

## 薬動学的モデルを用いた panipenem の生菌数に及ぼす影響 ——imipenem との比較——

島田 馨・岡 慎一・後藤美江子

東京大学医科学研究所感染症研究部\*

*In vitro* pharmacokinetic model を用いて panipenem (PAPM) 500mg, 30分点滴静注時の血中濃度推移を再現させ、この際の *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* の生菌数の変動を imipenem (IPM) と比較検討した。

PAPM と IPM の MIC が等しい *S. aureus* の上記条件下での生菌数曲線はほとんど一致した。*P. aeruginosa* の場合、PAPM の MIC が IPM より 2 管劣る 2 株で検討した。MIC が PAPM ; 25 $\mu$ g/ml, IPM ; 6.25 $\mu$ g/ml の *P. aeruginosa* の生菌数の低下は PAPM 投与で  $10^2$  CFU/ml, IPM で  $10^4$  CFU/ml であったが、再増殖の結果 12 時間後の菌数は両者等しくなった。また、MIC が PAPM ; 12.5 $\mu$ g/ml, IPM ; 3.13 $\mu$ g/ml の *P. aeruginosa* の生菌数曲線は両者ほぼ同様であった。

**Key words** : Panipenem, 薬動学的モデル, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

*In vitro* pharmacokinetic model を用いて panipenem (PAPM) 500mg, 30分点滴静注時の血中濃度推移を再現させ、この際の *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* の生菌数の変動を imipenem (IPM) と比較検討した。

### I. 材料・方法

用いた *in vitro* pharmacokinetic system は, Grasso<sup>1)</sup>, 西田<sup>2)</sup>のモデルを応用した dilution type である。One-compartment model に基づき PAPM と IPM の体内動態に simulate させて薬剤濃度を連続的に変化させ、経時的に生菌数を測定した。実験時間は 12 時間とし、使用培地は *S. aureus* では Trypticase Soy Broth (BBL) を, *P. aeruginosa* には Mueller-Hinton Broth (Difco) を使用した。

実験に用いた PAPM の薬動学的定数は複合速度定数  $\alpha$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 3.14, 複合速度定数  $\beta$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 0.71, 消失速度定数  $K_{e1}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 1.86, 分布速度定数  $K_{21}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 1.30, 中枢コンパートメントの容積  $V_1$  (liter) ; 6.58, IPM のそれは  $\alpha$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 3.39,  $\beta$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 0.76,  $K_{e1}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 1.39,  $K_{21}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) ; 1.86,  $V_1$  (liter) ; 6.58 である。使用菌株の MIC は *S. aureus* No. 6206 が PAPM ; 6.25 $\mu$ g/ml, IPM ; 6.25 $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* No. 5159 が PAPM ; 12.5 $\mu$ g/ml, IPM ; 3.13 $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* No. 9-16 が

PAPM ; 25 $\mu$ g/ml, IPM ; 6.25 $\mu$ g/ml であった。なお *S. aureus* No. 6206 の methicillin (DMPPC) の MIC は 50 $\mu$ g/ml で methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であった。

### II. 成績

500mg 点滴静注時の PAPM および IPM の薬動学的定数で得られる PAPM と IPM の薬物濃度曲線を Fig. 1 に示した。

#### 1. *S. aureus* No. 6206

PAPM 500mg, 30分点滴静注時の *S. aureus* No. 6206 の生菌数の推移は、IPM 500mg, 30分点滴静注時のそれとほとんど等しかった。点滴静注前に  $10^8$  CFU/ml あった生菌数は点滴静注開始 1 時間後より減少しはじめ、4 時間後には  $10^2$  CFU/ml と点滴静注開始の  $1/1000$  にまで殺菌された。その後約 7 時間は生菌数の増加はみられず (点滴静注開始後 11 時間まで)、8 時間後 (点滴静注開始 12 時間後) に  $10^3$  CFU/ml と再増殖の開始がみられた。なおこの点滴静注の条件下で PAPM と IPM の濃度が MIC の 6.25 $\mu$ g/ml を上回る時間は点滴静注開始から約 2 時間であった (Fig. 2)。

#### 2. *P. aeruginosa* No. 5159

*P. aeruginosa* No. 5159 に対する MIC は PAPM が 12.5 $\mu$ g/ml, IPM が 3.13 $\mu$ g/ml と PAPM が 2 管ほど悪いが、500mg, 30分の点滴静注の条件下の生菌数の推移

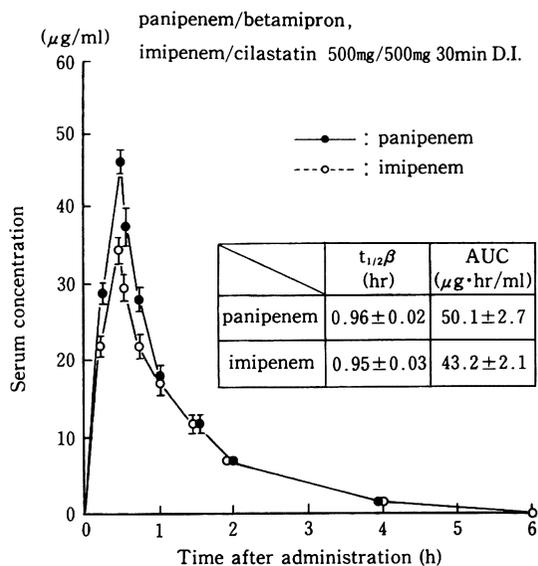


Fig. 1. Serum concentration of panipenem and imipenem (500mg, 30min, d.i.) simulated in *in vitro* pharmacokinetic model

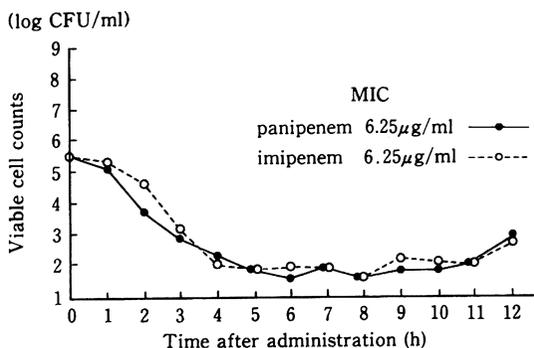


Fig. 2. Viable cell counts of *Staphylococcus aureus* No.6206 treated with 500mg, 30 minutes drip infusion of panipenem and imipenem

は PAMP, IPM とほとんど同じであった。点滴静注開始前に  $10^5$ CFU/ml あった生菌数は点滴静注開始後ただちに低下しはじめ、4 時間後には  $1/1000$  の  $10^2$  CFU/ml に減少した。しかし、すぐに緩徐ではあるが再増殖が始まり、6~8 時間後 (点滴静注開始 10~12 時間後) には開始前の  $10^5$ CFU/ml の菌数に復した。PAMP の濃度が MIC の  $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$  を上回るのは約 1.5 時間、IPM が MIC の  $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$  を上回る時間は約 3 時間であった (Fig. 3)。

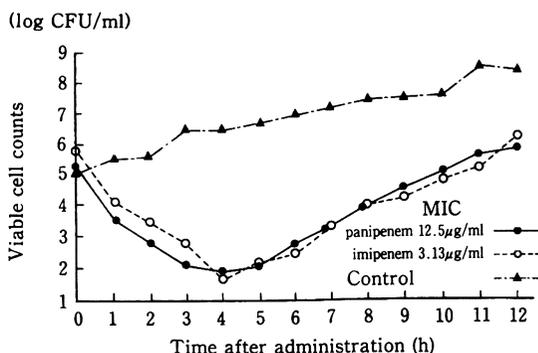


Fig. 3. Viable cell counts of *Pseudomonas aeruginosa* No.5159 treated with 500mg, 30minutes drip infusion of panipenem and imipenem

### 3. *P. aeruginosa* No. 9-16

*P. aeruginosa* No. 9-16 に対する MIC は PAMP が  $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、IPM が  $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$  と PAMP が 2 管ほど悪く、500mg30分点滴静注時の殺菌能も PAMP が IPM より若干劣る結果であった。点滴静注前  $10^5$ CFU/ml あった菌数は PAMP および IPM 点滴静注開始後減少しはじめ、2 時間後には  $1/100$  の  $10^3$ CFU/ml となった。PAMP の場合はここで生菌数の減少は止まり、その後 4~5 時間 (点滴静注開始 7~8 時間後まで)  $10^3$  CFU/ml のレベルを維持した後ゆっくりとした再増殖が始まり、点滴静注開始 12 時間後に開始前の菌数  $10^5$  CFU/ml に復した。一方、IPM の場合は点滴静注開始 2 時間後も菌数の減少が続き、5 時間後には  $1/10,000$  の  $10^0$ CFU/ml まで低下した後再増殖が始まって点滴静注開始 12 時間後に旧の菌数の  $10^5$ CFU/ml に復した。PAMP の濃度が MIC の  $25\mu\text{g}/\text{ml}$  を上回るのは約 0.7

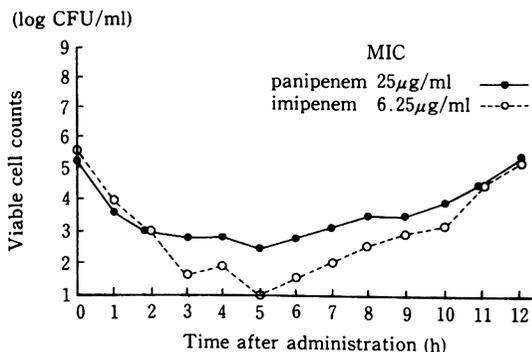


Fig. 4. Viable cell counts of *Pseudomonas aeruginosa* No.9-16 treated with 500mg, 30minutes drip infusion of panipenem and imipenem

時間、IPMがMICの6.25 $\mu$ g/mlを上回る時間は約2時間であった (Fig. 4)。

### III. 考 察

PAPM/BPの新薬シンポジウムで集計された<sup>3)</sup>*S. aureus*のMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>はPAPMが0.1 $\mu$ g/ml、1.56 $\mu$ g/ml、25 $\mu$ g/ml、IPMが0.05 $\mu$ g/ml、3.13 $\mu$ g/ml、50 $\mu$ g/mlであり、被検株*S. aureus* No. 6206に対するPAPMとIPMのMICはともに6.25 $\mu$ g/mlなので、被検株に対する両薬剤のMICはそれぞれのMIC<sub>80</sub>を越える値であった。PAPMとIPMのそれぞれを500mg、30分点滴静注時の血中濃度にsimulateした条件下での*S. aureus* No. 6206の生菌数の推移はほぼ一致しているが、これはMICが等しいことから容易に理解可能である。薬剤を点滴静注することによって10<sup>5</sup>CFU/mlから10<sup>2</sup>CFU/mlに減少した菌数は点滴開始11時間後までは再増殖を開始せずPAPM、IPMとも感受性のあるグラム陽性球菌には殺菌効果とともに強い再増殖阻止作用がみられた。

これに対し*P. aeruginosa* No. 5159、*P. aeruginosa* No. 9-16の薬剤感受性成績をみると、ともにIPMよりPAPMの抗菌力が2管劣る緑膿菌であるが、生菌数の推移には必ずしもこの抗菌力の差が現れているとは言い難い成績であった。特にMICがPAPMは12.5 $\mu$ g/ml、IPMのそれは3.13 $\mu$ g/mlの*P. aeruginosa* No. 5159の生菌数の減少や再増殖の推移は両薬剤を同量、同時間の点滴静注をsimulateした条件下ではほとん

ど同じであった。PAPMに500mg、30分点滴静注時の最高血中濃度(C<sub>max</sub>)が若干高い点や、緑膿菌へのpostantibiotic effect (PAE)が多少長い利点はあるが<sup>4)</sup>、これで生菌数の同じような推移を説明できるとは限らず、未知の要因が残されている可能性がある。なお本試験に使用した*P. aeruginosa* No. 5159のMICは両薬剤のMIC<sub>80</sub>と一致しているので<sup>3)</sup>、他の*P. aeruginosa*についても両薬剤とも500mg、30分の点滴静注は充分な殺菌効果、特に初期殺菌効果を期待できると示唆された。

### 文 献

- 1) Grasso S, Meinardi G, Decarneri I, Tamassia U : New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination antibacterial activity Antimicrob Agents Chemother 13 : 570~576, 1978
- 2) Nishida M, Murakawa T, Kamiura T, Okada N : Bacterial activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. Antimicrob Agents Chemother 14 : 6~12, 1978
- 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
- 4) 大屋 哲, 福岡 隆, 矢島 努, 竹之内俊, 安食洋子, 関根奈穂子, 安田 紘, 桑原章吾 : Panipenem/betamipronの細菌学的評価(第4報) panipenemの抗緑膿菌活性. Chemotherapy 39 (S-3) : 124~131, 1991

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PANIPENEM ON STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN IN VITRO PHARMACOKINETIC MODEL

Kaoru Shimada, Shinichi Oka, and Mieko Goto

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical, Science University of Tokyo  
4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Viable cell counts of *Staphylococcus aureus* (1 strain) and *Pseudomonas aeruginosa* (2 strains) were compared in *in vitro* pharmacokinetic model simulated 30 minutes drip infusion of 500mg of panipenem (PAPM) with that of imipenem (IPM).

PAPM and IPM demonstrated almost the same killing curves of *S. aureus* which has the same MICs for both drugs. One strain of *P. aeruginosa* (MIC. PAPM : 12.5 $\mu$ g/ml, IPM : 3.13 $\mu$ g/ml) showed similar viable cell curves. Another strain of *P. aeruginosa* (MIC. PAPM : 25 $\mu$ g/ml, IPM : 6.25 $\mu$ g/ml) showed more marked decrease in viable cell counts with IPM than with PAPM.