

Biapenemの抗菌力および臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

藤咲 淳・佐川 昭¹⁾・小池隆夫

北海道大学医学部第二内科

¹⁾: 現 山の上病院 リウマチ膠原病センター富澤磨須美²⁾

札幌社会保険総合病院内科

²⁾: 現 北央病院内科中山一朗³⁾

JR札幌鉄道病院第一内科

³⁾: 現 新札幌パウロ病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

新規注射用 carbapenem 系抗生剤 biapenem(BIPM)について基礎的・臨床的検討を行った。臨床分離 8 菌種 222 株について 10^6 cells/ml で本剤および比較薬剤の MIC を測定した。本剤の MIC₉₀ は *Staphylococcus aureus* [MSSA] 12.5 μ g/ml, *S. aureus* [MRSA] 50 μ g/ml, *Escherichia coli* 0.1 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.2 μ g/ml, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* と *Morganella morganii* は 1.56 μ g/ml であった。この成績は対照薬の imipenem (IPM) とほぼ同等, ceftazidime (CAZ) より優れていた。

呼吸器感染症 9 例, 敗血症 (疑い) 1 例に BIPM 300mg 1 日 2 回投与で, 本剤の臨床効果を検討した。著効 1 例, 有効 8 例, 判定不能 1 例であった。起炎菌と判定された菌株のうち, *Streptococcus* 2 株は, 1 例消失, 1 例減少, *H. influenzae* 5 株は, 全例消失した。本剤に起因すると考えられる副作用・臨床検査値異常は, 発疹が 1 例に, 肺の間質性陰影及び WBC, GOT, GPT の上昇が 1 例に認められた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 抗菌力, 臨床成績

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新規 carbapenem 系 β -lactam 剤である。

本剤は既存の carbapenem 系薬剤と異なり, 腎において dehydropeptidase-1 (DHP-1) に対し安定性が高く酵素阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能である¹⁾。また, 本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し, 特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に対しても優れた抗菌活性を示す²⁾ などの特長を有する。そこで, 今回

我々は本剤の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに, 内科感染症患者に対する臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

北海道大学医学部付属病院検査部において臨床検体より分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* [MSSA], methicillin-resistant *S. aureus* [MRSA], *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*,

*〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

Pseudomonas aeruginosa, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, の8菌種 222株について、日本化学療法学会標準法³⁾に従って 10^6 cfu/ml 接種して MIC を測定した。BIPM とその対照薬として imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ), についても検討した。なお菌接種にはマイクロプランター MIT-P を用いた。

2. 臨床的検討

1991年5月から1992年12月までの期間に入院加療を受けた患者で、試験開始にあたり、あらかじめ同意の得られた10名を対象とした。内訳は敗血症(疑い)1例、呼吸器感染症9例(慢性気管支炎7例、肺炎2例)で、男性4例、女性6例、年齢は30歳から77歳までであった。投与方法は、BIPM 300mg を1日2回約30分で点滴

Table 1. *In vitro* activity of biapenem and other antibiotics

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> [MSSA] (27)	biapenem	$\leq 0.1 \sim 12.5$	0.2	12.5
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	0.2
	panipenem	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	12.5
	meropenem	$\leq 0.1 \sim 25$	0.39	12.5
	ceftazidime	6.25 \sim >100	25	100
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA] (40)	biapenem	0.2 \sim 50	12.5	50
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 100$	6.25	50
	panipenem	$\leq 0.1 \sim 50$	3.13	25
	meropenem	0.2 \sim 50	6.25	25
	ceftazidime	12.5 \sim >100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	biapenem	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	≤ 0.1
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 0.39$	0.2	0.39
	panipenem	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	0.2
	meropenem	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 1.56$	0.2	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	biapenem	$\leq 0.1 \sim 1.56$	≤ 0.1	0.2
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 1.56$	0.2	0.39
	panipenem	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	0.2
	meropenem	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	ceftazidime	0.2 \sim 0.78	0.2	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	biapenem	$\leq 0.1 \sim 1.56$	0.39	1.56
	imipenem	0.2 \sim 3.13	1.56	1.56
	panipenem	0.2 \sim 3.13	0.78	0.78
	meropenem	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	ceftazidime	0.2 \sim 1.56	0.2	0.78
<i>Morganella morganii</i> (27)	biapenem	0.2 \sim 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.78 \sim 3.13	1.56	1.56
	panipenem	0.39 \sim 1.56	0.78	1.56
	meropenem	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	ceftazidime	0.78 \sim 12.5	0.78	6.25
<i>Serratia marcescens</i> (27)	biapenem	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.39	1.56
	imipenem	0.2 \sim 12.5	0.78	3.13
	panipenem	0.2 \sim 12.5	0.39	3.13
	meropenem	$\leq 0.1 \sim 3.13$	≤ 0.1	0.78
	ceftazidime	0.39 \sim 25	0.78	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	biapenem	0.2 \sim 12.5	0.78	1.56
	imipenem	0.78 \sim 25	1.56	3.13
	panipenem	0.39 \sim 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.39 \sim 12.5	1.56	12.5
	ceftazidime	1.56 \sim 100	3.13	50

静脈内投与した。

投与期間は6～15日、総投与量は4.2～8.4gであった。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣由来の検体より検出された菌の消長で、菌消失 (eradicated)、菌減少 (decreased)、菌不変 (persisted)、菌交代 (replaced) に分けて判定した。臨床効果は、臨床症状の経過と細菌学的効果を併せて判定し、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階とした。本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお、本剤投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, EOS, 血小板など)、肝機能検査 (GOT, GPT, Alp など)、腎機能検査 (BUN, Cr など) などの測定を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

BIPM の臨床分離株に対する抗菌力を対照の IPM, PAMP, MEPM, CAZ の4薬剤と共に Table 1 に示した。

BIPM の *S. aureus* [MSSA] 及び *S. aureus* [MRSA] に対する MIC₉₀ はそれぞれ 12.5, 50 µg/ml であった。BIPM の抗菌力は MSSA では IPM に劣るものの PAMP, MEPM と同等、CAZ より優れる成績であった。

E. coli 及び *K. pneumoniae* に対する MIC₉₀ はそれぞれ ≤ 0.1, 0.2 µg/ml であった。

P. mirabilis, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ はすべて 1.56 µg/ml であった。

グラム陰性菌に対する BIPM の抗菌力は、MEPM とほぼ同等あるいは若干劣るものの、IPM, PAMP, CAZ より優れる傾向を示した。特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力は対照薬剤のなかで最も優れていた。

2. 臨床的検討

各症例の概要ならびに臨床成績を Table 2 に示した。

BIPM の症例は、敗血症 (疑い) 1例、慢性気管支炎 7例、肺炎 2例の10例に対し、その臨床効果は著効1例、有効8例、判定不能1例であった。肺炎の1例が判定不

Table 2. Clinical summary of 10 cases of infection treated with biapenem

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying Disease)	Dosage of BIPM		Isolate Before After	Effect		Side effects
			Daily dose (mg×times)	Duration (days)		Bacteriological	Clinical	
1	73 F	Sepsis [suspect] (DM)	300 × 2	8	(-) (-)	Unknown	Good	None
2	54 M	Chronic bronchitis (DM, Lung Ca.)	300 × 2	7	<i>S. pneumoniae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
3	66 F	Chronic bronchitis (DM, Pneumoconiosis)	300 × 2	7	<i>H. influenzae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
4	45 F	Chronic bronchitis (DM)	300 × 2	8	<i>H. influenzae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
5	74 M	Chronic bronchitis	300 × 2	15	<i>H. influenzae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
6	67 M	Chronic bronchitis	300 × 2	8	<i>H. influenzae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
7	70 M	Chronic bronchitis	300 × 2	7	<i>H. influenzae</i> (##) (-)	Eradicated	Good	None
8	36 F	Bronchiectasis	300 × 2	15	<i>Streptococcus</i> sp. (##) <i>Streptococcus</i> sp. (+)	Decreased	Good	None
9	56 F	Bronchopneumonia (MCTD)	300 × 2	6	<i>Streptococcus</i> sp. (±)	Unknown	Excellent	Eruption
10	30 F	Pneumonia (SLE)	300 × 2	12	<i>Streptococcus</i> sp. (##) (-)	Unknown	Unknown	Interstitial pneumonitis WBC↑, GOT↑, GPT↑

DM : diabetes mellitus, MCTD : mixed connective tissue disease, SLE : systemic lupus erythematosus

能であった以外、他の9例はすべて有効以上の臨床効果を示した。

細菌学的効果は、敗血症1例で血液培養により起炎菌が検出されず不明とした。呼吸器感染症は7例において起炎菌が同定され、他の2例は常在菌のみ検出され不明とした。

起炎菌が同定された7例はいずれも単独菌感染で、内訳は *Streptococcus pneumoniae* 1株及び *Haemophilus influenzae* 6株は消失、 β -*Streptococcus* 1株は減少であった。

副作用及び臨床検査値異常は、肺炎の2例において認められた。1例目は、本剤を300mg 1日2回、3vial目投与時に軽度の発疹が認められた。無処置にて速やかに軽快したため継続投与とした。本症例は基礎疾患に mixed connective tissue disease (MCTD)があり、発疹は原疾患による可能性が高いが因果関係は関係あるかもしれないと判定した。

2例目は、本剤300mg 1日2回、12日間投与終了2日後に全肺野に間質性陰影が認められ、併せてWBC、GOT、GPTの上昇が認められた。本症例は基礎疾患に systemic lupus erythematosus (SLE)があり、各種薬剤を併用しており間質性陰影と本剤の因果関係については確定できず不明と判定した。臨床検査値異常については、本剤との因果関係が否定しきれず関係あるかもしれないと判定した。

III. 考 察

BIPMは既存の carbapenem 系薬剤と異なり、腎においてDHP-Iに対し安定性が高く酵素阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能な薬剤である。また、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に対しても優れた抗菌活性を示す特長を有する。そこで、我々は本剤の臨床分離株に対する抗菌力及び臨床効果を検討した。

グラム陽性菌に対する本剤の抗菌力は、IPM、PAPM、MEPMと同等ないしは若干劣るものの、CAZより優れた成績を示した。

グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は、MEPMとほぼ同等、IPM、PAPMと同等ないしはやや優れ、CAZより優れていた。特に、難治性疾患の原因菌となる *P. aeruginosa* に対しては、MIC₉₀が1.56 μ g/mlと対照薬剤のうち最も強い抗菌力を示した。

臨床効果は、実施10例のうち判定不能1例を除き9例が有効以上の成績を示した。

細菌学的効果は、起炎菌の判明した7株のうち6株は消失、1株は減少であり消失率は85.7%であった。

本剤の副作用及び臨床検査値異常は、軽度発疹が1例に、肺の間質性陰影及びWBC、GOT、GPTの上昇が1例に認められた。これらの症例はいずれも基礎疾患として膠原病(MCTDとSLE)を有しており、基礎疾患による影響が考えられるが本剤との関係が否定しきれない為、副作用及び臨床検査値異常とした。

以上のことから、本剤は我々がすでに検討した carbapenem 系抗生物質⁴⁻⁶⁾と比べて安全性の面で若干の検討を要するが、臨床効果において優れた成績を示しており、他の carbapenem 系抗生物質と同様に重症感染症あるいは難治性感染症に対する治療薬として期待される。

文 献

- 1) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 481~483, 1992
- 2) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agent Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 齋藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清, 吉田玲子: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)に関する研究。 *Chemotherapy* 33(S-4): 379~392, 1985
- 5) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Panipenem/betamipronの抗菌力および臨床的検討。 *Chemotherapy* 39(S-3): 318~323, 1991
- 6) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Meropenemの抗菌力および臨床的検討。 *Chemotherapy* 40(S-1): 288~293, 1992

Basic and clinical studies on biapenem

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Jun Fujisaki, Akira Sagawa¹⁾, Takao Koike

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

Masumi Tomizawa²⁾

Department of Internal Medicine, Sapporo Shakaihoken-Sogo Hospital

Ichiro Nakayama³⁾

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Present Address

- 1): Yamanoue Hospital
- 2): Hokuo Hospital
- 3): Shin-Sapporo Pauro Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, were investigated.

MICs of this drug against 222 clinical isolates of 8 species were measured at an inoculum size of 10^6 cells/ml. MIC₉₀ values against *Staphylococcus aureus* [MSSA], *S. aureus* [MRSA], *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* were respectively determined to be 12.5, 50, ≤ 0.1 , 0.2, 1.56, 1.56, 1.56, and 1.56 $\mu\text{g/ml}$. These values were almost equal to those of imipenem and superior to those of ceftazidime.

The clinical efficacy was studied in 10 patients with infections (1 with sepsis, 9 with respiratory tract infection) by administering the drug at 300 mg \times 2/day. The clinical response was excellent in 1 and good in 8 cases.

As for side effect, eruption and interstitial pneumonitis with the elevations in WBC, GOT and GPT, were observed in 2 cases.