

Biapenem の抗菌作用に及ぼすヒトアルブミンの影響の検討

金子明寛[#]・富田文貞

足利赤十字病院歯科口腔外科

(#: 現 東海大学医学部口腔外科*)

佐藤弓枝・小林寅詰

三菱油化ビーシーエル化学療法研究所

ヒトアルブミン存在下における biapenem(BIPM) の抗菌力を imipenem(IPM), ampicillin(ABPC), penicillin G(PCG) を対照薬として検討した。

試験菌株は、標準株の *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 および臨床分離の *Streptococcus anginosus* 3 株と *Streptococcus sanguis* 3 株を使用した。

Mueller-Hinton broth にヒトアルブミン添加時 (5g/dl) および非添加時の MIC および MBC を液体希釈法によって測定した。

PCG はアルブミン添加の影響を受けやすかったが BIPM, IPM, ABPC はほとんど影響を受けなかった。

Key Words: Biapenem, アルブミン添加, 抗菌活性

Biapenem(BIPM) は日本レダリー株式会社で新しく開発された注射用 carbapenem 系抗生物質で、強い抗菌力と広い抗菌スペクトラムを有している。carbapenem 系抗生物質はヒトの主に腎臓に存在するデヒドロペプチダーゼ I に不安定なため酵素阻害剤との合剤として投与されていたが、BIPM は 4 位に methyl 基を導入することにより腎デヒドロペプチダーゼ I に極めて安定となり、酵素阻害剤等の併用を必要とせず単剤で使用できる。また、副作用の面でも中枢神経系に対する作用はほとんど認められないなどの長を有する¹⁾。

今回、私達はヒトアルブミン存在下における BIPM, imipenem(IPM), penicillin G(PCG) および ampicillin(ABPC) の *in vitro* 抗菌力の検討を行った。使用抗菌剤は BIPM (日本レダリー), IPM (萬有製薬), PCG (萬有製薬), ABPC (明治製薬) で、ヒトにおける血清蛋白結合率は BIPM 3.4%¹⁾, IPM 0.8%²⁾, PCG 58%³⁾ および ABPC 25%⁴⁾ であった。

試験菌株は、標準株の *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 および口腔外科領域感染症の閉塞膿瘍より分離された臨床分離の *Streptococcus anginosus* 3 株と *Streptococcus sanguis* 3 株を使用した。

Streptococcus milleri グループである *S. anginosus* の同定基準は以下のように定めた。主な生化学的性状では、

マンニトール、エスクリン、ラクトースいずれも (-) で、溶血性で β 溶血を示すものを *S. anginosus* とした。

アルブミン添加時および非添加時の MIC および MBC の測定は、日本化学療法学会標準法に準じて、Mueller-Hinton broth(Difco) を用いた液体希釈法にて実施した。

アルブミン添加の Broth は防腐剤無添加のヒトアルブミン (富士レビオ株式会社) を Mueller-Hinton broth に 5g/dl となるように調整し、0.45 μ m のマイレックスフィルター (ミリポア社) を用いて濾過滅菌をしたものを用いた。接種菌量は 10^5 CFU/ml となるように調整した。

各種薬剤の標準菌株、臨床分離株に対する MIC、MBC 測定時におけるアルブミン添加の影響を Table 1~3 に示した。

アルブミン添加による影響をアルブミン添加 Broth の MIC、MBC が無添加の Broth の 4 倍以上 (2 管以上) 上昇していることを指標とした。標準株の *S. aureus*, *E. coli* (Table 1) では MIC、MBC がアルブミン添加により上昇したのは PCG のみで、その上昇は 2 倍であり、いずれの薬剤もアルブミン添加の影響を認めなかった。また、IPM では *E. coli* において MIC が 1/2、MBC が 1/4 に低下していた。

臨床分離の *S. anginosus* 3 株 (Table 2) では 4 剤ともアルブミン添加の影響を認め、MIC、MBC が 4 倍以上上昇した。BIPM では 1 株で MIC がアルブミン添加 Broth で無添

* 〒259-11 伊勢原市望星台

Table 1. Influence of human albumin on antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³	MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	biapenem	0.025	0.025	1.0	0.025	0.025	1.0
	imipenem	0.012	0.012	1.0	0.025	0.012	0.5
	penicillin G	0.025	0.05	2.0	0.05	0.10	2.0
	ampicillin	0.05	0.05	1.0	0.05	0.05	1.0
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	biapenem	0.05	0.05	1.0	0.10	0.10	1.0
	imipenem	0.20	0.10	0.5	0.39	0.10	0.25
	penicillin G	100	100	1.0	100	100	1.0
	ampicillin	3.13	3.13	1.0	3.13	3.13	1.0

*¹ MHB: Mueller-Hinton broth*² AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth*³ Ratio: AlbMHB/MHBTable 2. Influence of human albumin on antibacterial activity against clinical isolated *Streptococcus anginosus*

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³	MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³
<i>Streptococcus anginosus</i> C. I. No. 1	biapenem	0.025	0.10	4.0	0.05	0.10	2.0
	imipenem	0.05	0.10	2.0	0.05	0.10	2.0
	penicillin G	0.006	0.10	16.0	0.025	0.10	4.0
	ampicillin	0.10	0.39	4.0	0.10	0.39	4.0
<i>Streptococcus anginosus</i> C. I. No. 2	biapenem	0.05	0.10	2.0	0.20	0.20	1.0
	imipenem	0.025	0.05	2.0	0.025	0.10	4.0
	penicillin G	0.025	0.10	4.0	0.05	0.20	4.0
	ampicillin	0.10	0.20	2.0	0.20	0.20	1.0
<i>Streptococcus anginosus</i> C. I. No. 3	biapenem	0.05	0.05	1.0	0.05	0.05	1.0
	imipenem	0.012	0.025	2.0	0.012	0.025	2.0
	penicillin G	0.025	0.05	2.0	0.025	0.10	4.0
	ampicillin	0.05	0.10	2.0	0.05	0.10	2.0

*¹ MHB: Mueller-Hinton broth*² AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth*³ Ratio: AlbMHB/MHB

加Brothより4倍上昇しており、IPMでは1株でMBCがアルブミン添加Brothで無添加Brothより4倍上昇していた。また、PCGでは3株ともに影響が認められ、MICが2株で2~16倍、MBCが3株とも4倍上昇していた。ABPCでは1株でMIC、MBCともにアルブミン添加Brothで無添加Brothより4倍上昇していた。

臨床分離の *S. sanguis* 3株 (Table 3) ではBIPMを除いた3剤でアルブミン添加の影響を認め、MICは4倍以上の上昇を認めた。IPMでは2株でMICがアルブミン添加

Brothで無添加Brothより4倍上昇していた。PCGではMICが2株で4~8倍、MBCが1株で4倍上昇していた。また、ABPCでは1株でMICがアルブミン添加Brothで無添加Brothより4倍上昇していた。

以上より、カルバペネム系2薬剤、およびABPCはアルブミンの影響を受けにくく、PCGはアルブミン添加の影響を受け易いと考えられた。

β -ラクタム剤は血液中において血清蛋白の内、主としてアルブミンと結合していると考えられている。蛋

Table 3. Influence of human albumin on antibacterial activity against clinical isolated *Streptococcus sanguis*

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³	MHB * ¹	AlbMHB * ²	Ratio * ³
<i>Streptococcus sanguis</i> C. I. No. 1	biapenem	0.05	0.10	2.0	0.05	0.10	2.0
	imipenem	0.012	0.05	4.0	0.05	0.05	1.0
	penicillin G	0.025	0.10	4.0	0.05	0.10	2.0
	ampicillin	0.20	0.20	1.0	0.20	0.20	1.0
<i>Streptococcus sanguis</i> C. I. No. 2	biapenem	0.10	0.10	1.0	0.10	0.10	1.0
	imipenem	0.10	0.05	0.5	0.10	0.05	0.5
	penicillin G	0.05	0.10	2.0	0.10	0.20	2.0
	ampicillin	0.39	0.78	2.0	0.78	0.78	1.0
<i>Streptococcus sanguis</i> C. I. No. 3	biapenem	0.025	0.05	2.0	0.10	0.10	1.0
	imipenem	0.012	0.05	4.0	0.05	0.05	1.0
	penicillin G	0.012	0.10	8.0	0.025	0.10	4.0
	ampicillin	0.05	0.20	4.0	0.10	0.20	2.0

*¹ MHB: Mueller- Hinton broth*² AlbMHB : 5% human serum albumin dissolved Mueller- Hinton broth*³ Ratio : AlbMHB/MHB

白結合型の状態では糸球体での濾過を受けにくく、排泄が緩やかになり、このことが一般に血中半減期を長くする一因となると考えられているが、必ずしも蛋白結合率と血中半減期は相関してはいない。

細菌に抗菌作用を示すのは蛋白結合型ではなく遊離型であり、組織内へ移行が可能であるのも遊離型である。したがって、生体内における抗菌力は、抗菌剤の蛋白結合率ならびに結合力により影響されやすいと考えられる。

蛋白結合率の高い抗菌剤は、薬剤濃度が低いほど結合率が高く、薬剤濃度が高くなるほど結合率は低くなる。このことは蛋白上の結合部位がある濃度以上に抗菌剤が達すると飽和するためと考えられている。

今回の検討でも、アルブミン添加による MIC、MBC への影響は検討した 4 薬剤中最も蛋白結合率の高い PCG で認められた。アルブミンの影響は菌種のみならず菌株によってもその程度は異なっていたが、PCG の各菌株に対する MIC 別でみると MIC が $0.006 \mu\text{g/ml}$ の株ではアルブミン添加により 16 倍上昇、 $0.012 \mu\text{g/ml}$ の株ではアルブミン添加により 8 倍上昇、 $0.025 \mu\text{g/ml}$ の株ではアルブミン添加により 2~4 倍上昇し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ の株ではアルブミン添加により 2 倍の上昇であった。また、MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ の株ではアルブミン添加による影響は認められなかった。蛋白結合率の高い抗菌剤では Mueller-Hinton broth での MIC、MBC が低い菌ほどアルブミン添

加の影響を受け易いと推測される。

今回の実験は、蛋白結合力については検討をしていないが、蛋白結合率の低いカルバペネム系抗菌剤 BIPM および IPM では MIC、MBC のアルブミン添加による影響をほとんど認めなかった。この結果は、既に私たちが報告した同系の抗菌剤 Meropenem の成績と同様であり、カルバペネム系抗菌剤は生体内での抗菌力を *in vitro* の成績から推測することが可能であることを示唆している。

口腔外科領域では観血的処置を施行した際に、口腔内細菌による一過性菌血症が生じることがある⁵⁾。これらの一過性の菌血症の血液培養から検出される菌は口腔外科領域感染症の起炎菌として分離される頻度の高い Oral Streptococci⁶⁾ が多く、しばしば感染性心内膜炎の起炎菌となりうる。今回検討した *S. anginosus* 並びに *s. sanguis* は口腔外科領域感染症において起炎菌として分離される頻度の高い菌であり、ペニシリン、セフェム耐性の菌が検出される頻度が増えつつある⁷⁾。これらの菌による一過性菌血症に対する感染予防の目的で抗菌剤を使用するケースも多く、感染予防に使用する抗菌剤を選択するに際しては、*in vitro* の抗菌力のみならず、血清蛋白の抗菌力への影響も考慮に入れる必要があると考えられる。

Oral Streptococci に対する *in vitro* での抗菌力、殺菌力が優れ、蛋白結合率が低く、血清蛋白により抗菌力に影響を受けにくい BIPM は口腔外科領域においても有用な

薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 西野武志, 原 耕平: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。L-627, 神戸, 1993
- 2) 濱島健二, 小林速雄, 亀井啓介, 柴田雅彦, 堀越純子, 早瀬 清, 澁谷正興, 岩本里美: イヌ及びウサギにおける Imipenem(M-0787)/Cilastatin sodium(MK-0791)の血漿中濃度および尿中排泄。Chemotherapy 33(S-4): 315~322, 1975
- 3) 清水喜八郎: 新化学療法ハンドブック(上田 泰, 清水喜八郎編)。p97~98, 永井書店, 大阪, 1980
- 4) 島田甚五郎: 体内動態。ペニシリン系抗生物質(松本慶蔵編)。p86~99, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988
- 5) 森島 丘, 佐々木次郎: 感染予防としての投薬(術後感染を含む)。改訂歯科における薬の使い方(佐々木次郎, 成田令博, 道 健一, 西田紘一編)。p88~91, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1991
- 6) 金子明寛: 口腔の感染症。化学療法の領域 5: 259~303, 1989
- 7) 金子明寛: 歯科・口腔外科領域感染症における起炎菌の変貌と治療。化学療法の領域 9: 83~91, 1993

Influence of human albumin on antibacterial activities of biapenem

Akihiro Kaneko and Fumisada Tomita

Department of Dentistry and Oral Surgery,

Ashikaga Red Cross Hospital 3-2100 Honjou, Ashikaga, Tochigi 326, Japan

Yumie Sato and Intetsu Kobayashi

Chemotherapy division, Mitsubishi Yuka

Bio-Clinical Laboratory

We investigated the *in vitro* antibacterial activity of biapenem(BIPM), imipenem(IPM), penicillin G (PCG) and ampicillin (ABPC) with the presence of human serum albumin.

As the test organism, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, three clinical isolates of *Streptococcus anginosus* and three clinical isolates of *Streptococcus sanguis* were used.

The MICs and MBCs of several agents against these strains were measured in Mueller-Hinton broth with or without 5g/dl of human serum albumin by the broth dilution method.

The presence of human serum albumin in the medium influenced the antibacterial activity of PCG, whereas not those of biapenem, IPM and ABPC.