

Panipenem/betamipron の腸内細菌叢におよぼす影響

岩田 敏・池田 昌弘・川原 和彦

国立霞ヶ浦病院小児科*

磯畑 栄一・金 慶彰・横田 隆夫・楠本 裕

佐藤 吉壮・秋田 博伸・老川 忠雄

慶應義塾大学医学部小児科学教室

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

市 橋 保 雄

国立小児病院

(平成3年11月19日受付・平成4年2月21日受理)

新しい注射用 carbapenem 系抗生剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP, CS-976) について、小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。対象は感染症で入院した小児 8 例 (男児 4 例, 女児 4 例, 年齢 1 か月~7 歳 11 か月, 体重 4.9~20.0 kg) で、これらの小児に対して、PAPM/BP 1 回 10.2~21.6 mg/kg を 1 日 3~4 回, 7~15 日間, 各回 30 分間で点滴静脈内投与し、投与前, 中, 後の糞便を採取して、糞便 1 g 中に含まれる各種細菌の同定および菌数測定を行った。同時に糞便中の β -lactamase 活性, *Clostridium difficile* D-1 抗原の測定も行った。PAPM/BP 投与中の糞便中細菌叢の変動は症例によりばらつきがみられたが、好気性菌のうち Enterobacteriaceae では、8 例中 5 例で *Escherichia coli* の著明な減少が認められ、一部の症例では *Klebsiella oxytoca* や *Enterobacter cloacae* が増加する傾向がみられた。しかし 5 例中 3 例においてはこれらの変動は一過性のものであった。また、Enterococci については、菌属内での菌種の変動はみられたが本菌属全体の菌数としては大きな変動は認められず、その結果好気性菌総数は各症例とも大きな変動は認められなかった。嫌気性菌では *Bacteroides* と *Eubacterium* の減少する症例が一部認められたが、*Bifidobacterium* に関しては 1 例で著明な減少がみられたのみで他の 7 例では大きな変動は認められなかった。したがって嫌気性菌総数は、*Bifidobacterium* 以外に優勢な嫌気性菌のなかった 1 例で著明な減少がみられた以外に大きな変動は認められなかった。またブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や真菌が優勢菌種となる症例は認められず、*C. difficile* および *C. difficile* D-1 抗原はそれぞれ 5 例および 3 例で検出されたが、その消長と便性に関連性はなかった。以上の成績から、PAPM/BP は小児の腸内細菌叢におよぼす影響が比較的少ない薬剤と考えられる。

Key words: Panipenem/betamipron, カルバペネム系抗生剤, 腸内細菌叢, 小児科領域

抗生剤の使用により常在細菌叢への影響から、菌交代や副作用発現などの予期せぬ結果を引き起こすことがある。こうした観点から、我々は抗生剤投与に伴う腸内細菌叢の変動を、各種薬剤について検討してきた¹⁻¹¹⁾が、今回新しい注射用 carbapenem 系抗生剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP, Figs. 1, 2) について、小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響につき検討したので報告す

る。

I. 対象および方法

1. 対象および方法

1990年2月から同年8月までの7か月間に国立霞ヶ浦病院小児科に感染症で入院した患児のうち、感染治療の目的でPAPM/BPが適応と考えられた8例を、保護者の同意を得て対象とした。性別は、男児4

* 茨城県土浦市下高津 2-7-14

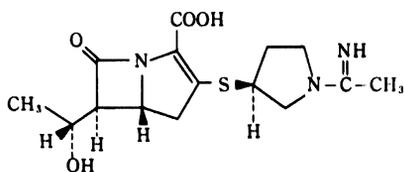


Fig. 1. Chemical structure of panipenem.



Fig. 2. Chemical structure of betamipron.

例, 女児4例, 年齢は1か月から7歳11か月, 体重は4.9~20.0 kgであった。疾患の内訳は無菌性髄膜炎1例, 肺炎3例, 尿路感染症4例であった。

投与方法は, PAPM/BP 1回10.2/10.2~21.6/21.6 mg/kgを1日3~4回, 各回30分間で点滴静注した。投与期間は7~15日間であった。なお, 投与開始に先立ち1例を除く7例については, panipenem (PAPM) 皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した。

症例それぞれの性, 年齢, 体重, 疾患名, 1日投与量および投与期間をTable 1に示した。

2. 検査試料および検査方法

PAPM/BP投与開始後, 連日糞便の性状を観察し, 投与前, 投与開始後3~14日目, 投与中止後1~20日目の糞便を採取して, 糞便1g中に含まれる各種細菌の分離・同定および菌数計算を行った。同時に, β -

lactamase活性および*Clostridium difficile* D-1抗原の測定を行った。

糞便は排泄後ただちに採取して, ケンキポーター(クリニカルサブライ社)に入れ, ラップで蓋をした後, 嫌気ガスがケンキポーター内に入るように空気孔を開け, バイオバック(Marion Scientific社)に封入して, 嫌気状態で4°Cで保存した。糞便中細菌の分離・同定および菌数計算は, 検査試料採取後24時間以内に行った。

各検査法の詳細は下記の通りである。

(1) 糞便中細菌の分離・同定および菌数測定方法
糞便内細菌叢の検索は光岡¹²⁾, 上野ら¹³⁾の方法に準じて行った。すなわち, 採取した糞便を嫌気性菌培養装置(Anaerobic System Model 1024, Forma Scientific社)内で1g秤量し, Table 2に示した光岡の希釈液^{12)9 ml}を加えて十分に混和した後, この液を用い10倍希釈系列を作製して検液とした。これを装置外へ取出し, Table 3に示した各平板培地上に0.1 mlずつ正確に滴下し, コンラージ棒で十分に塗抹した。嫌気性菌用の平板培地は作製後24~48時間

Table 2. Composition of Mitsuoka diluent

| | |
|----------------------------------|-------|
| KH ₂ PO ₄ | 4.5 g |
| Na ₂ HPO ₄ | 6.0 g |
| L-Cysteine·HCl·H ₂ O | 0.5 g |
| Tween 80 | 0.5 g |
| Agar | 1.0 g |
| Distilled water | 1.0 L |

Table 1. Background of the patients and method of administration of panipenem/betamipron

| Case no. | Sex | Age | Body weight (kg) | Diagnosis | Daily dose (mg/kg × times) | Duration (days) |
|----------|-----|----------|------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|
| 1 | ♂ | 1 m | 4.93 | Aseptic meningitis | 20.3 × 4 | 15 |
| 2 | ♀ | 2 y 1 m | 11.8 | Pneumonia | 10.2 × 3 | 8 |
| 3 | ♂ | 5 y 10 m | 18.0 | Pneumonia | 19.4 × 3 | 8 |
| 4 | ♀ | 7 y 11 m | 20.0 | Pneumonia | 20.0 × 3 | 8 |
| 5 | ♂ | 3 m | 7.07 | UTI | 19.8 × 3 | 11 |
| 6 | ♂ | 9 m | 8.73 | UTI | 20.6 × 3 | 7 |
| 7 | ♀ | 1 y 4 m | 8.50 | UTI | 20.0 × 3 | 11 |
| 8 | ♀ | 4 y 5 m | 16.2 | UTI | 21.6 × 3 | 15 |

UTI: Urinary tract infection.

Table 3. Bacteriological medium used for isolation of bacteria from feces

| Medium (manufacturer) | |
|---|--|
| <u>for aerobes</u> | |
| Mannitol salt agar (Nissui) | |
| SF agar (Eiken) | |
| EF agar (Nissui) | |
| Phenylethylalcohol agar (Eiken) | |
| CLED agar (Oxoid) | |
| NAC agar (Nissui) | |
| Tryptic soy agar (Oxoid) | |
| MGYM (Kyokuto) | |
| <u>for anaerobes</u> | |
| BL agar (Nissui) | |
| EG agar (Nissui) | |
| Rifampicin <i>Brucella</i> blood agar (Kyokuto) | |
| Kanamycin CW egg yolk agar (Nissui) | |
| <i>Bacteroides</i> agar (Nissui) | |
| BBE agar (Kyokuto) | |
| Modified FM agar (Nissui) | |
| CCFA modified agar (Oxoid) | |
| LBS modified agar (BBL) | |

嫌気的条件下に保存して還元処理した後に使用した。好気性菌は35°C、24~48時間、嫌気性菌は嫌気性菌培養装置内で35°C、48時間~1週間培養後、同定および菌数計算を行った。細菌の同定は平板培地上の集落形態、グラム染色標本の鏡検、好気的条件下における発育試験および各種生化学的性状試験により行い、嫌気性菌については、必要に応じて細菌の産出する脂肪酸をガスクロマトグラフィーで分析し、同定の確認を行った。菌数計算は平板培地上の集落数をマニュアルコロニーカウンター MC-707 (メディコ社) で測定し、糞便1g中の細菌として示した。

(2) 糞便中β-lactamase活性の測定

(1)の項で述べた糞便の10倍希釈液を4°C、10,000 r.p.m. で20分間遠心分離後、上清をMillexフィルター HA (ミリポア) でろ過し、被検液とした。検液0.5 mlとニトロセフィン溶液 (500 μg/ml) 0.1 mlを反応させ、10分間で黄色から赤色に変化したものを陽性とした。

(3) *C. difficile* D-1抗原の検出

C. difficile D-1抗原検出用試薬 (C.D. CHEK. D-1, 三菱化成) を用いたラテックス凝集法により行っ

た。判定は精製したEnterotoxin D-1; 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 ng/mlをそれぞれ抗原として作製したコントロールと比較し、0 ng/mlおよび125 ng/mlを(-), 250 ng/mlを(±), 500 ng/mlを(+), 1,000 ng/mlおよび2,000 ng/mlを(++)として半定量した。

II. 成 績

1. 消化器症状

PAPM/BPを投与した8例中1例(症例7)に、投与2日目、泥状便が認められたが、止痢剤を併用しながら薬剤の投与を続け、5日目に軽快した。そのほかには消化器の異常症状を認めなかった。

2. 腸内細菌叢の変動

糞便1g中の細菌の変動をTables 4~6およびFigs. 3~10に示した。症例により、菌種、菌数の変動にばらつきがみられたが、各症例の総菌数(好気性菌総菌数と嫌気性菌総菌数の総計)についてみると、検査期間を通して、各症例ともほとんど変動が認められなかった。

菌種群別に菌数の変動をみると、症例1で主要な嫌気性菌が薬剤投与期間中に減少し、嫌気性菌総数の著明な減少が認められたが、他の症例においては嫌気性菌群に大きな変動は認められなかった。

菌種別の変動をみると、好気性菌の主要菌種である*Escherichia coli*をはじめとするEnterobacteriaceaeでは、症例1, 2, 3, 6, 7で*E. coli*の著明な減少が認められ一部の症例で*Klebsiella oxytoca*や*Enterobacter cloacae*が増加する傾向がみられたが、症例2, 3, 7では一過性の変動のみであった。Enterococciについては症例7, 8で、*Enterococcus avium*, *E. faecium*, *E. faecalis*の一過性の減少がみられるなど、菌属内での菌種の変動が認められたが、本菌属全体の菌数には薬剤投与前、中、後を通して大きな変動は認められなかった。*Pseudomonas aeruginosa*やその他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は症例1, 2, 3でPAPM/BPの投与に伴い増加する傾向が認められたが、これらの菌種が優勢菌種となる症例はなかった。また、真菌に関しては、症例3を除く多くの症例で、投与中あるいは投与後に増加する傾向が認められたが、優勢菌種となる症例はみられなかった。

一方、嫌気性菌では、主要菌種のうち*Bacteroides*が症例2, 6, 7で減少したが、症例2以外ではその減少は一過性であった。*Bifidobacterium*は症例1でPAPM/BP投与中に著明な減少がみられたのみで、他の症例では大きな変動はみられなかった。*Eubacterium*は症例2, 4, 7, 8で投与中もしくは投

Table 4-1. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 1 | | | | | | | Case 2 | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | day of study | | | | | | | day of study | | | |
| | 0 | 5 | 8 | 14 | +4 | +7 | +20 | 0 | 4 | 7 | +4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1.2×10^5 | 8.6×10^5 | (-) | 2.0×10^2 | 4.0×10^4 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1.8×10^4 | (-) | (-) | 1.0×10^4 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus</i> sp. (γ -haemolytic) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.2×10^5 | 4.2×10^5 | (-) | 6.0×10^4 | (-) | (-) | (-) |
| <i>Streptococcus</i> (Lancefield Group D) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.4×10^8 | 4.6×10^8 | (-) |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 2.8×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Enterococci | (-) | (-) | (-) | 1.8×10^7 | 1.6×10^7 | 1.4×10^7 | 1.2×10^7 | (-) | 1.2×10^7 | 8.0×10^4 | (-) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | (-) | (-) | (-) | 2.3×10^8 | (-) | 4.0×10^4 | 1.0×10^5 | (-) | 4.0×10^4 | 1.3×10^8 | 2.0×10^8 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | (-) | 4.0×10^8 | 3.6×10^8 | (-) | (-) | 8.0×10^4 | 1.2×10^5 | 2.0×10^4 | 8.0×10^4 | 2.0×10^7 | 2.0×10^8 |
| <i>Enterococcus avium</i> | (-) | 6.4×10^7 | 4.6×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterococcus durans</i> | (-) | 4.0×10^2 | 1.0×10^5 | 2.4×10^3 | (-) | (-) | 2.0×10^2 | (-) | 4.0×10^4 | 4.0×10^2 | 4.0×10^5 |
| <i>Bacillus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Enterobacteriaceae | 3.6×10^7 | 1.8×10^5 | (-) | (-) | 1.0×10^8 | 5.8×10^7 | 1.8×10^8 | 1.0×10^8 | (-) | 2.0×10^8 | (-) |
| <i>Escherichia coli</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Klebsiella oxyloca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterobacter</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^8 | (-) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.8×10^7 | (-) | (-) |
| <i>Morganella morganii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Serratia marcescens</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.0×10^8 | 6.0×10^8 | (-) |
| <i>Corynebacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^7 |

*: Viable cell count per gram of faeces.

Table 4-2. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| | Case 1 | | | | | | | | | | Case 2 | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | day of study | | | | | | | | | | day of study | | | | | |
| | 0 | 5 | 8 | 14 | +4 | +7 | +20 | 0 | 4 | 7 | +4 | | | | | |
| Total count of organisms* | 4.2×10^8 | 6.2×10^8 | 1.5×10^8 | 8.0×10^4 | 1.2×10^8 | 1.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 4.0×10^8 | |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Acinetobacter lwoffi</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Flavobacterium gleum</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Flavobacterium spiritivorum</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Non-fermentating rods | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Candida species</i> | (-) | (-) | 1.2×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.2×10^5 |
| <i>Candida albicans</i> | (-) | (-) | (-) | 8.0×10^4 | 8.0×10^2 | 2.0×10^2 | 4.2×10^2 | 8.8×10^5 | 8.4×10^5 | 6.1×10^7 | 6.1×10^7 | 6.1×10^7 | 6.1×10^7 | 6.1×10^7 | 6.1×10^7 | 4.8×10^5 |
| <i>Torulopsis glabrata</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.4×10^5 |
| YLO | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total count of aerobes* | 6.4×10^7 | 6.9×10^7 | 9.4×10^8 | 2.5×10^8 | 1.0×10^8 | 7.3×10^7 | 1.9×10^8 | 1.1×10^8 | 2.5×10^8 | 4.8×10^8 | 4.8×10^8 | 1.0×10^{10} | 1.0×10^{10} | 1.0×10^{10} | 7.2×10^8 | |
| Anaerobes | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | 2.8×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.4×10^8 | 4.8×10^8 | 6.0×10^8 | 8.0×10^8 | 2.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Eubacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Fusobacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 4.0×10^8 | 6.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides distasonis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.5×10^8 | 1.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |

*: Viable cell count per gram of feces, YLO : Yeast like organisms.

Table 4-3. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count on organisms* | Case 1 | | | | | | Case 2 | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | day of study | | | | | | day of study | | | | | |
| | 0 | 5 | 8 | 14 | +4 | +7 | +20 | 0 | 4 | 7 | +4 | |
| Peptococaceae | | | | | | | | | | | | |
| <i>Veillonella</i> | 8.8×10 ⁸ | 3.2×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) |
| <i>Lactobacillus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.0×10 ⁷ | 8.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) |
| <i>Clostridium difficile</i> | (-) | (-) | (-) | 5.4×10 ³ | 1.2×10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | 4.0×10 ⁸ | 1.2×10 ⁷ | (-) | 1.2×10 ⁸ |
| Lectinase (-) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Lectinase (+) <i>Clostridium</i> | 2.4×10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Total count of anaerobes* | 2.8×10 ⁸ | 3.2×10 ⁸ | ND | 5.4×10 ³ | 1.2×10 ⁵ | 1.4×10 ⁸ | 4.8×10 ⁸ | 7.6×10 ⁸ | 1.3×10 ⁸ | 1.0×10 ⁸ | 7.2×10 ⁸ | |
| β -Lactamase activity in feces | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) |
| <i>Clostridium difficile</i> antigen (D-1) (ng/ml) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |

* Viable cell count per gram of feces.

与終了直後に著明な減少が認められた。Peptococaceae については症例 2, 7 で PAMP/BP 投与中に減少が認められたが、他の症例では投与期間中に一過性に増加する場合と菌数の変動がみられない場合があり、一定の傾向は認められなかった。

C. difficile は症例 1, 4, 5, 6, 8 の 5 例で PAMP/BP 投与中あるいは投与終了後に分離され、症例 4, 6, 8 では *C. difficile* D-1 抗原も陽性を呈した。*C. difficile* が検出された 5 例のうち症例 1 は投薬開始前に *C. difficile* D-1 抗原が陽性を示し、症例 5 は *C. difficile* D-1 抗原はすべて陰性で、消化器症状の出現した症例 7 では *C. difficile* も *C. difficile* D-1 抗原も陰性で、菌の存在と抗原の検出、あるいは消化器症状と *C. difficile*, *C. difficile* D-1 抗原との間に一定の関係は認められなかった。

3. 糞便中 β -lactamase 活性

PAMP/BP 投与前, 中, 後の糞便中の β -lactamase 活性を Tables 4~6 および Figs. 3~10 に併記した。糞便中 β -lactamase 活性は全症例において投与前, 中, 後を通じてすべて陽性であった。

III. 考 察

抗生剤による腸内細菌叢の変動は抗生剤投与中の下痢, 菌交代, 出血傾向の発現などと関連して大きな問題となっている^{2,4,14}。抗生剤の腸内細菌叢への影響に関与する因子としては、抗生剤の各種臓器への親和性, 代謝過程, 排泄経路, 抗菌力など薬剤の特性との関係を考慮する必要がある。今回検討した PAMP/BP は三共株式会社で開発された新しい注射用抗生剤で, carbapenem 系抗生物質の PAMP と PAMP の腎毒性発現部位への薬剤の取り込みを抑制する有機イオン輸送抑制剤の betamipron (BP) を 1:1 に配合した配合剤である。PAMP および BP の化学構造式はそれぞれ Figs. 1, 2 に示したとおりである。PAMP は β -lactamase に対してきわめて安定で, methicillin 耐性ブドウ球菌 (MRSA), *E. faecalis* を含むグラム陰性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対して強い抗菌力を示し, 体内では PAMP は非活性の代謝物 SM-1 に代謝, BP は代謝を受けることなく, いずれも, 主として腎から排泄されるという特徴を有している¹⁵。

今回 PAMP/BP の小児腸内細菌叢におよぼす影響について検討した結果, 腸内細菌叢を構成する主要菌種のうち, 好気性菌では *E. coli* が 8 例中 5 例で投与中著明な減少を示したが, 3 例では一過性の変動であり, Enterobacteriaceae 内での菌種の交代が認めら

Table 5-1. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 3 | | | | | | Case 4 | | | | | | Case 5 | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|--|--|--|
| | day of study | | | | | | day of study | | | | | | day of study | | | | | |
| | 0 | 5 | 8 | +4 | 0 | +1 | 0 | 5 | +1 | 0 | 4 | 8 | 11 | +6 | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1.2×10^8 | 1.3×10^4 | (-) | 2.6×10^8 | 1.8×10^8 | (-) | 6.0×10^8 | 1.3×10^4 | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.2×10^8 | 1.8×10^8 | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | (-) | (-) | 1.3×10^4 | 3.8×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> sp. (γ -haemolytic) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> sp. (Lancefield Group D) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Streptococcus bovis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Enterococci</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | (-) | (-) | 2.0×10^4 | 1.8×10^7 | 1.0×10^4 | 1.2×10^8 | 2.0×10^8 | 1.7×10^8 | 2.0×10^8 | 4.0×10^8 | 4.0×10^8 | 4.8×10^8 | 1.4×10^7 | | | | | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 3.6×10^8 | 6.2×10^8 | 4.2×10^8 | 2.0×10^8 | 4.0×10^4 | (-) | 4.6×10^7 | 1.8×10^7 | 3.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | 2.0×10^7 | | | | | |
| <i>Enterococcus avium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.8×10^7 | (-) | (-) | (-) | 1.3×10^8 | 2.2×10^8 | (-) | | | | | |
| <i>Enterococcus durans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Bacillus</i> | 9.6×10^7 | 3.4×10^7 | 1.4×10^8 | (-) | 7.0×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10^8 | 3.2×10^8 | (-) | | | | | |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enterobacteriaceae | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 1.2×10^7 | (-) | 1.4×10^8 | 3.8×10^7 | 3.2×10^7 | 1.4×10^8 | 5.8×10^8 | 1.0×10^8 | 4.0×10^8 | 4.0×10^8 | 2.8×10^7 | 1.4×10^7 | 7.0×10^8 | | | | | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.2×10^7 | (-) | 2.0×10^4 | 2.0×10^4 | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^8 | 2.0×10^8 | (-) | 3.6×10^8 | (-) | | | | | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10^7 | 1.2×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Enterobacter</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.4×10^8 | | | | | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Morganella morganii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.2×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Serratia marcescens</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | |

*: Viable cell count per gram of feces.

Table 5-2. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 3 | | | | | Case 4 | | | | | Case 5 | | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|--|--|--|
| | day of study | | | | | day of study | | | | | day of study | | | | |
| | 0 | 5 | 8 | +4 | 0 | 5 | +1 | 0 | 4 | 8 | 11 | +6 | | | |
| <i>Corynebacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3.2×10^8 | 6.6×10^8 | 1.4×10^8 | 1.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Flavobacterium gleum</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Flavobacterium spiritivorum</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Non-fermentating rods | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Candida species</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 5.0×10^3 | 8.0×10^3 | 3.6×10^4 | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Candida albicans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 4.0×10^4 | 9.4×10^4 | 6.0×10^5 | 2.4×10^5 | | | |
| <i>Torulopsis glabrata</i> | 1.2×10^3 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 4.0×10^3 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| YLO | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total count of aerobes* | 1.1×10^8 | 3.5×10^7 | 6.0×10^8 | 5.8×10^7 | 3.0×10^8 | 3.2×10^8 | 1.8×10^8 | 6.9×10^8 | 3.2×10^8 | 1.6×10^8 | 7.2×10^8 | 1.3×10^9 | | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | 4.8×10^7 | 1.4×10^8 | 8.8×10^8 | 2.0×10^{10} | 1.2×10^8 | 2.0×10^{10} | 7.4×10^9 | 3.6×10^{10} | 2.8×10^{10} | 6.8×10^{10} | 3.8×10^{10} | 2.8×10^9 | | | |
| <i>Eubacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.2×10^8 | 6.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Fusobacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | (-) | 1.0×10^8 | 9.0×10^8 | 8.6×10^7 | 1.6×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.6×10^7 | 1.2×10^8 | 6.0×10^8 | | | |
| <i>Bacteroides distasonis</i> | 6.0×10^7 | 4.0×10^8 | 1.2×10^8 | 4.0×10^7 | 1.2×10^8 | 4.0×10^8 | 2.6×10^8 | (-) | (-) | 1.4×10^8 | 2.0×10^8 | (-) | | | |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10^8 | 6.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |

*: Viable cell count per gram of feces, YLO: Yeast like organisms.

Table 5-3. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 3 | | | | | Case 4 | | | | | Case 5 | | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--|--|
| | day of study | | | | | day of study | | | | | day of study | | | | |
| | 0 | 5 | 8 | +4 | 0 | 5 | +1 | 0 | 4 | 8 | 11 | +6 | | | |
| Anaerobes | <i>Bacteroides vulgatus</i> | (-) | (-) | (-) | 2.2×10 ⁸ | 1.0×10 ¹⁰ | (-) | (-) | (-) | 8.0×10 ⁷ | (-) | 8.0×10 ⁸ | | | |
| | <i>Bacteroides uniformis</i> | 1.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | Peptococcaceae | (-) | 2.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | 2.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | <i>Veillonella</i> | (-) | 1.3×10 ⁴ | 3.4×10 ⁵ | 9.8×10 ⁸ | 4.6×10 ⁸ | 2.2×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | <i>Lactobacillus</i> | 4.0×10 ³ | 2.9×10 ⁴ | 1.0×10 ⁷ | 4.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | <i>Clostridium difficile</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.3×10 ⁸ | 3.4×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | 1.3×10 ⁴ | (-) | | | |
| | Lecithinase (-) <i>Clostridium</i> | 4.0×10 ⁸ | 1.0×10 ⁷ | 6.0×10 ⁸ | 1.2×10 ⁷ | 8.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | Lecithinase (+) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| | Total count of anaerobes* | 2.1×10 ⁸ | 2.9×10 ⁸ | 1.1×10 ¹⁰ | 2.1×10 ¹⁰ | 6.1×10 ⁸ | 4.8×10 ¹⁰ | 7.7×10 ⁸ | 3.6×10 ¹⁰ | 2.8×10 ¹⁰ | 9.2×10 ⁸ | 3.8×10 ¹⁰ | 2.8×10 ⁸ | | |
| | β -Lactamase activity in feces | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | | |
| <i>Clostridium difficile</i> antigen (D-1) (ng/ml) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | ca.2,000 | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |

*: Viable cell count per gram of feces.

ca: circa

Table 6-1. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of piperacillin/betamipron

| Total count of organisms* | Case 6 | | | | Case 7 | | | | Case 8 | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | day of study | | | | day of study | | | | day of study | | | |
| | 0 | 7 | +3 | 0 | 4 | 8 | +5 | 0 | 5 | 8 | 14 | +10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | (-) | (-) | (-) | 7.8×10^3 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | (-) | (-) | 1.4×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Staphylococcus</i> sp. | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Streptococcus</i> sp. (γ -haemolytic) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Streptococcus</i> (Lancefield group D) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Streptococcus bovis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Enterococci | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 9.2×10^7 | 5.2×10^8 | 1.6×10^8 | (-) | 6.8×10^7 | (-) | (-) | 4.0×10^8 | (-) | (-) | 4.0×10^8 | 6.2×10^8 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | (-) | 1.6×10^7 | 2.8×10^8 | 3.8×10^7 | 3.8×10^8 | 1.4×10^8 | 1.7×10^8 | 1.8×10^8 | 1.1×10^8 | 8.6×10^7 | 2.8×10^7 | 2.6×10^8 |
| <i>Enterococcus avium</i> | (-) | (-) | (-) | 6.0×10^8 | (-) | 1.0×10^8 | 2.0×10^8 | (-) | 2.0×10^8 | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterococcus durans</i> | (-) | (-) | (-) | 1.0×10^8 | (-) | 1.4×10^8 | 4.7×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10^8 |
| <i>Bacillus</i> | | | | | | | | | | | | |
| Enterobacteriaceae | | | | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 2.6×10^7 | (-) | 3.4×10^8 | 8.0×10^8 | (-) | 3.8×10^7 | 1.2×10^8 | 4.0×10^8 | 1.0×10^7 | 1.8×10^7 | 1.0×10^7 | 4.2×10^8 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | (-) | (-) | 1.2×10^8 | (-) | (-) | 6.0×10^8 | (-) | 8.0×10^8 | 2.0×10^8 | 1.0×10^7 | (-) | 2.6×10^7 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | (-) | 4.2×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterobacter</i> | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.0×10^7 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Morganella morganii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Serratia marcescens</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |

*: Viable cell count per gram of feces.

Table 6-2. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipenem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 6 | | | | Case 7 | | | | Case 8 | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | day of study | | | | day of study | | | | day of study | | | |
| | 0 | 7 | +3 | 0 | 4 | 8 | +5 | 0 | 5 | 8 | 14 | +10 |
| <i>Corynebacterium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Pseudomonas putida</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Flavobacterium gleum</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Flavobacterium spiritivorum</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Non-fermentating rods | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Candida species</i> | (-) | (-) | (-) | 5.4 × 10 ³ | 3.8 × 10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 8.0 × 10 ⁴ | (-) |
| <i>Candida albicans</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.4 × 10 ⁵ | 3.0 × 10 ⁵ | (-) | 4.2 × 10 ³ | 1.2 × 10 ⁴ | 6.0 × 10 ⁴ | 6.2 × 10 ³ |
| <i>Torulopsis glabrata</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.0 × 10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| YLO | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Total count of aerobes* | 1.2 × 10 ⁶ | 5.6 × 10 ⁶ | 4.9 × 10 ⁶ | 2.4 × 10 ⁶ | 7.9 × 10 ⁷ | 1.2 × 10 ⁸ | 2.9 × 10 ⁸ | 2.2 × 10 ⁸ | 1.3 × 10 ⁷ | 1.1 × 10 ⁸ | 4.2 × 10 ⁷ | 4.6 × 10 ⁸ |
| <i>Bifidobacterium</i> | 3.4 × 10 ⁶ | 6.8 × 10 ¹⁰ | 1.4 × 10 ¹⁰ | 5.2 × 10 ¹⁰ | 1.0 × 10 ¹¹ | 1.7 × 10 ¹¹ | 3.0 × 10 ¹⁰ | 4.0 × 10 ⁹ | 3.2 × 10 ⁹ | 2.0 × 10 ⁹ | 6.0 × 10 ⁹ | 1.2 × 10 ¹⁰ |
| <i>Eubacterium</i> | (-) | (-) | 6.0 × 10 ⁶ | 1.2 × 10 ⁶ | (-) | (-) | (-) | 6.0 × 10 ⁶ | 2.0 × 10 ⁶ | (-) | (-) | 4.0 × 10 ⁶ |
| <i>Fusobacterium</i> | (-) | (-) | (-) | 1.4 × 10 ⁵ | (-) | 1.6 × 10 ⁶ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group | (-) | (-) | (-) | 1.0 × 10 ⁶ | (-) | (-) | (-) | 1.6 × 10 ⁶ | (-) | (-) | 6.0 × 10 ⁷ | 2.0 × 10 ⁸ |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 3.8 × 10 ⁷ | (-) | (-) | 2.0 × 10 ⁶ | (-) | (-) | 1.2 × 10 ⁶ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides distasonis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Bacteroides thetaotaomicronn</i> | (-) | (-) | 2.0 × 10 ⁶ | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.4 × 10 ⁶ | 1.4 × 10 ¹⁰ | 6.0 × 10 ⁸ | 1.0 × 10 ¹⁰ | 2.0 × 10 ⁸ |

*: Viable cell count per gram of feces, YLO: Yeast like organisms.

Table 6-3. Fecal microflora and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of panipem/betamipron

| Total count of organisms* | Case 6 | | | | | | Case 7 | | | | | | Case 8 | | | | |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|--|--|--|
| | day of study | | | | | | day of study | | | | | | day of study | | | | |
| | 0 | 7 | +3 | 0 | 4 | 8 | +5 | 0 | 5 | 8 | 14 | +10 | | | | | |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | 3.6×10 ⁸ | (-) | 2.2×10 ⁸ | 1.8×10 ⁸ | 1.0×10 ¹⁰ * | | | | |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10 ⁸ | | | | |
| Peptococaceae | (-) | (-) | 1.4×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | 8.0×10 ⁷ | 8.0×10 ⁷ | 2.0×10 ⁸ | 8.6×10 ⁸ | 1.2×10 ⁸ | 3.4×10 ⁸ | | | | |
| <i>Veillonella</i> | 3.2×10 ² | 8.8×10 ⁵ | 3.2×10 ⁷ | 4.6×10 ⁷ | (-) | (-) | 2.1×10 ⁶ | 8.0×10 ⁶ | 8.0×10 ⁶ | 6.0×10 ⁶ | 6.0×10 ⁶ | 2.4×10 ⁶ | 1.3×10 ⁶ | | | | |
| Anaerobes | 8.0×10 ⁴ | (-) | 7.4×10 ³ | (-) | (-) | (-) | 6.0×10 ⁸ | 2.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | 1.8×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | | | | |
| <i>Lactobacillus</i> | (-) | (-) | 6.4×10 ⁷ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 7.6×10 ⁵ | 3.5×10 ⁵ | 1.6×10 ⁵ | (-) | | | | |
| <i>Clostridium difficile</i> | 4.6×10 ⁵ | (-) | (-) | 8.0×10 ⁶ | 5.8×10 ⁸ | 7.6×10 ⁸ | 8.0×10 ⁶ | (-) | (-) | 2.0×10 ⁸ | 1.6×10 ⁷ | 1.4×10 ⁶ | 1.0×10 ⁶ | | | | |
| Lecithinase (-) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.6×10 ⁶ | | | | |
| Lecithinase (+) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.6×10 ⁶ | | | | |
| Total count of anaerobes* | 3.8×10 ⁸ | 6.8×10 ¹⁰ | 2.3×10 ¹⁰ | 8.4×10 ⁸ | 1.1×10 ¹¹ | 1.8×10 ¹¹ | 3.1×10 ¹⁰ | 1.2×10 ¹⁰ | 2.5×10 ¹⁰ | 1.9×10 ¹⁰ | 3.6×10 ¹⁰ * | 3.7×10 ¹⁰ * | | | | | |
| β -Lactamase activity in feces | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | | | | |
| <i>Clostridium difficile</i> antigen (D-1) (ng/ml) | (-) | (-) | (#) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | | | | |
| | | | ca.2,000 | | | | | | | | ca.500 | | | | | | |

*: Viable cell count per gram of feces.

ca: circa

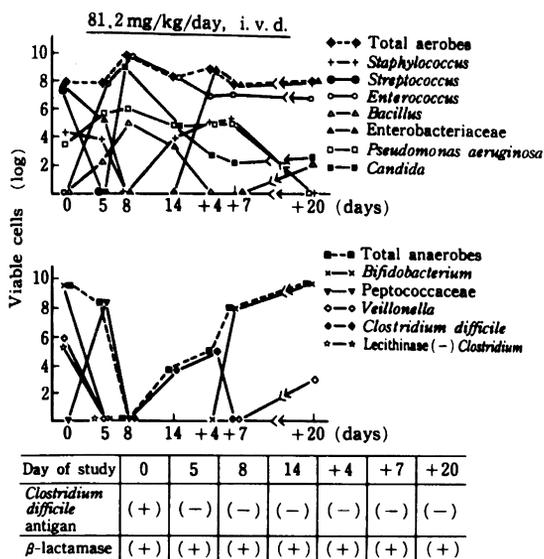


Fig. 3. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 1. (1 m, ♂)

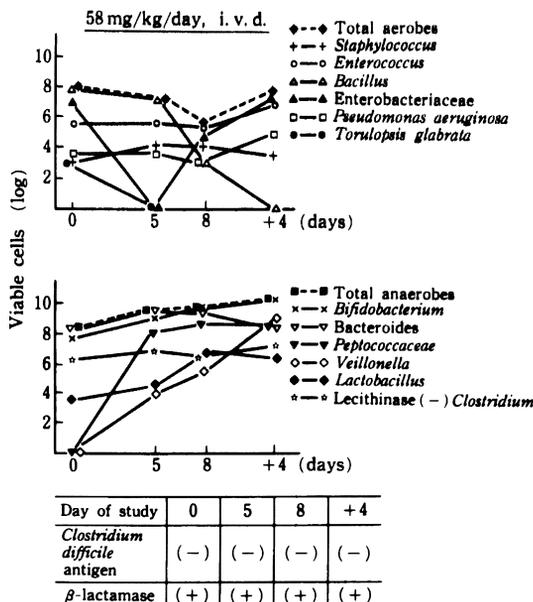


Fig. 5. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 3. (5 y 10 m, ♂)

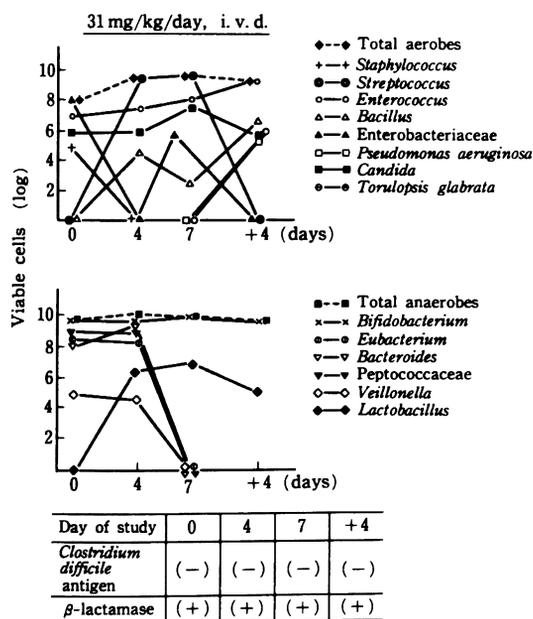


Fig. 4. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 2. (2 y 1 m, ♀)

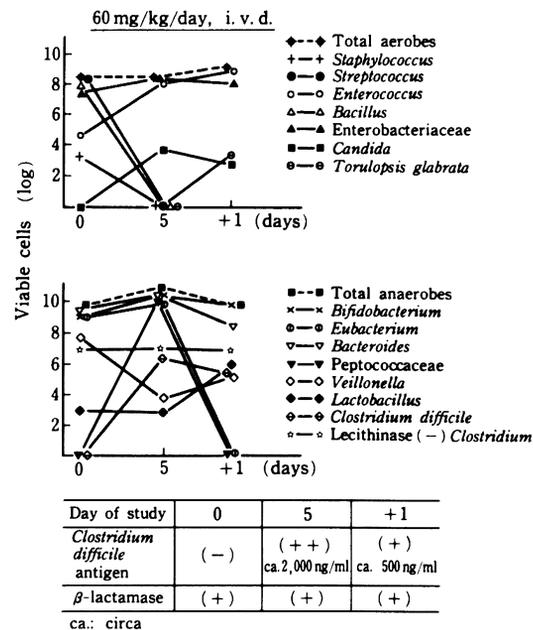


Fig. 6. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 4. (7 y 11 m, ♀)

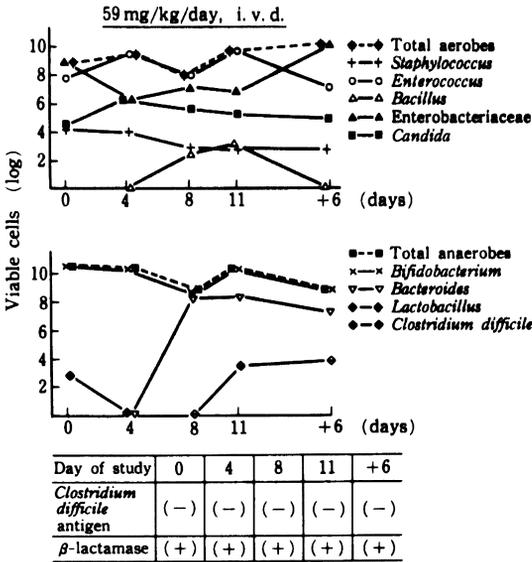


Fig. 7. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 5. (3 m, ♂)

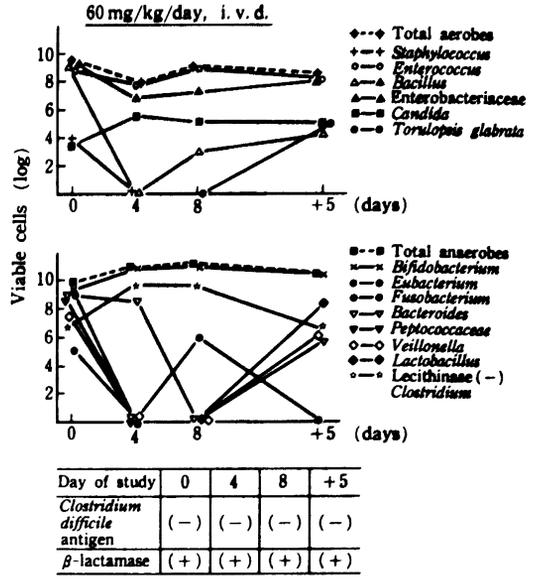


Fig. 9. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 7. (1 y 4 m, ♀)

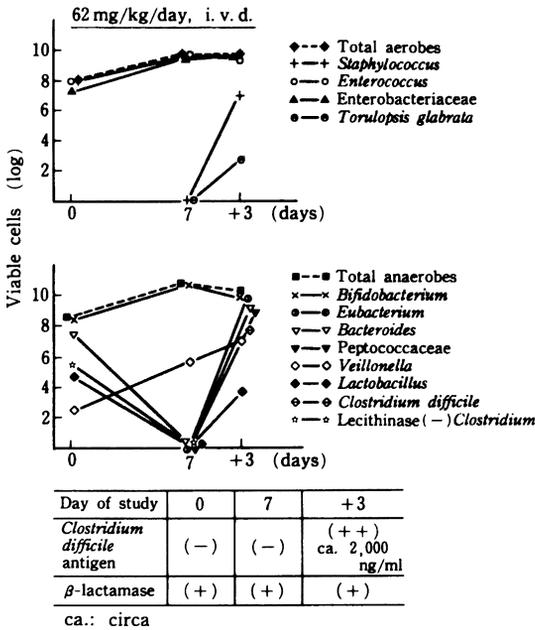


Fig. 8. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 6. (9 m, ♂)

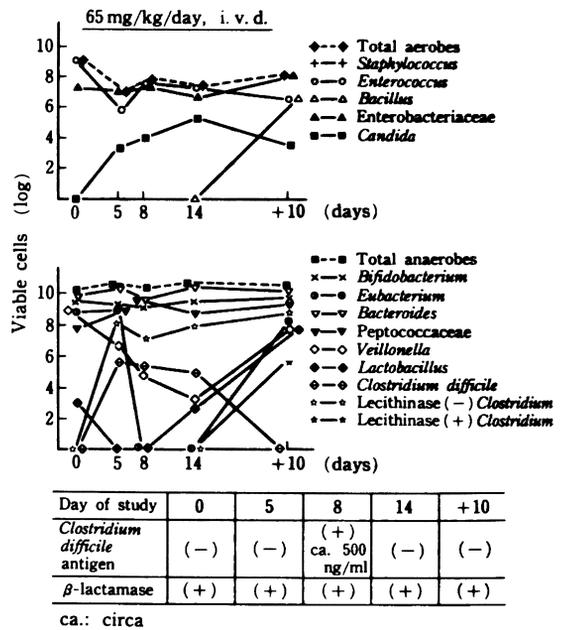


Fig. 10. Changes in number of viable cells in feces after administration of panipenem/betamipron Case 8. (4 y 5 m, ♀)

れたこと、Enterococci の菌数に変動がみられなかったことなどから、好気性菌総数に大きな変動は認められなかった。また、*P. aeruginosae* をはじめとするブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や真菌が優性菌種となる症例も認められなかった。一方嫌気性菌では、*Bacteroides* と *Eubacterium* の減少する症例がみられたが、*Bifidobacterium* に関しては生後1か月の症例(症例1)で著明な減少がみられたのみで、他の7例では大きな変動がなく、結果として嫌気性菌総数は症例1を除いて大きな変動は認められなかった。以上の成績から PAPM/BP は小児の腸内細菌叢におよぼす影響の比較的少ない薬剤と考えられる。

腸内細菌叢の変動と密接な関係があると思われる PAPM/BP 投与中の糞便中の薬剤濃度に関しては、今回は検討し得なかったが、PAPM は生体内で非活性化に代謝されること、腎排泄型でヒトの胆汁中への移行が少ない¹⁵⁾ことを考えると本剤の糞便中濃度はそれほど高くはならないものと推測される。

抗生剤投与中の下痢や偽膜性腸炎¹⁶⁻¹⁸⁾との関係が注目されている *C. difficile* が5例に検出され、*C. difficile* D-1 抗原の陽性化した症例が3例あったが、いずれの症例においても便性に変化は認められず、便性と *C. difficile* および *C. difficile* D-1 抗原の消長との間に一定の関係は認められなかった。日本人は腸内細菌叢に *C. difficile* を保有する率が高く、抗生剤投与時に *C. difficile* が検出される率も高い¹⁹⁾といわれているが、今回の成績もその点を反映したものと思われる。

抗生剤が長期投与される症例では菌交代に注意しなくてはならないが、本剤を小児に投与した場合の影響は少ない薬剤に属することから腸内細菌に対しても安全性の高い薬剤と考えられる。

稿を終えるに臨み、御校閲頂きました慶應義塾大学医学部小児科学教室 小佐野満教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第一編 Germfree マウスを用いた実験的検討。感染症学雑誌 54: 766~779, 1980
- 2) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第二編 腸内細菌叢の変動と尿路感染症。感染症学雑誌 54: 780~788, 1980

- 3) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動。無菌動物を用いた実験。感染症学雑誌 56: 1203~1215, 1982
- 4) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動。小児科領域にみられる影響について。感染症学雑誌 56: 1216~1224, 1982
- 5) 岩田 敏, 他: Cefixime (CFIX) の腸内細菌叢に及ぼす影響。感染症学雑誌 60: 549~573, 1986
- 6) 岩田 敏, 他: Cefroxadine dry syrup の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 39: 1967~1974, 1986
- 7) 岩田 敏, 他: Sultamicillin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 41: 2012~2034, 1988
- 8) 佐藤吉社, 石川和夫, 岩田 敏, 秋田博伸, 老川忠雄, 砂川慶介: 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討。Jap. J. Antibiotics 42: 579~597, 1989
- 9) 岩田 敏, 他: Cefpodoxime proxetil の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 42: 1667~1684, 1989
- 10) 岩田 敏, 他: Norfloxacin の腸内細菌叢におよぼす影響。Chemotherapy 38: 1206~1215, 1990
- 11) 岩田 敏, 他: Cefpirome の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 62~83, 1991
- 12) 光岡知足: 腸内菌の世界。叢文社, 1980
- 13) 上野一恵, 光岡知足, 渡辺邦友: 嫌気性菌の分離と同定法。細菌学技術叢書 3, p.94, 菜根出版, 1985
- 14) 岩田 敏: 抗生剤投与中の腸内細菌叢及び血液凝固系の変動に関する検討。感染症学雑誌 58: 903~920, 1984
- 15) 新薬シンポジウム CS-976 (Panipenem/Betamipron), 第38回日本化学療法学会西日本支部総会。Dec. 7, 1990 (岐阜)
- 16) Allen S D, Dunn G D, Page D L, Willson F A: Bacteriological studies in a patient with antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology 73: 153~163 1977
- 17) George W L, Rolfe R D, Sutter V L, Finegold S M: Diarrhea and colitis associated with antimicrobial therapy in man and animal. Am. J. Clin. Nutr. 32: 251~257 1979
- 18) 島田 馨, 稲松孝思, 井熊克仁, 浦山京子: Antibiotic-associated colitis における *Clostridium difficile* と *Klebsiella oxytoca* の病因的意義について。感染症学雑誌 56: 769~774, 1982
- 19) 小林とよこ: 抗菌剤投与と *Clostridium difficile* による下痢症に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36: 464~476, 1983

THE EFFECT OF PANIPENEM/BETAMIPRON ON INTESTINAL BACTERIAL FLORA

Satoshi Iwata, Masahiro Ikeda and Kazuhiko Kawahara

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital,
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaragi, Japan

Eiichi Isohata, Yosiaki Kin, Takao Yokota, Yutaka Kusumoto,

Yoshitake Sato, Hironobu Akita, and Tadao Oikawa
Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

Yasuo Ichihashi

National Children Hospital

Panipenem/betamipron (PAPM/BP, CS-976), a new parenteral carbapenem antibiotic, was studied for its effect on the intestinal bacterial flora of pediatric patients. The subjects were 8 children admitted for infections (4 males and 4 females, 1 month to 7 years 11 months old, weighing 4.9 to 20.0 kg). PAPM/BP was administered by intravenous drip infusion for 30 minutes at a dose of 10.2 to 21.6 mg/kg, 3 or 4 times a day for a period of 7 to 15 days. Feces were collected from the subjects before, during and after administration of PAPM/BP, and the bacteria in 1 g of feces were identified and counted. The feces were also examined for β -lactamase activity and *Clostridium difficile* D-1 antigen. Bacterial flora changes in the feces during PAPM/BP administration showed some variation. Five of the 8 Patients showed a significant decrease in *Escherichia coli*, and some showed a tendency to an increase in *Klebsiella oxytoca* and *Enterobacter cloacae*. However, the changes in 3 of the 5 Patients were transient. Variations in the species of genus *Enterococcus* were observed, but no large change was noted in the total aerobic bacterial counts in this genus. Therefore, there was no significant change in the total aerobic bacterial counts. Regarding anaerobic bacteria, counts of *Bacteroides* and *Eubacterium* were decreased in some patients and those of *Bifidobacterium* showed a significant decrease in 1 patient and little change in the other 7. Consequently, the total anaerobic bacterial counts did not show a large change except for 1 case in which *Bifidobacterium* alone was detected so there was a significant decrease in the bacterial count. In no case were glucose nonfermentative Gram-negative bacilli or fungi dominant. Although *C. difficile* and *C. difficile* D-1 antigen were detected in 5 and 3 cases, respectively, There was no exact relationship between the presence or absence of *C. difficile* and the characteristics of the feces. The above results suggest that PAPM/BP is a drug with relatively little effect on the intestinal bacterial flora in children.