

Biapenemの胸水中移行に関する検討

木村 丹・松島敏春・田野吉彦・安達倫文・小橋吉博・中村淳一
川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)*

新しいカルバペネム系抗菌薬 biapenem(BIPM)を胸水貯留患者に投与後、胸水中および血清濃度を測定し、BIPMの胸水中移行に関する検討を行った。

対象症例は、癌性胸膜炎3、原因不明の胸水貯留1の計4例で、BIPM 300mgを1時間で点滴静注し、以後経時的に胸水および血液を採取し、遠心分離後BIPMの濃度をBioassay法で測定した。胸水中濃度のピークは点滴終了の30分から1時間後に見られ、平均値のピークは30分後の $8.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ (4.4~10.1)であった。血清濃度のピークは、4症例ともに点滴終了直後にみられ、平均 $18.7 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ (15.7~23.1)であった。

胸水中および血清濃度の平均値によるAUCはそれぞれ $35.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (24.1~42.0)、 $34.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (27.5~41.1)で、胸水中および血清濃度の平均値による $T_{1/2}$ はそれぞれ3.2時間 (2.4~5.7)、1.5時間 (1.1~2.0)であった。従って、 C_{max} pleural fluid/serum(P/S)は42.8%、AUC P/Sは103%となり、他の β -ラクタム系薬に比較し、優れた胸水移行が示された。

Key words: Biapenem, 胸水貯留, 胸水中移行

Biapenem(BIPM)は日本レダリー㈱で開発された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬で、IPM/CS、PAPM/BP、MEPMに次いで第4番目のものである。本剤はDHP-1阻害剤、腎毒性低減剤を必要とせず単剤にて使用可能であり、また β -lactamaseに極めて安定で、グラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対して極めて幅広い抗菌スペクトラムと強力な殺菌の抗菌力を有している¹⁾。

以上の特長を有する本剤の胸水中移行を明らかにする目的で、胸水貯留患者にBIPMを投与し、その胸水中および血清濃度を経時的に測定し検討した。

I. 対象および方法

平成4年5月から9月までの間に当科に入院した胸水貯留患者4症例を対象とした。胸水貯留の原因は、Table 1に示したように癌性胸膜炎3例、珪肺を基礎疾患とする胸水貯留の原因が不明なもの1例である。年齢は35歳から81歳まで、男性1例、女性3例で、全例胸腔ドレナージを施行していた。なお、症例2と3は同一患者で、右肺癌(腺癌)を基礎疾患とした右胸水(症例2)が先行し、約1ヵ月後に左胸水(症例3)を来した例である。腎機能(BUN, Cre)はすべての症例で基準域を示していた。胸水の性状は4症例とも滲出性であった(Table 2)。

BIPMの投与方法は、300mgを生理食塩水100mlに溶解し、60分間で点滴静注した。その後、胸水は計10回(点滴終了直後、0.5、1.0、1.5、2、2.5、3、4、6、9時間

後)、血液は計7回(点滴終了直後、1、2、3、4、6、9時間後)いずれも3mlずつ採取し、直ちに3000回転/分で10分間の遠心分離を行った。得られた胸水上清および血清に安定化剤 [1M Morpholinopropane sulfate 緩衝液/Ethylenglycol (1:1)]を加え、dryice/ethanolで急速冷凍後、 -20°C で凍結保存。後に三菱油化ビーシーエル㈱に依頼し、Bioassay法(*S. aureus* IFO 14607)を検定菌とした薄層ディスク法)でBIPMの濃度を測定した。薬理動態の解析方法は、胸水中および血清濃度とも、採取時間を鑑みtwo compartment modelを用いた。

なお、本臨床試験を行うにあたっては、GCP (good clinical practice)に則り、すべての症例で患者ないし家族から文書による同意を得て施行した。

II. 結 果

BIPMの胸水中および血清濃度をTable 3に示した。胸水濃度は、点滴終了直後の平均は $3.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ で、各症例のピークは30分後または1時間後にあり、平均値のピークは30分後で 8.0 ± 3.2 (4.4~10.1) $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後の平均値は 7.0 ± 3.0 (4.1~10.8) $\mu\text{g/ml}$ で以後漸減した。平均値による $T_{1/2}$ は3.2時間、AUCは $35.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。一方、血清濃度は4症例ともに点滴終了直後にピークがあり、その平均は $18.7 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減した。平均値による $T_{1/2}$ は1.5時間、AUCは $34.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。従って、実測値による C_{max} 胸水/血清(P/S)比は42.8% (8.0/18.7)、AUC胸水/血清(P/S)比は103%

*〒700 岡山市中山下2-1-80

Table 1. Characteristics of the patients

	1 (35ys/F)	2 (77ys/F, Rt)	3 (77ys/F, Lt)	4 (81ys/M)
Cause of pleural effusion	Carcinomatous pleurisy	Carcinomatous pleurisy	Carcinomatous pleurisy	Unknown
Underlying disease	Malignant tumor (Unknown organ)	Lung cancer (Rt)	Lung cancer (Rt)	Silicosis
Body weight (kg)	53.0	38.5	37.0	63.5
BUN, Cre (mg/dl)	6, 0.6	7, 0.5	4, 0.3	19, 0.7
Fluid volume	Large	Large	Moderate	Moderate

Table 2. Characteristics of pleural fluid

	1 (35ys/F)	2 (77ys/F, Rt)	3 (77ys/F, Lt)	4 (81ys/M)
Color	Yellow	Light yellow	Yellow	Yellow
Gravity	1.033	1.034	1.029	1.036
Protein (g/dl)	4.5	4.2	3.9	5.0
Cho P/S ratio	0.51	0.42	0.37	0.36
Sediment RBC	80~90/HPF	30~40	30~40	>100
WBC	30~40/HPF	10~15	20~30	>100

Cho : cholesterol, P/S : pleural fluid/serum

Table 3. Concentration of biapenem in pleural fluid and serum after 300mg D.I.V.

Case No.		Concentration ($\mu\text{g/ml}$)												Parameter	
		0hr	0.5hr	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	3.5hr	4hr	5hr	6hr	9hr	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1	pleural fluid	3.8	—	5.0	—	4.6	3.5	3.9	3.1	2.2	1.5	0.9	0.2	2.6	24.1
	serum	16.9	—	4.3	—	2.4	—	1.8	—	1.0	—	0.4	0.1	1.4	27.5
2	pleural fluid	3.3	4.4	4.1	4.0	4.2	3.9	4.1	—	3.4	—	2.3	1.0	5.7	40.3
	serum	19.1	—	6.1	—	3.5	—	1.3	—	0.9	—	0.5	—	1.1	31.6
3	pleural fluid	4.1	10.1	10.8	8.3	8.3	6.7	4.0	—	2.8	—	1.2	0.2	2.4	33.4
	serum	23.1	—	8.1	—	3.5	—	2.9	—	1.6	—	0.5	0.1	1.4	41.1
4	pleural fluid	4.3	9.5	8.0	8.0	7.2	7.1	4.6	—	2.3	—	1.9	0.6	3.3	42.0
	serum	15.7	—	6.0	—	5.1	—	3.8	—	3.6	—	1.2	0.3	2.0	38.0
mean \pm S.D.	pleural fluid	3.9 \pm 0.4	8.0* \pm 3.2	7.0 \pm 3.0	6.7* \pm 2.4	6.1 \pm 2.0	5.3 \pm 1.9	4.2 \pm 0.3	—	3.0 \pm 0.7	—	1.6 \pm 0.6	0.5 \pm 0.4	3.2 (3.4)	35.5 (33.5)
	serum	18.7 \pm 3.3	—	6.1 \pm 1.6	—	3.6 \pm 1.1	—	2.4 \pm 1.1	—	1.5 \pm 0.6	—	0.6 \pm 0.9	0.1 \pm 0.1	1.5	34.6

* : n=3 () : excluding of the 0.5 and 1.5 hour points

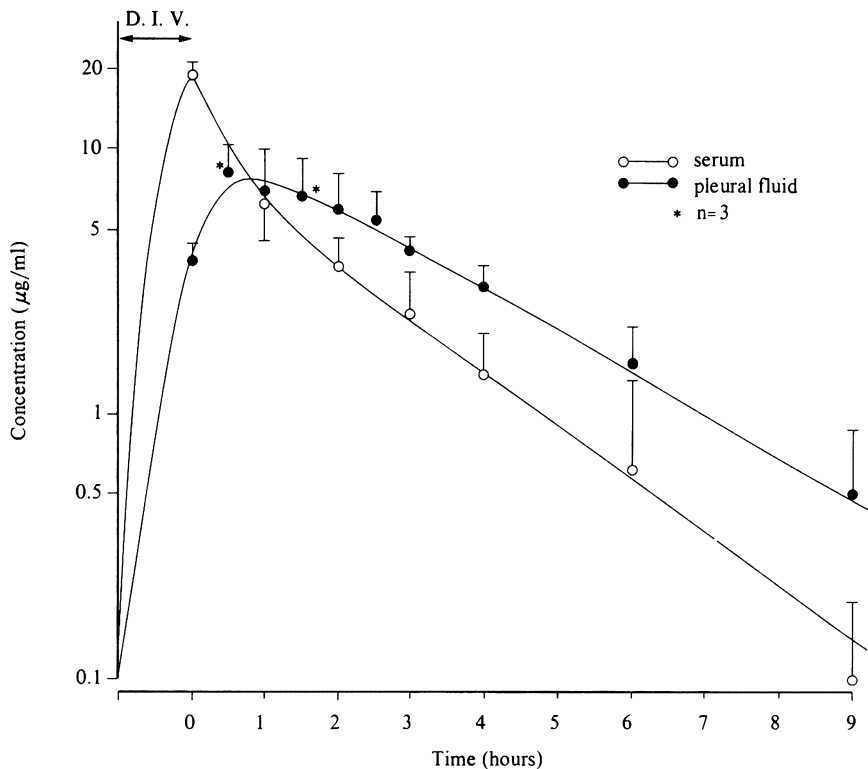


Fig. 1. Simulation curve of biapenem levels in serum and pleural fluid, 300mg D. I. V.

(35.5/34.6)となった。

以上の値に基づいた simulation curve を Fig. 1 に示した。胸水中濃度は、点滴終了の1時間後には既に血清濃度を上回り、6時間後の値も平均 $1.6 \mu\text{g/ml}$ で各種適応菌種の MIC よりも高い値を呈していた。

III. 考 察

感染症治療においては、薬剤の抗菌力と感染局所での薬剤濃度が重要である。呼吸器感染症、特に胸膜感染症では、その原因菌に有効かつ胸腔内で十分な濃度が得られる抗菌薬の選択が必要となる²⁾。一般に抗菌薬を含む薬剤の組織への移行すなわち毛細血管外腔への透過性を規定する因子としては、薬剤側の因子として分子量および蛋白結合率、宿主側の因子として炎症の有無、透過膜の厚さ、接触面積などがあげられる³⁾。特に抗菌薬の胸水中移行については、薬剤の分子量および蛋白結合率が重要であることが今までの臨床試験^{3,4)}から立証されている。

本検討の対象4症例のうち3症例が高齢者であったが、腎機能は正常であり、吸収・排泄に問題がある症例ではなかった。その最高血清濃度の平均は $18.7 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $T_{1/2}$ 1.5時間、 AUC $34.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、全国集計¹⁾での BIPM 300mg 点滴静注後の最高血清濃度 $17.3 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC $29.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ に近似する値であった。 $T_{1/2}$ については、全国集計での1.03時間に比べやや延長されていたが、これは本検討では点滴終了の30分後の検体を含めなかったことによるものと考えられる。

BIPM の分子量は 350.4、蛋白結合率は 7.6% で、両者共に β -ラクタム系薬の中では低い値であり、組織移行が良好であることが予測される。胸水中移行については、一般に胸水中および血清のそれぞれの最高濃度比と AUC 比をもってその指標とされている。Table 4 に文献的に調べ得た各種抗菌薬の分子量、蛋白結合率と胸水中移行について示した^{2, 4, 5, 6, 7, 9, 10)}。BIPM の C_{max} P/S は 42.8% で第2, 3世代セフェム薬の C_{max} P/S よりも

Table 4. Penetration of antimicrobial agents into pleural fluid

antimicrobial agent	molecular weight	protein binding ratio (%)	Cmax P/S (%)	AUC P/S (%)
CTRX(ceftriaxone)	661.6	95	25.0	
CPZ(cefoperazone)	667.5	87	21.6	
CZX(ceftizoxime)	405.4	31	27.7	
CMX(cefmenoxime)	529.8	69	15.0	
CZON(cefuzonam)	535.6	87	29.1	108
CPFX(ciprofloxacin)	385.8	30	57.0	210
LFLX(lomefloxacin)	387.8	20	69.0	
IPM/CS(imipenem/cilastatin)	317.4	2	22.4	
BIPM(biapienem)	350.4	7.6	42.8	102

P/S: pleural fluid / serum, AUC: area under curve

高く、また、同じカルバペネム系薬剤で分子量および蛋白結合率が小さい値である IPM/CS よりも Cmax P/S は高く、組織移行が良好であることが窺える。AUC 比については検討されている薬剤が少なく比較し難いが、CZON の Cmax P/S 比⁷⁾と同程度であった。

抗菌薬の胸水移行において、胸水量による影響の有無については、私どもの以前の検討で「ほとんど影響がない」ことを報告した⁸⁾。本検討では4症例とも中等量以上の胸水が存在しており、多い胸水量により薬剤濃度が低くなることはあり得ても高い濃度になることはない。このような胸水量の条件下で、BIPM の Cmax P/S 比および AUC P/S 比がともに高い値を示したことは胸水中移行が良好であることを裏づけるものとする。

一般にニューキノロン薬の組織移行は良好といわれているが、胸水中移行に関する報告は未だ少ない。調べ得た限りでは、Cmax P/S 比はβ-ラクタム系薬に比べ一段と高い値を示しており⁹⁻¹¹⁾、胸水中移行が薬剤の分子量および蛋白結合率以外にも大きな因子の存在することが示唆される。特に lomefloxacin については、以前の私どもの検討で滲出液と漏出液の間に大きな差が見られず、即ち炎症の有無に拘らず胸水中移行が良好であることが示された^{10,11)}。ただ現在のところニューキノロンは内服薬であるため、最高血中濃度は2~4 μg/ml、最高胸水濃度は1~2 μg/ml 程度に止まり、菌種によっては胸膜炎治療に有効な濃度が得られない可能性がある。注射用ニューキノロン薬が現在開発中であり、点滴静注後の胸水中移行は今後の課題である。

現存の限りでは、カルバペネム系抗菌薬の分子量および蛋白結合率はβ-ラクタム系薬の中では小さい値で

あり、その中で BIPM は良好な胸水中移行を呈し、少なくとも6時間は各種適応菌種の MIC を上回ることが示された。BIPM は極めて幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力も一段と強いものであり、安全性にも大きな問題はなく¹⁾、今後高齢者の胸膜感染症にも高い有用性を期待して使用することができると考える。

文 献

- 1) 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、L-627、神戸、1993
- 2) 小泉 真、佐藤幹彌: Ceftriaxone (CTRX) の胸水移行に関する検討。診断と治療 80: 357~359, 1992
- 3) 加治木 章、田尾義昭、宮崎信義、城戸優光、黒岩昭夫: Cefbuperazone の胸水中移行。Chemotherapy 37: 599~603, 1989
- 4) 高本正祇、原田泰子、川原正士、石橋凡雄、篠田 厚: Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS) の胸水中移行について。Chemotherapy 35: 817~823, 1987
- 5) 加治木 章、山崎 裕、長谷川 治、中島康秀、黒岩昭夫、原田 進、城戸優光、飯田恭子: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone の臨床使用経験および胸水中移行に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36: 3456~3463, 1983
- 6) 宮崎信義、加治木 章、山崎 裕、原田 進、城戸優光、黒岩昭夫: Cefmenoxime の胸水中移行。Jap. J. Antibiotics 37: 1763~1765, 1984
- 7) 藤永 裕、船越真人: Cefuzonam Sodium (CZON) の胸水移行に関する臨床的検討。基礎と臨床 24: 321~325, 1990

- 8) 木村 丹, 松島敏春, 中村淳一, 安達倫文, 田辺 潤, 田野吉彦: 両側胸水貯留例における薬剤透過性の検討。日胸疾会誌 31 (増刊): 433, 1993
- 9) Jacobs F, Marchal M, Francquen P, Kains J P, Gangji D and Thys JP: Penetration of ciprofloxacin into human pleural fluid. *Antimicrob. Agents Chemother* 34: 934~936, 1990
- 10) Matsushima T, Nakamura J and Kawanishi M: Clinical study on concentrations of lomefloxacin in pleural fluid. *Kawasaki Medical Journal* 15: 97~103, 1989
- 11) Kimura M, Matsushima T, Nakamura J and Kobashi Y: Comparative study of penetration of lomefloxacin and ceftriaxone into transudative and exudative pleural effusion. *Antimicrob. Agents Chemother* 36: 2774~2777, 1992

A clinical study of penetration of biapenem into pleural fluid

Makoto Kimura, Toshiharu Matsushima, Yoshihiko Tano,
Michifumi Adachi, Yoshihiro Kobashi and Junichi Nakamura

Second Department of Internal Medicine Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, JAPAN

The penetration of biapenem(BIPM) (a new carbapenem) was studied with regard to its levels in pleural fluid and serum in patients with pleural effusion.

The subjects of this study were four patients with pleural effusion (carcinomatous pleurisy 3, pleural effusion of unknown cause 1). 300 mg of BIPM was administered by drip infusion over one hour. Then the levels of BIPM in pleural fluid and serum were measured by a method of bioassay.

The peak levels of pleural fluid for four cases were from 4.4 to 10.8 $\mu\text{g/ml}$ between 30 minutes and one hour after drip infusion. The mean peak level was $8.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ after 30 minutes D.I.V. The peak levels of serum for four cases were between 15.7 and 23.1 $\mu\text{g/ml}$ immediately after drip infusion. The mean peak level of serum was $18.7 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$.

The AUC (area under curve) of pleural fluid was $35.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (24.1~42.0), and that of serum was $34.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (27.5~41.1). The mean $T_{1/2}$ of pleural fluid was 3.2 hours (2.6~5.7), while that of serum was 1.5 hours (1.1~2.0). Based on the above results, the pleural fluid/serum ratio of C_{max} and AUC of BIPM were determined to be 42.8% and 103%, respectively. This study revealed that the penetration of BIPM into pleural fluid was excellent among β -lactam agents.