消失し、菌検索ができなくなったときも「消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定した PAPM と対照薬の IPM, PIPC, CPZ, CAZ の MIC 分布範囲、MIC₅₀、MIC₈₀値を表示したのが Table 1 である。

S. aureus では PAPM は $\leq 0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布したが、大部分は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で、MIC₈₀が

$0.10 \mu\text{g/ml}$ と非常に優れており、 1.56 と $100 \mu\text{g/ml}$ の株が1株ずつ認められた以外は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これは IPM より1段階劣るものであったが、PIPC, CPZ より5段階、CAZ より8段階以上優れていた。

E. faecalis では PAPM は $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布したが、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の1株を除くと $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC₅₀ および MIC₈₀ が 0.78 , $3.13 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。これは IPM とほぼ同等で、PIPC より1段階、CPZ, CAZ より3~5段階優れていた。

E. coli では PAPM は $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ と狭い範囲にあり、MIC₅₀ および MIC₈₀ が $0.20 \mu\text{g/ml}$ と優れており、IPM, CPZ, CAZ とほぼ同等で、PIPC より1~3段階優れていた。

K. pneumoniae では PAPM は $0.10 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布したが、 $50 \mu\text{g/ml}$ の1株以外は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、MIC₅₀, MIC₈₀ が 0.39 , $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。これは IPM, CPZ とほぼ同等で、CAZ より1段階、PIPC より2~4段階優れていた。

E. cloacae および *E. aerogenes* では PAPM は $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ が 0.39 , $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。これは IPM より1段階、PIPC より1~5段階優れていたが、CPZ より1~2段階劣っていた。CAZ とは MIC₈₀ 値が4段階以上優れていた。

S. marcescens では PAPM は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ は 0.39 , $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。これは IPM とほぼ同等で、PIPC より2~4段階優れ、CPZ, CAZ より MIC 値の高値のものが少なかった。

P. mirabilis および *P. vulgaris* では PAPM は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₈₀ が 1.56 , $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。これは IPM より1段階優れていたが、PIPC, CPZ, CAZ より3~4段階劣っていた。

C. freundii では PAPM は $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ は 0.20 , $0.39 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。これは IPM より1段階、PIPC より4~7段階、CPZ より1段階、CAZ より1段階以上優れていた。

P. aeruginosa では PAPM は $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₈₀ は 12.5 , $50 \mu\text{g/ml}$ と高値であった。これは IPM, PIPC とほぼ同等で、CPZ, CAZ より1~2段階劣っていた。

2. 臨床効果と副作用

Table 2 に示すような肺炎3例 (うち1例は脳膿瘍合併)、気管支炎1例、膀胱炎2例、敗血症1例の計7例に PAPM/BP を使用した。症例は30歳から74歳までの男性2例、女性5例で、平均年齢は58歳であり、

Table 1. Antimicrobial activity of panipenem and other agents against clinical isolates

Strains (No.)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	panipenem	$\leq 0.05 \sim 100$	≤ 0.05	≤ 0.10
	imipenem	$\leq 0.05 \sim 100$	≤ 0.05	0.05
	piperacillin	$0.78 \sim 100 <$	1.56	3.13
	cefoperazone	$1.56 \sim 100 <$	1.56	3.13
	ceftazidime	$6.25 \sim 100$	12.5	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	panipenem	$0.78 \sim 100 <$	1.56	3.13
	imipenem	$0.78 \sim 100 <$	1.56	1.56
	piperacillin	$0.78 \sim 100 <$	3.13	3.13
	cefoperazone	$12.5 \sim 100 <$	25	25
	ceftazidime	$25 \sim 100 <$	50	100
<i>Escherichia coli</i> (27)	panipenem	$0.10 \sim 0.39$	0.10	0.20
	imipenem	$0.10 \sim 0.78$	0.20	0.20
	piperacillin	$0.20 \sim 50$	0.39	1.56
	cefoperazone	$\leq 0.05 \sim 0.20$	0.20	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.20	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (28)	panipenem	$0.10 \sim 50$	0.39	0.78
	imipenem	$0.10 \sim 1.56$	0.39	0.78
	piperacillin	$0.39 \sim 100 <$	3.13	12.5
	cefoperazone	$0.20 \sim 50$	0.20	0.78
	ceftazidime	$0.10 \sim 50$	0.39	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> (18)	panipenem	$0.20 \sim 1.56$	0.39	0.78
	imipenem	$0.39 \sim 1.56$	0.78	0.78
	piperacillin	$0.39 \sim 100 <$	0.78	12.5
	cefoperazone	$0.20 \sim 100$	0.20	0.20
	ceftazidime	$0.20 \sim 100$	0.39	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> (8)	panipenem	$0.20 \sim 1.56$	0.39	0.78
	imipenem	$0.39 \sim 1.56$	0.78	1.56
	piperacillin	$0.78 \sim 50$	0.78	50
	cefoperazone	$0.20 \sim 6.25$	0.20	0.20
	ceftazidime	$0.20 \sim 100$	0.39	50
<i>Serratia marcescens</i> (27)	panipenem	$0.39 \sim 6.25$	0.39	0.78
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	0.78	0.78
	piperacillin	$0.39 \sim 100 <$	1.56	12.5
	cefoperazone	$0.20 \sim 100 <$	0.39	3.13
	ceftazidime	$0.10 \sim 100$	0.20	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> (8)	panipenem	$0.39 \sim 3.13$	1.56	3.13
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	1.56	6.25
	piperacillin	$0.10 \sim 3.13$	0.10	3.13
	cefoperazone	$0.20 \sim 0.78$	0.20	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.10	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (19)	panipenem	$0.39 \sim 3.13$	1.56	1.56
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	3.13	3.13
	piperacillin	$0.10 \sim 6.25$	0.10	0.39
	cefoperazone	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.20	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 25$	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	panipenem	$0.10 \sim 1.56$	0.20	0.39
	imipenem	$0.20 \sim 1.56$	0.39	0.78
	piperacillin	$0.39 \sim 100$	3.13	50
	cefoperazone	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	panipenem	$0.78 \sim 50$	12.5	50
	imipenem	$1.56 \sim 50$	12.5	25
	piperacillin	$0.78 \sim 100 <$	12.5	25
	cefoperazone	$0.78 \sim 100 <$	6.25	25
	ceftazidime	$0.78 \sim 50$	3.13	12.5

Table 2. Clinical results of cases treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of panipenem/betamipron (g × times × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1 K.O.	74 M	48	Pneumonia	Chronic myelocytic leukemia (Anemia)	<i>Xanthomonas maltophilia</i> GNF-GNB*	Ceftriaxone 1.0g × 14	0.75/0.75 × 2 × 8	Good	Replaced (<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	—
2 Y.O.	30 F	40	Pneumonia Brain abscess	Systemic lupus erythematosus	<i>Nocardia asteroides</i>	Minocycline 0.2g × 4	0.75/0.75 × 2 × 23	Good	Unknown	—
3 I.S.	67 F	54	Pneumonia	Chronic obstructive pulmonary disorder	<i>Haemophilus influenzae</i>	—	0.75/0.75 × 2 × 10	Good	Eradicated	—
4 F.Y.	74 F	43	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Chronic obstructive pulmonary disorder	<i>Branhamella catarrhalis</i>	Ceftazidime 2.0g × 2	0.75/0.75 × 2 × 11	Good	Replaced (MRSA,** <i>Enterobacter cloacae</i>)	—
5 S.W.	63 F	46	Acute cystitis	Systemic lupus erythematosus Nephrotic syndrome, Pulmonary fibrosis, Myopathy	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	0.5/0.5 × 2 × 6	Excellent	Eradicated	—
6 Y.M.	60 F	50	Acute cystitis (with catheter)	Malignant melanoma with bone metastasis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	1.0/1.0 × 2 × 7	Good	Decreased	—
7 K.K.	40 M	56	Sepsis	Adult T-cell leukemia DIC**	<i>Gemella morbillorum</i>	Latamoxef 4.0g × 6 Tobramycin 0.12g × 6	0.5/0.5 × 3 × 3	Unknown	Unknown	(Intracranial bleeding)

* GNF-GNB : Glucose non-fermentable Gram-negative bacilli

** DIC : Disseminated intravascular coagulation

*** MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Laboratory findings of cases treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age Sex	Time *	Hemanalysis						ESR (mm/hr)	CRP	Liver function						
			Hb. (g/dl)	RBC ($\times 10^9/\mu$)	Ht. (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eos. (%)			Plat. ($\times 10^9/\mu$)	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (UorKA)	LDH (IU)	γ -GTP (IU)	T-Bil (mg/dl)
1	74 M	B	9.3	295	29.0	2700	18	3	N.D.**	185	0.2	20	7	N.D.	273	16	N.D.
	A	8.6	267	28.0	3000	28	5	N.D.	177	0.3	28	12	N.D.	382	15	N.D.	
2	30 F	B	10.6	360	31.4	8800	81	0	14.3	N.D.	2.2	16	9	148	650	42	0.4
	A	11.4	383	32.7	5300	75	0	17.7	N.D.	0.2	12	11	134	685	19	0.2	
3	67 F	B	15.3	476	45.9	10000	67	1	24.4	50	5.3	20	11	7.7	396	19	0.6
	A	14.3	450	42.4	5800	29	2	29.6	50	0.3>	16	9	7.9	372	17	0.6	
4	74 F	B	12.4	395	38.0	11100	73	3	19.4	17	13.0	42	25	N.D.	346	12	1.4
	A	12.4	396	38.0	5800	57	5	40.3	48	0.3>	49	24	8.2	340	13	0.6	
5	63 F	B	10.5	335	33.4	10200	72	1	17.9	13	0.2	49	29	122	1728	17	0.5
	A	9.9	299	28.4	7800	87	1	15.4	N.D.	0.2	46	26	111	1747	15	0.5	
6	60 F	B	6.5	249	22.5	4100	18	0	14.0	N.D.	4.2	40	13	553	5630	70	0.2
	A	5.6	189	16.1	6600	98	N.D.	37.8	N.D.	3.2	33	7	502	5670	75	0.2	
7	56 M	B	6.6	211	18.0	2500	0	0	1.7	N.D.	4.0	65	27	382	4590	106	1.2
	A	7.5	229	20.6	1400	1	0	1.7	N.D.	5.2	69	60	383	2172	153	2.2	

* B : Before A : After
 ** N.D. : No data

Case No.	Age Sex	Time *	Renal function					Urinalysis	
			BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Prot.	S.
1	74 M	B	13	0.8	129	4.1	99	(-)	(-)
	A	12	0.9	135	4.0	100	(-)	(-)	
2	30 F	B	22	0.8	140	3.8	103	(+)	(-)
	A	15	0.9	136	4.2	106	(±)	(-)	
3	67 F	B	13	0.7	146	4.0	101	(-)	(-)
	A	16	0.9	145	4.1	102	(-)	(-)	
4	74 F	B	15	0.8	139	3.4	102	(+)	(-)
	A	14	0.8	141	4.5	102	(-)	(-)	
5	63 F	B	44	0.7	142	3.6	97	(++)	(-)
	A	37	0.5	139	3.5	96	(++)	(-)	
6	60 F	B	13	0.7	136	4.0	92	(-)	(-)
	A	15	0.7	141	3.8	96	(-)	(-)	
7	56 M	B	17	0.9	138	3.3	109	(+)	(+)
	A	22	0.9	128	3.3	97	(++)	(±)	

体重は40~56kg, 平均体重が48kgであった。いずれの症例も血液疾患, 膠原病, 慢性閉塞性肺疾患といった難治性の基礎疾患を有しており, 感染症の誘因, 治療抵抗性となりうるものであった。

起炎菌は呼吸器感染症では, *Xanthomonas maltophilia*, ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌, *Nocardia asteroides*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella*

catarrhalis と多岐にわたり, 尿路感染症では *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* で, 敗血症では *Gemella morbillorum* であった。

抗生物質の前投与されていた症例が4例あり, ceftriaxone (CTRX), CAZ, latamoxef (LMOX), tobramycin (TOB), minocycline (MINO) が2~14日間投与されており, いずれも無効であった。

PAPM/BPの使用量は、1回0.5g/0.5g～1.0g/1.0gを1日2回、1例のみが1日3回の投与で、1日量は1.0g/1.0g～2.0g/2.0gを使用した。使用期間は3～23日間であったが、多くは6～11日間であった。

臨床効果は呼吸器感染症の4例はいずれも有効で、尿路感染症の2例は著効1例、有効1例であった。敗血症例は原疾患による病像の急変により判定不能であった。また、呼吸器感染症に合併した脳膿瘍自体も縮小して有効であった。

細菌学的効果は敗血症とノカルジア症の2例以外はすべて菌消失または減少が認められたが、そのうちの1例はMRSAと*E. cloacae*へ、他の1例は*E. faecalis*と*S. epidermidis*への菌交代が認められた。

副作用は何ら認められず、Table 3に示すようにPAPM/BP投与前後の臨床検査値異常も全く認められなかった。

III. 考 察

新しく開発された広域スペクトルの強力な抗菌活性を有するcarbapenem系抗生物質であるPAPMの臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、現在多用されているpenicillin系抗生物質のPIPCとcephem系抗生物質であるCPZ, CAZの同時に測定した抗菌力と比較検討した。さらに、PAPMの腎毒性の減弱のためにBPが1:1に配合された注射剤PAPM/BPを臨床応用したときの有用性について検討した。

九州大学病院第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対するPAPMの抗菌力を測定した成績をみると、*S. aureus*では1株が100 μ g/mlの耐性株であったが、そのほかは1.56 μ g/ml以下であり、大部分が0.05 μ g/ml以下と非常に優れた抗菌力であった。さらに、最近話題となっているMRSAについての成績ではMIC₅₀が6.25 μ g/mlであり¹⁾、ある程度の有用性が期待できる抗菌力でないかと考える。また、増加傾向にあるcoagulase-negative staphylococci (CNS)に対しても、PAPMには*S. aureus*に対する以上の抗菌力がある¹⁾。*E. faecalis*に対しては、100 μ g/ml以上の耐性株が1株認められたものの、そのほかはすべて0.78～3.13 μ g/mlであり、PIPCよりも優れた抗菌力で、CPZやCAZなどのcephem系には認められないものである。さらに、*Streptococcus pyogenes*や*Streptococcus pneumoniae*のMIC₈₀が0.012, 0.025 μ g/mlと報告されており¹⁾、グラム陽性球菌に対してはIPMと同様の優れた抗菌力がPAPMには備わっているといえる。一方、グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*のMIC₈₀が0.20 μ g/mlと最も良好で、次いで*C. freundii*が0.39 μ g/mlで、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*E. aerogenes*、*S. marcescens*

のMIC₈₀も0.78 μ g/mlで、このPAPMの抗菌力はIPMとほぼ同等かやや良好といえるもので、CPZやCAZとは一部の菌株でやや劣るものの、高度耐性株がほとんど認められず、優れたものといえる。しかし、*Proteus spp.*ではPAPMのMIC₈₀が1.56～3.13 μ g/mlで、PIPC, CPZ, CAZより3～4段階も劣っていた。また、*P. aeruginosa*に対してもMIC₅₀が12.5 μ g/mlで、MIC₈₀では50 μ g/mlと他の薬剤に比べてやや劣る抗菌力であった。これらの成績は全国集計でもほぼ同様の成績が得られており、我々の検討し得なかった菌種についての成績をみると、*H. influenzae*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*B. fragilis*のMIC₈₀がそれぞれ1.56, 0.39, 0.78 μ g/mlとなっている。CPZ, CAZとの比較では*H. influenzae*では劣るものの、*B. fragilis*でははるかにPAPMが優れている¹⁾。

PAPM/BPの吸収・排泄については検討する機会がなかったが、PAPMとして0.75gを30分間で点滴静注したときの最高血中濃度(C_{max})が51.4 μ g/ml、血中濃度消失相半減期(T_{1/2 β})が1.16時間、血中濃度曲線下面積(AUC)が63.54 μ g \cdot hr/mlで、尿中排泄率が23.5%となっている¹⁾。そこで、これらの数値を念頭に置いて臨床応用を考えてゆけばよいといえる。

我々がPAPM/BPを使用した症例は肺炎3例(うち1例は脳膿瘍合併)、気管支炎1例、膀胱炎2例、敗血症1例の計7例にすぎなかったが、いずれも比較的重篤な基礎疾患を有しているものであった。1日1.0g/1.0g～2.0g/2.0g、3～23日間の使用により、1例の判定不能を除き、著効1例、有効5例と非常に良好な臨床効果が得られた。細菌学的に判定可能であった5例では、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*X. maltophilia*、ブドウ糖非発酵菌はいずれも消失し、2例にMRSA、*E. cloacae*ならびに、*E. faecalis*、*S. epidermidis*への菌交代が認められた。また、*N. asteroides*は経過を追って培養できなかったが、臨床的に有効であった。全国集計の内科領域の臨床効果をもてみると、主として1回0.5g/0.5g、1日2回の投与により、呼吸器感染症で77.8%、尿路感染症で100%、敗血症で78.9%の有効率が得られている¹⁾。我々のところではこれ以上の良好な成績が得られたといえる。また、肺・脳ノカルジア症といった稀な疾患に有効であったことは特筆に値すると考える。なお、*N. asteroides*分離株に対するPAPMの抗菌力は測定できていないが、IPMのディスク法による感受性検査結果は(+++)であり、標準株のIPMのMICは0.25 μ g/mlと報告されている³⁾。

さらに、副作用として特に問題となるものが認めら

れず、臨床検査値異常も来さなかったことは使いやすい薬剤といえる。しかし、全国集計で見ると、嘔気・嘔吐、下痢などの消化器症状、発疹・掻痒感などのアレルギー症状といったものが3.3%に出現しており、臨床検査値でもGOT、GPTの上昇、好酸球増加などの異常値発現例数が12.7%に認められており、十分に注意して使用する必要はある。

以上、少数例のPAPM/BPの使用経験からであるが、内科領域の難治性感染症に対してPAPM/BPは有用な薬剤であるといえる。

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) の測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大野竜三, 杉浦 勇: 抗菌剤ハンドブック, p. 219, 世界保健通信社, 大阪, 1989

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Toshiyuki Ishimaru, Kouji Takagi,
Nobuyuki Shimonon, Hiroyasu Misumi, Kazuhiko Aoyagi, and
Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and
School of Health Sciences
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Fundamental and clinical studies were conducted using panipenem/betamipron (PAPM/BP) which is an injectable combined drug of newly developed carbapenem antibiotic, panipenem (PAPM) and N-benzoyl- β -alanine (betamipron (BP)) at a ratio of 1 : 1, and the results were obtained as follows.

1) The MICs of PAPM and the control drugs such as imipenem (IPM), piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) and ceftazidime (CAZ) against the clinical isolates were determined in accordance with the Standard Method established by Japan Society of Chemotherapy.

The MIC₈₀s of PAPM against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa* were 0.10, 3.13, 0.20, 0.78, 0.78, 0.78, 3.13, 1.56, 0.39 and 50 μ g/ml, respectively, and the antibacterial activity of PAPM was as potent as that of IPM. In particular, the antibacterial activity of PAPM against Gram-positive cocci was far more potent than that of PIPC, CPZ and CAZ. The antibacterial activity of PAPM against *P. aeruginosa* was as potent as that of PIPC, CPZ and CAZ, but PAPM showed more potent antibacterial activity than the control drugs against most other Gram-negative bacilli except for *Proteus* spp.

2) PAPM/BP was used in the treatment of 7 patients (3 patients with pneumonia, 1 with chronic bronchitis, 1 with sepsis and 2 with cystitis). Their age ranged from 30 years to 74 years and there were 2 males and 5 females. All of these patients had one or more underlying diseases which are prone to cause infectibility. PAPM/BP was given in the daily dosage of 1.0g/1.0g~2.0g/2.0g for 3~23 days, and the clinical response was excellent in 1 case, good in 5 and unknown in 1. The identified causative bacteria included *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* and *K. pneumoniae* and most of these causative bacteria became negative. But in 2 cases, the causative bacteria were replaced. Neither side effect nor abnormal laboratory test value were observed.