

Biapenemの*in vitro*抗菌力, 喀痰内移行, 肺組織移行および呼吸器感染症での使用経験

本田芳宏・斉藤純一・中井祐之
仙台厚生病院内科*

本間光信
市立秋田総合病院内科

渡辺 彰・庄司 聡・高橋 洋・
菊地宏明・貫和敏博・本宮雅吉#
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
(#現: 仙台通信病院内科)

長井弘策
古川市立病院内科

佐山恒夫・今野 淳
公立学校共済組合東北中央病院内科

新妻一直
福島県立会津総合病院呼吸器科

増田昌文・武内健一
岩手県立中央病院呼吸器科

安西吉行
財団法人竹田総合病院呼吸器科

新しいカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の呼吸器由来8菌種に対する抗菌力を ceftazidime (CAZ)および imipenem (IPM)と比較した。また, 肺組織移行および喀痰内移行を検討し, さらに呼吸器感染症例に本剤を投与しその臨床効果, 細菌学的効果並びに安全性を検討した。

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*に対する本剤の抗菌力は CAZ より 4~8倍優れ IPM と同等, 腸内細菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) に対しては CAZ, IPM とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。肺切除例 9例に本剤 300mg を 30分で点滴静注した際の肺組織内移行は, 対血漿比 0.92 から 40.2% と幅広い範囲に分布したが, 平均 18.0% で良好な移行率であった。呼吸器感染症の 6例で本剤 300mg を 60分で点滴静注後の喀痰内移行は血漿内濃度との比較で最大移行比 1.89~12.48% (平均 6.3%) と良好な移行率であった。

肺炎 30例, 肺化膿症 4例, 気管支拡張症 2例, 慢性気管支炎および肺気腫各 1例の計 38例に本剤を 1日 300~1200mg, 2~15日間投与して著効 12例, 有効 21例, やや有効 2例および判定不能 3例で有効率 94.3% であった。副作用は認められなかった。臨床検査値では GOT, GPT の上昇が 5例, GPT および好酸球の上昇が 1例に認められたが, いずれも軽度であった。

以上の様にグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し, 優れた抗菌力を示す BIPM は肺組織および喀痰内に良好な移行性を示し, 呼吸器感染症において安全かつ有力な第一選択薬剤と考えられる。

Key words: Biapenem, 抗菌力, 肺組織移行, 喀痰内移行, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社において新規に開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。4 α -メチルカルバペネム化合物でありヒトおよび各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定であり単剤での投与が可能なカルバペネム系抗生剤のひとつである。本剤は β -lactamaseに安定であり, グラム陽性菌・グラム

陰性菌・嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムと, 強力な抗菌力を有しその作用は殺菌的とされる¹⁻³⁾。

今回我々は種々の臨床分離菌に対する BIPM の MIC を測定し, imipenem (IPM) および ceftazidime (CAZ) と比較した。また, 肺組織・喀痰内への移行を検討し, さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果・細菌学的効果・

* 〒980 仙台市青葉区広瀬町 4-12

安全性についても検討し、本剤の意義を考察した。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

ダイナテック MIC2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による微量液体希釈法を用いて MIC を測定した。検討薬剤は BIPM, IPM および CAZ の計 3 剤である。対象は仙台厚生病院および東北大学加齢医学研究所附属病院で分離された *Staphylococcus aureus* 40 株 {メチシリン感受性 (MSSA) 20 株, メチシリン耐性 (MRSA) 20 株}, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* 各 20 株, *Enterobacter cloacae* 18 株, *Branhamella (M) catarrhalis* 16 株, *Haemophilus influenzae* 17 株であった。(計 8 菌種, 171 株)

Mueller-Hinton broth (MHB, 以下同, Difco) を用いて各薬剤の倍数希釈系列を作成し, 96 穴 (8 × 12) マイクロプレート各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。ただし *H. influenzae* においては 5% Fildes enrichment を加えた。上記 171 株を MHB で 37°C, 20 時間培養しその 10 倍希釈液を各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陽性球菌では 10⁵ CFU/ml, グラム陰性桿菌で 10⁶ CFU/ml となる。菌液接種後 37°C, 20 時間培養, 各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し感受性を判定した。

2. 肺組織への移行

同意の得られた肺手術患者において BIPM 300 mg を 60 分間で点滴静注し, その後肺組織および血漿を採取した。肺組織は速やかに安定化剤 (5% ethyleneglycole および 1M 3-(N-morpholino) propanesulphonic acid (MOPS) buffer (pH 7.0) を等量混合) にて処理後凍結, 血漿も分離後等量の安定化剤と混合後凍結保存し, 一括して *S. aureus* IFO14607 を検定菌とする bioassay 法にて BIPM の濃度測定を行なった (測定は三菱油化ビーシーエルに依頼)。

3. 喀痰内移行

同意の得られた気道感染患者で喀痰採取の容易であった者で, BIPM 300 mg を 60 分間で点滴静注し, 点滴終了後 7 時間までの 1 時間毎の喀痰および点滴終了後 0, 1, 3 時間後の血漿を採取した。喀痰は 2 ml の安定化剤を加えて混和後凍結, 血漿も等量の安定化剤と混和後凍結, 肺組織と同様に bioassay 法にて BIPM の濃度測定を行なった (測定は三菱油化ビーシーエルに依頼)。

4. 臨床的検討

1) 対象・薬剤投与方法・量

平成 3 年 9 月より平成 4 年 8 月までに東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野関連の諸施設に入院中の種々の呼吸器感染症の患者で試験参加の同意の得られた 38 例を対象とした。内訳は肺炎 30 例, 肺化膿症 4 例,

気管支拡張症 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 慢性肺気腫の感染時 1 例であった。なお, 有意の病原細菌が分離されなかった症例も対象としているが, これらの例は膿性喀痰の出現・赤沈値の亢進・白血球数増多・CRP 陽性化等の所見から細菌感染の存在が確実であると判断された症例である。

症例の年齢は 16 歳から 91 歳, 平均 58.3 歳であり男女比は 27 対 11 であった。BIPM の投与量・投与回数は 1 回 0.3 g, 1 日 2 回が 29 例, 1 回 0.45 g, 1 日 2 回が 3 例, 1 回 0.6 g, 1 日 2 回が 4 例, 1 回 0.15 g, 1 日 2 回で開始して途中から 0.3 g, 1 日 2 回に増量したものの 1 例, 1 回 0.3 g, 1 日 2 回で開始して途中から 0.45 g, 1 日 2 回に増量したものの 1 例であった。いずれも生理食塩水 100 ml に溶解して 30~60 分で静脈内投与した。投与日数は 1.5 日から 15 日にわたり平均 11.8 日であった。総投与量は 0.9 g から 16.8 g にわたり平均 7.8 g であった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定には臨床症状 (咳嗽・喀痰・発熱・胸痛・呼吸困難・胸部ラ音など) および臨床検査成績 (細菌学的所見・赤沈値・白血球数・CRP・胸部 X 線所見等) の改善を目標としたが, さらに細菌学的効果を重視して下記のような判定基準を設定している。

著効: 喀痰より病原細菌が消失し, 臨床症状の改善が速やかでかつ著しく, 投与開始 3 日以内に改善傾向が強くと認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰より病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, または細菌学的効果はなかったが, 投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が認められたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

なお, 細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行なった。

II. 成績

1. 抗菌力

個々の菌種に対する BIPM, IPM および CAZ の MIC の分布範囲と MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。

S. aureus のうち MSSA に対しては BIPM は IPM とほぼ同等の優れた抗菌力であった。MRSA に対しては BIPM は IPM よりやや劣るものの, CAZ よりは約 4 段階優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae および *S. marcescens* については CAZ, 次いで IPM, BIPM が同等の順でいずれも優れた抗菌力で

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of biapenem, imipenem and ceftazidime against eight different species

Species (No. of strains)	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (*MSSA) (20)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ceftazidime	4 ~ 8	8	8
<i>S. aureus</i> (**MRSA) (20)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 64$	4	64
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 64$	1	64
	ceftazidime	4 ~ 128 <	64	>128
<i>H. influenzae</i> (17)	biapenem	0.12 ~ 8	1	2
	imipenem	0.12 ~ 2	1	2
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.25
<i>E. coli</i> (20)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	≤ 0.06
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 0.25$	0.12	0.25
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 1$	≤ 0.06	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (20)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 2$	0.5	1
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 2$	0.5	1
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.25
<i>E. cloacae</i> (18)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.5
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	1
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	4
<i>S. marcescens</i> (20)	biapenem	0.25 ~ 8	1	2
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 4$	1	2
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	2
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 4$	1	2
	imipenem	0.12 ~ 4	1	4
	ceftazidime	0.5 ~ 16	1	4
<i>B. catarrhalis</i> (16)	biapenem	$\leq 0.06 \sim 0.12$	≤ 0.06	0.12
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 0.25$	0.12	0.12

* MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*** MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

あった。*P. aeruginosa*, *B. catarrhalis*および*E. cloacae*に対してはBIPMが比較薬剤中最も優れた抗菌力を示した。

*H. influenzae*についてはCAZが最も優れ、BIPMはIPMと同等の抗菌力であった。

2. 肺組織への移行

BIPM 300mgを60分点滴静注後、4例では30分で、2例では60分、1例で70分、2例で90分後にそれぞれ肺組織・血漿を採取、濃度を測定した(Table 2)。対血漿の肺組織移行比は0.92%から40.2%と幅広い範囲に分布した。

3. 喀痰内移行

6例において血漿・喀痰中濃度推移を測定した。Table 3には個々の症例の経時的变化を示した。血漿内最大濃度に対する喀痰内最大濃度の比、すなわち最大移行比は2.77から12.48%で平均6.3%であった。

4. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 4に症例の一覧を示した。Table 5は疾患別の総合臨床効果を示す。38例で臨床評価が可能であり、著効12例、有効21例、やや有効2例、判定不能3例で94%の有効率であった。

Table 2. Biapenem concentration in plasma and lung after d.i.v. injection of 300mg

Case	Time (hr)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Lung ($\mu\text{g/g}$)	Lung/Plasma (%)
1	0.5	6.66	1.03	15.5
2	0.5	8.08	2.96	36.6
3	0.5	17.4	0.16	0.92
4	0.5	15.6	3.01	19.3
5	1.0	6.18	0.83	13.4
6	1.0	8.26	3.32	40.2
7	1.2	14.2	0.58	4.08
8	1.5	4.74	0.08	1.69
9	1.5	7.36	2.26	30.7

Table 3. Concentration of biapenem in plasma and sputum

No.	Age (ys.) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	Sample	Time (hr)*								
				0	1	2	3	4	5	6	7	
1	79 F 34.5	Bronchopneumonia	plasma	21.8	12.3		4.8					
			sputum	0.08	0.92	N.D.	0.32	2.72		0.16	0.06	
2	66 M 47.5	Bronchopneumonia	plasma	11.3	7.34		1.89					
			sputum	N.D.	0.43	0.43	0.18	0.09	0.07	N.D.	N.D.	
8	71 M 40.0	Pneumonia	plasma	23.4	8.88		4.46					
			sputum	0.20	0.70	1.42	1.18	0.56	0.56	0.42	0.46	
35	71 M 62.0	Chronic bronchitis	plasma	14.2	6.72		2.79					
			sputum	1.31	1.56	1.12	1.20	0.49	0.37	0.30	0.27	
36	58 M 64.0	Bronchiectasis	plasma	17.3	6.20		2.40					
			sputum	0.29	0.48	0.29	0.18	0.06	0.06	0.06	N.D.	
38	60 M 38.0	Emphysema	plasma	25.4	11.7		5.74					
			sputum	N.D.	N.D.	0.48	0.28	N.D.	0.08	0.12	0.08	

* Time after d.i.v. injection of 300mg of biapenem

($\mu\text{g/ml}$)

2) 細菌学的効果: Table 6に菌種別細菌学的効果を示した。喀痰から *Streptococcus pneumoniae* 2株, *H. influenzae* 4株, *B. catarrhalis* 1株, *P. aeruginosa* 3株の計10株を分離した。本剤の投与にて9株が消失した。症例8において *H. influenzae* が本剤投与にも拘らず不変であったが臨床症状・炎症反応等は改善し、やや有効と判断された。なお、

症例3, 5, 8, 18, 23, 26, 35の分離菌のBIPMおよび他の抗生剤に対するMIC値をTable 7に示した。

3) 副作用: 本剤に起因すると考えられる副作用は一例も認められなかった。臨床検査成績の推移はTable 8に示した。症例9, 12, 23, 24, 34でGOT・GPTの上昇

が、症例27で好酸球増多・GPT上昇が認められた。いずれの異常変動も軽度であり、症例9, 23, 24, 34では本剤終了後速やかに改善した。症例12では本剤終了後9日目でさらにGOT・GPT上昇しているが、本剤終了後他剤(aspoxicillin)を投与しており、その影響も考えられる。症例27ではGPTは本剤終了後改善したが、好酸球は終了後10日目で540と上昇しており、本剤との関係は断定し得なかった。

III. 考 察

近年種々のカルバペネム系抗生剤が開発・実用化されているが、BIPMは腎デヒドロペプチダーゼIに安定であり、同系統薬剤中meropenemに次いで単剤での投与が

Table 4-1. Therapeutic effect of biapenem on respiratory tract infection

No.	Age(ys), Sex *B.W.(kg)	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease								
1	79 ♀ 34.5	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	normal flora	37.3	110	13.5	10200	good	—
		old pulmonary tuberculosis		**no bact.	36.7	70	2.5	4200		
2	66 ♂ 47.5	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	normal flora	37.5	27	12.3	8700	good	—
		old pulmonary tuberculosis		**no bact.	36.1	26	0.1	7600		
3	54 ♂ 72.0	bronchopneumonia	300mg × 2/day 11days (6600mg)	<i>H. influenzae</i> ††	37.8	66	9.6	16200	excellent	—
		bronchial asthma		normal flora	36.5	↓	0.5	8000		
4	66 ♂ 49.0	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 15days (9000mg)	normal flora	36.5	117	11.1	6200	good	—
		hypertension hyperlipidemia		normal flora	36.2	50	0.3	4800		
5	68 ♂ 45.0	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	<i>S.pneumonia</i> †† <i>H. influenzae</i>	37.1	46	10.0	6600	excellent	—
		pulmonary emphysema bronchial asthma		(—)	37.1	13	0.1	4500		
6	65 ♀ 48.0	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 14days (8100mg)	normal flora	37.6	120	23.1	6400	good	—
		hypertension		normal flora	36.7	95	0.3	3900		
7	65 ♂ 42.0	bronchopneumonia	300mg × 2/day × 15days (8700mg)	**no bact.	37.0	139	15.0	6100	good	—
		# DM, asthma cerebral infarction hypertension		**no bact.	36.8	↓	0.7	4800		
8	71 ♂ 40.0	pneumonia	300mg × 2/day × 10days (5700mg)	<i>H. influenzae</i> ††	37.3	124	31.5	14200	fair	—
		interstitial pneumonia chronic rheumatoid arthritis		<i>H. influenzae</i> ††	37.2	112	6.4	10700		
9	24 ♀ 47.5	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora	37.6	52	4.0	10400	good	GOT ↑ GPT ↑
		(—)		**no bact.	36.3	10	<0.2	8700		
10	22 ♀ 49.0	pneumonia	150mg × 2/day × 9days 300mg × 2/day × 6days (5850mg)	normal flora	37.2	23	4+	5300	good	—
		(—)		normal flora	36.9	6	—	7100		
11	59 ♂ 54.0	pneumonia	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	normal flora	39.2	131	6+	25100	good	—
		anemia hepatic impairment		normal flora	36.3	98	—	5300		
12	54 ♀ 43.0	pneumonia	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	normal flora	38.7	127	3+	18000	excellent	GOT ↑ GPT ↑
		anemia iron deficiency		normal flora	36.2	42	—	4400		
13	65 ♂ 55.0	pneumonia	450mg × 2/day × 15days (12600mg)	normal flora	37.4	70	2.7	3700	good	—
		anemia hepatic impairment		normal flora	36.3	21	0.0	2600		
14	79 ♂ 60.0	pneumonia	450mg × 2/day × 15days (12600mg)	normal flora	36.7	85	21.9	10100	good	—
		(—)		normal flora	36.0	15	0.1	6400		

*B.W.: body weight, **no bact.: no data on bacteriology was available. # DM: diabetes mellitus.

Table 4-2. Therapeutic effect of biapenem on respiratory tract infection

No.	Age(ys), Sex *B.W.(kg)	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease								
15	63 ♂ 52.0	pneumonia	300mg × 2/day × 8days 450mg × 2/day × 7days (11100mg)	normal flora ↓ normal flora	36.9 ↓ 36.0	101 ↓ 58	12.93 ↓ 1.01	13060 ↓ 7130	fair	—
		# DM								
16	20 ♀ 65.5	pneumonia	300mg × 2/day 14days (8400mg)	normal flora ↓ normal flora	37.2 ↓ 36.3	43 ↓ 50	10.76 ↓ 0.52	12060 ↓ 4790	good	—
		(—)								
17	68 ♀ 47.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora ↓ **no bact.	36.7 ↓ 36.5	126 ↓ 105	13.29 ↓ 0.21	7470 ↓ 5530	good	—
		(—)								
18	16 ♂ 74.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	<i>H. influenzae</i> ## ↓ normal flora	39.1 ↓ 36.3	43 ↓ 11	8.39 ↓ 0.71	12310 ↓ 4010	excellent	—
		(—)								
19	91 ♀ 33.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	**no bact. ↓ **no bact.	38.4 ↓ 36.9	38 ↓ 10	24.0 ↓ 0.7	21300 ↓ 5200	good	—
		(—)								
20	75 ♀ 38.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	<i>S.pneumoniae</i> ## ↓ normal flora	37.5 ↓ 37.0	28 ↓ 24	10.8 ↓ 2.4	12500 ↓ 10000	good	—
		chronic pulmonary emphysema								
21	53 ♂ 51.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.7	10 ↓ 13	2.4 ↓ <0.2	32500 ↓ 7700	good	—
		gastric cancer (post op.)								
22	63 ♂ 58.0	pneumonia	300mg × 2/day × 9days (5400mg)	normal flora ↓ **no bact.	38.5 ↓ 36.5	62 ↓ 36	21.2 ↓ <0.2	11500 ↓ 2900	excellent	—
		angina pectoris								
23	50 ♀ 63.0	pneumonia	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶ ↓ normal flora	38.6 ↓ 36.2	94 ↓ 62	2.8 ↓ 0.1	16200 ↓ 3100	good	GOT ↑ GPT ↑
		bronchiectasis								
24	73 ♂ 51.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora ↓ normal flora	37.9 ↓ 36.8	54 ↓ 45	14.6 ↓ 0.3	15600 ↓ 5300	excellent	GOT ↑ GPT ↑
		(—)								
25	53 ♂ 53.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora ↓ **no bact.	40.4 ↓ 36.3	102 ↓ 72	15.4 ↓ 0.3	6700 ↓ 4300	excellent	—
		alcoholic hepatitis								
26	34 ♂ 72.0	pneumonia, pleurisy	300mg × 2/day × 14days (8100mg)	<i>B. catarrhalis</i> ↓ (—)	36.1 ↓ 36.4	67 ↓ 16	19.3 ↓ 0.3	8600 ↓ 5700	good	—
		(—)								
27	52 ♂ 60.0	pneumonia	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora ↓ **no bact.	40.1 ↓ 35.8	73 ↓ 21	14.6 ↓ ↓	15600 ↓ 6600	excellent	Eosino. ↑ GPT ↑
		hypercholesterolemia								
28	79 ♂ 61.0	pneumonia	300mg × 2/day × 2days (1200mg)	normal flora ↓ **no bact.	38.7 ↓ 39.2	50 ↓ ↓	23.0 ↓ ↓	14200 ↓ ↓	unevaluable	—
		#DM interstitial pneumonia								
29	66 ♀ 64.0	mycoplasma pneumonia	300mg × 2/day 1.5days (900mg)	(—) ↓ ↓	40.3 ↓ 38.7	107 ↓ ↓	35.2 ↓ ↓	13200 ↓ ↓	unevaluable	—
		cholelithiasis hypertension								
30	62 ♂ 63.0	pneumonia	450mg × 2/day × 2.5days (2250mg)	normal flora ↓ normal flora	36.0 ↓ 36.8	112 ↓ 114	14.4 ↓ 6.4	9600 ↓ 8300	unevaluable	—
		thrombocytopenia hepatic impairment								

Table 4-3. Therapeutic effect of biapenem on respiratory tract infection

No.	Age(ys), Sex *B.W.(kg)	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease								
31	63 ♂ 51.0	lung abscess	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	normal flora	36.8	133	7.4	8400	excellent	—
		(—)		normal flora	36.7	33	0.1	4900		
32	49 ♂ 63.0	lung abscess, pleurisy	600mg × 2/day × 15days (16800mg)	normal flora	36.2	96	20.8	17500	excellent	—
		# DM		**no bact.	36.0	81	0.7	6700		
33	60 ♂ 45.0	lung abscess	600mg × 2/day × 5days (4800mg)	normal flora	37.2	119	25.8	10300	good	—
		old pulmonary tuberculosis, bullae		normal flora	36.8	120	8.0	7600		
34	47 ♂ 62.0	lung abscess	600mg × 2/day × 14days (16200mg)	normal flora	37.8	115	13.4	14400	excellent	GOT ↑ GPT ↑
		(—)		normal flora	36.4	26	0.1	5600		
35	71 ♂ 62.0	chronic bronchitis	300mg × 2/day × 9days (5400mg)	normal flora	37.3	65	7.3	16700	good	—
		bronchial asthma		**no bact.	36.5	40	0.3	7300		
36	58 ♂ 64.0	bronchiectasis + infection	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	<i>P. aeruginosa</i> #	36.9	27	8.2	10600	excellent	—
		bronchial asthma		(—)	36.6	17	0.1	7100		
37	52 ♂ 61.0	bronchiectasis + infection	600mg × 2/day × 10days (12000mg)	normal flora	37.0	55	8.2	10600	good	—
		(—)		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	36.0	25	0.3	4900		
38	60 ♂ 38.0	chronic pulmonary emphysema + infection	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	normal flora	37.6	21	8.0	9600	good	—
		chronic bronchitis		**no bact.	36.2	17	0.1	3900		

Table 5. Summary of clinical efficacy of biapenem on respiratory tract infection

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluabe
Total	38	12	21	2		3
Pneumonia	30	8	17	2		3
Lung abscess	4	3	1			
Chronic bronchitis	1		1			
Bronchiectasis	2	1	1			
Emphysema + infection	1		1			

Table 6. Bacteriological effect of biapenem

Microbial isolates	Number of strains	Bacteriological effect		
		Eliminated	Suppressed	Unchanged
Total	10	9		1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2		
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3		1
<i>Branhamalla catarrhalis</i>	1	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3		

Table 7. MIC of biapenem, imipenem, ceftazidime and piperacillin against clinical isolates

Species (No. of case)	Agents			
	biapenem	imipenem	ceftazidime	piperacillin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (case 5)	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Haemophilus influenzae</i> (case 3)	0.39	0.78	0.2	≤ 0.025
<i>Haemophilus influenzae</i> (case 5)	0.78	0.39	0.2	0.1
<i>Haemophilus influenzae</i> (case 8)	6.25	3.13	0.2	0.1
<i>Haemophilus influenzae</i> (case 18)	0.39	0.78	0.2	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (case 23)	0.2	0.78	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (case 35)	0.39	3.13	6.25	>100
<i>Branhamella catarrhalis</i> (case 26)	0.1	0.1	0.39	12.5

Table 8-1. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (ys.) Sex B.W.(kg)	Daily dose × duration (Total dose)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Plt. (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	79 ♀ 34.5	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	339	10.2	31.5	32.6	10200	1	21	13	*12.1	16.0	1.0
			372	11.3	35.3	46.3	4200	2	27	11	*11.1	15.0	0.7
2	66 ♂ 47.5	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	469	15.6	45.6	27.9	8700	1	31	21	*11.7	10.0	0.7
			437	14.7	42.7	25.2	7600	2	35	36	*10.4	10.0	0.6
3	54 ♂ 72.0	300mg × 2/day × 11days (6600mg)	497	13.8	42.8	37.2	16200	0	43	79	*17.0	14.2	0.8
			507	13.8	44.3	45.0	8000	6	14	13	*8.3	15.6	0.7
4	66 ♂ 49.0	300mg × 2/day × 15days (9000mg)	394	11.3	35.0	46.0	6200	1	46	24	*3.6	11.0	0.4
			416	11.9	36.3	41.7	4800	5	24	17	*4.7	11.6	0.5
5	68 ♂ 45.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	399	10.2	36.5	33.8	6600	0	22	19	*6.5	8.8	0.5
			384	10.0	35.2	34.2	4500	3	11	14	*6.3	8.2	0.5
6	65 ♀ 48.0	300mg × 2/day × 14days (8100mg)	430	11.7	35.8	21.0	6400	1	25	18	*10.0	11.8	0.6
			433	11.4	36.4	33.8	3900	4	20	10	*10.0	18.9	0.6
7	65 ♂ 42.0	300mg × 2/day × 15days (8700mg)	410	11.9	37.3	18.4	6100	1	23	15	*7.7	20.8	0.6
			353	10.1	31.7	28.6	4800	1	49	39	*7.7	28.5	0.5
8	71 ♂ 40.0	300mg × 2/day × 10days (5700mg)	401	10.4	33.9	23.8	14200	0	15	18	*11.7	19.0	0.8
			394	10.3	33.4	52.8	10700	1	14	10	*10.6	16.0	0.7
9	24 ♀ 47.5	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	445	13.7	39.3	25.8	10400	1	21	15	117	8.6	0.6
			435	13.1	38.4	33.8	8700	1	41	57	140	10.0	0.5

*KA/l

Table 8-2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (ys.) Sex B.W.(kg)	Daily dose × duration (Total dose)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
10	22 ♀ 49.0	150mg × 2/day × 9days	449	13.2	40.0	21.6	5300	0	16	6	—	12.2	0.6
		300mg × 2/day × 6days (5850mg)	426	12.3	38.0	29.1	7100	3	15	9	—	16.6	0.6
11	59 ♂ 54.0	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	350	12.0	36.0	45.1	25100	0	53	39	*13.4	28.0	1.1
			332	11.0	34.0	56.4	5300	0	22	14	*9.2	14.6	0.6
12	54 ♀ 43.0	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	385	11.9	35.0	30.9	18000	0	23	12	*10.5	15.8	0.4
			388	12.0	36.0	52.0	4400	0	63	51	*12.9	13.3	0.5
13	65 ♂ 55.0	450mg × 2/day 15days (12600mg)	358	12.5	36.0	12.0	3700	3	40	41	—	12.8	0.8
			363	12.5	37.0	11.1	2600	3	60	56	—	16.7	0.8
14	79 ♂ 60.0	450mg × 2/day × 15days (12600mg)	451	14.6	42.0	20.9	10100	0	35	31	*8.9	16.1	0.8
			438	13.7	42.0	20.9	6400	2	17	12	*7.0	18.3	0.7
15	63 ♂ 52.0	300mg × 2/day × 8days	431	13.3	39.5	37.8	13060	0.5	12	10	135	14.2	0.83
		450mg × 2/day × 7days (11100mg)	445	13.9	43.9	31.6	7130	2.9	32	32	169	17.7	0.91
16	20 ♀ 65.5	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	399	12.0	38.5	25.0	12060	2.0	11	10	76	12.9	0.95
			442	13.0	42.5	31.4	4790	7.7	18	15	89	12.3	0.72
17	68 ♀ 47.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	369	12.1	38.7	25.9	7470	0.5	35	37	96	9.4	0.56
			415	12.6	42.7	40.4	5530	1.1	27	23	100	12.7	0.66
18	16 ♂ 74.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	474	13.9	42.4	14.8	12310	0.6	11	6	112	13.1	0.97
			500	15.0	43.6	27.4	4010	5.1	13	11	134	17.8	0.84
19	91 ♀ 33.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	494	14.4	44.4	25.1	21300	0	18	10	270	26.7	0.7
			457	13.5	40.7	32.5	5200	3	32	13	303	16.4	0.4
20	75 ♀ 38.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	446	13.6	40.9	33.2	12500	0	21	21	297	7.9	0.4
			475	14.2	42.4	23.3	10000	0	26	23	276	10.3	0.4
21	53 ♂ 51.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	446	13.5	40.5	29.2	32500	0	23	21	211	7.9	0.6
			451	13.4	40.7	36.9	7700	4	31	26	200	14.3	0.7
22	63 ♂ 58.0	300mg × 2/day × 9days (5400mg)	415	13.0	39.3	19.8	11500	0	84	91	200	24.2	1.2
			400	12.3	37.2	35.6	2900	3	20	32	167	17.4	0.8
23	50 ♀ 63.0	300mg × 2/day × 15days (8400mg)	399	10.3	32.3	56.6	16200	0.5	17	17	202	20.9	0.7
			386	9.4	30.5	43.2	3100	8	49	65	221	25.0	0.6
24	73 ♂ 51.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	463	12.8	39.9	17.3	15600	0	26	21	*4.6	20.5	0.9
			476	13.3	42.1	38.6	5300	5	102	194	*7.0	23.0	0.6
25	53 ♂ 53.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	482	15.1	45.1	16.3	6700	0	106	137	*12.4	10.1	0.7
			471	14.8	45.5	29.6	4300	0	108	200	*8.8	18.0	0.6
26	34 ♂ 72.0	300mg × 2/day × 14days (8100mg)	519	14.0	44.0	15.8	8600	5	39	71	*10.1	12.6	0.6
			539	14.6	46.5	25.4	5700	5	18	34	*7.0	10.7	0.6

Table 8-3. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (ys.) Sex B.W.(kg)	Daily dose × duration (Total dose)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
27	52 ♂ 60.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	520	14.4	44.9	19.0	15600	0	41	30	245	15.7	1.0
			473	13.5	40.8	28.8	6600	7	36	72	259	16.0	0.7
28	79 ♂ 61.0	300mg × 2/day × 2days (1200mg)	504	15.5	46.9	17.1	14200	0	44	21	232	27.0	1.9
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29	66 ♀ 64.0	300mg × 2/day × 1.5days (900mg)	440	12.6	36.3	48.1	13200	1	28	23	374	15.2	0.8
			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	62 ♂ 63.0	450mg × 2/day × 2.5days (2250mg)	450	13.8	41.0	5.5	9600	4	50	50	*14.0	20.0	0.1
			441	13.3	40.0	0.4	8300	—	—	—	—	—	—
31	63 ♂ 51.0	300mg × 2/day × 14days (8400mg)	382	12.6	38.6	52.0	8400	0	43	56	*6.0	19.8	0.5
			419	13.5	42.5	25.7	4900	2	42	70	*5.8	15.9	0.5
32	49 ♂ 63.0	600mg × 2/day × 15days (16800mg)	441	14.9	40.6	36.3	17500	0.5	8	11	231	14.9	0.6
			423	13.8	39.3	39.9	6700	2.5	28	43	209	10.7	0.7
33	60 ♂ 45.0	600mg × 2/day × 5days (4800mg)	427	13.7	39.0	—	10300	0	111	67	405	25.5	0.8
			391	12.2	35.2	—	7600	4	97	115	340	9.4	0.5
34	47 ♂ 62.0	600mg × 2/day × 14days (16200mg)	391	12.7	36.0	34.8	14400	1.0	26	32	208	13.6	0.5
			411	13.6	39.0	27.1	5600	2.5	47	67	174	12.8	0.5
35	71 ♂ 62.0	300mg × 2/day × 9days (5400mg)	412	13.7	38.7	31.0	16700	0	8	11	*8.2	12.0	1.1
			356	11.4	32.5	32.8	7300	4	8	8	*7.7	8.0	1.1
36	58 ♂ 64.0	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	418	13.6	39.1	19.1	10600	0	17	37	*6.2	14.0	0.9
			415	13.4	38.4	23.0	7100	1	30	51	*6.2	8.0	0.8
37	52 ♂ 61.0	600mg × 2/day × 10days (12000mg)	456	14.4	41.8	24.3	10600	0	13	7	233	14.9	0.6
			437	13.8	40.0	22.8	4900	3	17	10	262	14.0	0.7
38	60 ♂ 38.0	300mg × 2/day × 7days (4200mg)	365	11.7	35.2	19.8	9600	2	20	9	*8.3	17.0	0.8
			387	12.5	37.4	17.6	3900	1	16	7	*8.8	18.0	0.9

可能となった。しかも、BIPMは他のカルバペネム系抗生剤と同様にβ-lactamaseに極めて安定で、幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を有することから、優れた臨床効果が期待されている¹⁻³⁾。

今回の我々の *in vitro* 抗菌力の検討でも *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. catarrhalis* および *E. cloacae* に対しては BIPM が比較薬剤中最も優れた抗菌力を示し、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* については CAZ よりやや劣るものの、IPM と同等で優れた抗菌力であった。*S. aureus* のうち MSSA に対しては BIPM は IPM とほぼ同等の優れた抗菌力であり、MRSA に対しては BIPM は IPM よりやや劣るものの、CAZ よりは約4段階優れた抗菌力を示した。以上のように本剤は起因菌がグラム陽性菌からグラム陰性菌まで多様な分布を示す呼吸器感染

症に有用であることが示唆された。

肺組織内濃度については今回の検討ではばらつきの多いものとなった。これは BIPM が生体試料中で容易に分解を受けやすいため、迅速な処理を心掛けたにも拘らず一部の検体で薬剤の分解が進行してしまったことが推測される。以上にも拘らず9例の対血漿移行比を平均すると18%であり、充分な肺組織移行と思われた。さらに喀痰内移行についても血漿内濃度との比較で最大移行比1.89~12.48%と良好な移行比と考えられた。以上のような体内動態は、本剤の呼吸器感染症における適応の可能性を示すものと思われた。

臨床的検討では呼吸器感染症38例において有効率94%と優れた成績であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常として6例でトランスアミナーゼの上昇、1

例で好酸球増多が認められたが、いずれも軽度で重篤な症状をきたしたものは無く、本剤の安全性が示された。

以上のように BIPM はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有し、肺組織および喀痰内への移行も良好でかつ安全性も高く、呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤と考えられる。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S:

In vitro Activity of LJC10,627, a New Carbapenem Antibiotic with High Stability to Dehydropeptidase - I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34: 994~1000, 1990

- 2) Yoshida M, Mitsuhashi S: In Vitro Antibacterial Activity and Beta - Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbial. Infect Dis.* 9: 625~629, 1990
- 3) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizaki K, Saito I and Kuwao S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:

In vitro antimicrobial activity of biapenem and its therapeutic efficacy
in the treatment of respiratory infections

Yoshihiro Honda, Junichi Saito and Yushi Nakai

Department of Respiratory Diseases,
Sendai Kosei Cancer and Chest Diseases Hospital
4-12 Hirosemachi, Aoba-ku, Sendai, 980, Japan

Akira Watanabe, Satoshi Shoji, Hiroshi Takahashi, Hiroaki Kikuchi
Toshihiro Nukiwa and Masakichi Motomiya #

Department of Respiratory Medicine, The Research Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University

Department of Medicine, Sendai Teishin Hospital

Tsuneo Sayama and Kiyoshi Konno

Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Masahumi Masuda and Kenichi Takeuchi

Department of Respiratory Diseases, Iwate Central Prefectural Hospital

Mitsunobu Honma

Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal Hospital

Kousaku Nagai

Department of Medicine, Furukawa Municipal Hospital

Kazunao Niizuma

Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

Yoshiyuki Anzai

Department of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital

Biapenem (BIPM), a newly developed carbapenem antibiotic agent, was evaluated by *in vitro* tests and by *in vivo* trials. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BIPM, imipenem (IPM) and ceftazidime (CAZ) against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* were determined by the micro-broth dilution method. BIPM showed the strongest antimicrobial activity against *P. aeruginosa*, *B. catarrhalis* and *E. cloacae*. The MIC values of BIPM against MRSA, MSSA and gram-negative bacteria were equal to those of IPM.

Penetration of BIPM into the lung tissue was studied in nine patients who had undergone chest surgery. The lung tissue levels of BIPM after intravenous administration of 0.3g ranged from 0.08 to 3.32 $\mu\text{g/g}$ and the lung/plasma concentration ratio ranged from 0.92 to 40.2% (mean 18.0%).

BIPM concentration in plasma and sputum was studied in six patients with respiratory infections. The peak plasma concentration which ranged from 11.3 to 25.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was observed immediately after infusion. The peak sputum concentration ranged from 0.43 to 2.72 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 to 4 hours after infusion. The sputum/plasma concentration ratio of 1.89 ~ 12.48% (mean 6.3%) suggested that BIPM penetrated rapidly into the lung.

A daily dose of 0.3 ~ 1.2g of BIPM was given intravenously for 1.5 ~ 15 days to a total of 38 patients: 30 with pneumonia, 4 with pulmonary abscess, 2 with bronchiectasis, 1 with chronic bronchitis, 1 with infection supervening on pulmonary emphysema. Clinical effects were excellent in 12, good in 21, fair in 2 cases. No side effect was observed.

From the above results, we conclude that BIPM is one of the most useful carbapenem agents for parenteral use as a first choice in the treatment of respiratory tract infections.