

## Biapenemの基礎的および臨床的検討

石井昌俊・大石 明・中村守男・金子光太郎・坂内通宏・瀬口秀孝・青崎 登・勝 正孝  
国立霞ヶ浦病院内科\*

Biapenem(BIPM)の各種臨床分離株に対するMICの測定と臨床例における有効性、安全性について検討した。

各種臨床分離株14菌種360株を用いて、本剤とカルバペネム系抗菌剤(imipenem, panipenem, meropenem)およびcefpiromeとの抗菌力を比較検討した結果、本剤は*E. faecalis*を除く菌種に対して、他のカルバペネム系抗菌剤とほぼ同等の成績を示した。

臨床検討では、肺炎5例、慢性気管支炎2例、急性気管支炎1例、膀胱炎および急性胆嚢炎の各1例、計10例に本剤を1日600mg分2で7~15日間投与し、著効4例、有効3例、やや有効1例、無効2例であった。副作用ならびに明らかな臨床検査値の異常は認めず、本剤は有用であり、かつ安全な抗菌剤であることが確認された。

**Key words:** Biapenem, 臨床分離菌感受性, 内科感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成・開発された新規カルバペネム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に及ぶ広域な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対して強い抗菌力を示す<sup>1-4)</sup>。また、ヒトを含む動物由来の酵素デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に極めて安定で<sup>5,6)</sup>、従来のカルバペネム系抗菌剤が併用したDHP-I阻害剤などは必要とせず単剤にて投与できる特長をもつほか、既存のカルバペネム系抗菌剤で問題となった痙攣などの中枢神経系に対する作用もほとんど示さない<sup>7,8)</sup>。

今回、我々は本剤の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

## 1. 方 法

### 1. 抗菌力

#### 1) 測定菌株および測定方法

methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidim-resistant (MIC 25 µg/ml以上; CAZ') *P. aeruginosa*, gentamicin-resistant (MIC 25 µg/ml以上; GM') *P. aeruginosa*, imipenem-resistant (MIC 25 µg/ml以上; IPM') *P. aeruginosa*は当院における臨床分離

保存株(1986~1989)を各20株を用い、栄研化学株式会社戸田研究所感受性検査部にて、BIPMおよび対照薬(imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), cefpirome (CPR))について、日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>による微量液体稀釈法に従って感受性測定を行った。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象

平成3年11月から平成4年2月までに当院内科を受診し、同意の得られた肺炎5例、慢性気管支炎2例、急性気管支炎(膀胱炎を合併)、膀胱炎および胆嚢炎のそれぞれ各1例、計10例の入院患者を対象とした。性別は男性6例、女性4例で、年齢は38~86歳(平均68.1歳)であった。

### 2) 方法

本剤の用法、用量は1回300mgを1日2回点滴静脈内投与した。投与期間は7~15日間であった。

### 3) 効果判定基準

臨床症状、喀痰性状、喀痰量、咽頭痛、熱の推移、X線所見、起炎菌の消長、検査値(白血球数、赤沈およびCRP)の推移を総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」に判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状などに留意するとともに、一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数など)、肝機能(GOT, GPT, ALPなど)、腎機能(BUN,

\* 〒300 茨城県土浦市下高津2-7-4

S-Crなど), 尿検査などの諸検査を本剤投与前・後に実施した。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

グラム陽性菌, グラム陰性菌に対するBIPMのMIC range, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を対照薬と共にTable 1-1および1-2に示した。

MSSAでは本剤はMIC<sub>50</sub>が0.2 μg/ml, MIC<sub>90</sub>が0.39 μg/mlでありIPM, PAMPに次いでMEPMと同様な成績を示した。

MRSAでは, 本剤を含むカルバペネム系抗菌剤はMIC<sub>50</sub>が3.13~6.25 μg/ml, MIC<sub>90</sub>が25~50 μg/mlとほぼ同等な成績を示し, CPRでは感受性を示さなかった。

*S. epidermidis*では本剤のMIC<sub>50</sub>は1.56 μg/ml, MIC<sub>90</sub>で50 μg/mlであり, IPMおよびPAMPに次いだ成績であったが, いずれの薬剤も幅広いMIC分布を示した。

*S. pneumoniae*ではいずれの薬剤もMIC<sub>50</sub>で≤0.125 μg/mlと非常に強い活性を有していた。

*E. faecalis*に対しては他のカルバペネム系抗菌剤と比較すると, 本剤は1~2管劣る成績であった。

*H. influenzae*ではMEPM, CPRともにMIC<sub>50</sub>で0.1 μg/ml, MIC<sub>90</sub>で0.2 μg/mlと良好な成績を示したが, BIPMを含むその他薬剤では3~4管劣る成績であった。

*M(B). catarrhalis*では本剤はMIC<sub>50</sub>が0.2 μg/ml, MIC<sub>90</sub>が0.39 μg/mlであり, MEPM, PAMPに次いでIPMと同様の成績を示した。

*E. coli*に対しては本剤はMEPM, CPRに劣るものの, MIC<sub>50</sub>でIPM, PAMPより2管優れていた。

*K. pneumoniae*では, 本剤はIPMと同様の成績を示したが, MEPM, CPR, PAMPに比べ1~4管劣っていた。

*E. cloacae*に対しては本剤のMIC<sub>50</sub>は0.2 μg/ml, MIC<sub>90</sub>は0.78 μg/mlであり, MEPM, CPRに次いだ成績であった。

*P. mirabilis*に対しては, 本剤はMEPMおよびCPRに次いだ成績であり, IPM, PAMPと同等な成績を示した。

*S. marcescens*に対して本剤はIPM, MEPMと同様に良好な成績を示したが, 幅広いMIC分布を示した。

*C. freundii*に対して本剤はMEPMに次いで優れた成績を示した。

*A. calcoaceticus*では, 本剤のMIC<sub>50</sub>は0.2 μg/ml, MIC<sub>90</sub>が0.78 μg/mlと最も優れた成績を示した。

*P. aeruginosa*に対しては, MIC<sub>50</sub>で比較するとIPM, MEPMとほぼ同等の良好な成績を示し, MIC<sub>90</sub>では本剤はIPM, MEPMに比べ1~2管優れていた。

CAZ<sup>r</sup> *P. aeruginosa*に対しては, 本剤のMIC<sub>50</sub>は1.56 μg/ml, MIC<sub>90</sub>は25 μg/mlであり, IPM, MEPMとほぼ同

等の優れた成績を示した。

GM<sup>r</sup> *P. aeruginosa*では本剤はMEPM, IPMとほぼ同等の良好な成績を示した。

IPM<sup>r</sup> *P. aeruginosa*ではMEPMに次いだ成績であったが, IPMとほぼ同等の成績であった。

### 2. 臨床的検討

症例の一覧表をTable 2に示した。

症例の内訳は肺炎5例, 慢性気管支炎2例, 急性気管支炎(膀胱炎を合併), 膀胱炎および胆嚢炎のそれぞれ各1例の計10例であった。また, 感染症の重症度は全例が中等症であった。

臨床効果は10例中, 著効4例, 有効3例, やや有効1例, 無効2例であった。

症例1~5は肺炎の症例である。症例1は咳嗽, 喀痰の改善, 解熱, 白血球数の正常化およびCRPの改善を認め, また, 喀痰より分離された*H. influenzae*も消失したため著効とした。症例2は咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音の消失, 解熱およびCRPの正常化を認めたため著効とした。症例3は喀痰の改善, 白血球数およびCRPの正常化, 胸痛および胸部ラ音の消失を認めたため著効とした。症例4は咳嗽, 喀痰の消失, 解熱, 白血球数の改善を認めたが, 赤沈は60mm/hrから32mm/hr, CRPは12.48 mg/dlから0.65mg/dlへと減少したものの正常化しなかったため有効とした。症例5は投与前に分離された*E. faecalis*およびMRSAは消失したものの, CRP値の改善をわずかに認めたのみであり, 発熱を再発し, 咳嗽, 喀痰量および呼吸状態も改善しなかったため無効とした。

症例6~8は急性または慢性気管支炎の症例である。症例6は咳嗽, 喀痰および胸部ラ音の消失, 解熱, CRPおよび白血球数ともに著明に改善したため著効とした。症例7は咳嗽の消失, 喀痰および胸部ラ音の改善, また, CRPの改善を認めたが, 呼吸困難は改善せず, 赤沈値も71mm/hrから61mm/hrとやや減少したのみであったため有効と判定した。症例8は膀胱炎を合併した症例であり, 咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音の消失並びに白血球数の減少を認め, 喀痰より分離された*S. aureus*, 尿より分離された*S. aureus*および*Alcaligenes* sp.は消失した。しかしながら, 発熱を繰り返しており, 赤沈値65mm/hrから60mm/hr, CRPは9.48mg/dlから1.24mg/dlへとやや不十分な成績であったことよりやや有効と判定した。

症例9は膀胱炎の症例である。本症例では白血球数の改善を認め, 尿より分離された*P. aeruginosa*は消失したことより有効と判定した。

症例10は急性胆嚢炎の症例である。CRPならびに発熱に対し改善は認められず, 細菌学的にも効果はなかった。投与開始5日目に再発を起こすなど症状の改善は

Table 1 - 1. Antibacterial activity of biapenem against various clinical isolates

Organism	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
MSSA (20)	BIPM	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	IPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	PAPM	0.05 ~ 0.2	0.1	0.1
	MEPM	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	CPR	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	DMPPC	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
MRSA (20)	BIPM	0.78 ~ 50	6.25	25
	IPM	0.2 ~ 50	3.13	25
	PAPM	0.39 ~ 50	6.25	50
	MEPM	3.13 ~ 25	6.25	25
	CPR	3.13 ~ 50	50	>100
	DMPPC	12.5 ~ >100	50	>100
<i>S. epidermidis</i> (20)	BIPM	0.05 ~ 100	1.56	50
	IPM	$\leq$ 0.025 ~ 100	0.39	50
	PAPM	0.05 ~ 100	0.78	50
	MEPM	0.05 ~ 50	1.56	25
	CPR	0.2 ~ 25	3.13	12.5
	<i>S. pneumoniae</i> (20)	BIPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.2	$\leq$ 0.025
IPM		$\leq$ 0.025 ~ 0.2	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
PAPM		0.05 ~ 0.1	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
MEPM		0.78 ~ 0.2	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
CPR		$\leq$ 0.025 ~ 0.2	$\leq$ 0.025	0.05
<i>E. faecalis</i> (20)		BIPM	1.56 ~ 25	6.25
	IPM	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	PAPM	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	MEPM	3.13	3.13	3.13
	CPR	3.13 ~ >100	25	50
	<i>H. influenzae</i> (20)	BIPM	0.2 ~ 6.25	1.56
IPM		0.39 ~ 25	3.13	3.13
PAPM		0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
MEPM		0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
CPR		0.05 ~ 1.56	0.1	0.2
<i>M(B). catarrhalis</i> (20)		BIPM	0.1 ~ 0.39	0.2
	IPM	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	PAPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.2	0.2	0.2
	MEPM	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
	CPR	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
	<i>E. coli</i> (20)	BIPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.39	0.05
IPM		0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
PAPM		0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
MEPM		$\leq$ 0.025 ~ 0.05	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
CPR		$\leq$ 0.025 ~ 0.39	$\leq$ 0.025	0.1
<i>K. pneumoniae</i> (20)		BIPM	0.1 ~ 3.13	0.39
	IPM	0.1 ~ 3.13	0.39	0.78
	PAPM	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	MEPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.1	$\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025
	CPR	$\leq$ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.1

BIPM:biapenem, IPM:imipenem, PAPM:panipenem, MEPM:meropenem,  
CPR:cefpirom, DMPPC:methicillin

Table 1-2. Antibacterial activity of biapenem against various clinical isolates

Organism	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>E. cloacae</i> (20)	BIPM	0.05 ~ 0.78	0.2	0.78
	IPM	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
	PAPM	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	MEPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.39
	CPR	$\leq$ 0.025 ~ 25	0.1	12.5
<i>P. mirabilis</i> (20)	BIPM	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	IPM	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	PAPM	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	MEPM	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1
	CPR	$\leq$ 0.025 ~ 1.56	0.1	0.1
<i>S. marcescens</i> (20)	BIPM	0.1 ~ 50	1.56	25
	IPM	0.2 ~ 12.5	1.56	12.5
	PAPM	0.2 ~ 25	6.25	25
	MEPM	$\leq$ 0.025 ~ 50	1.56	25
	CPR	$\leq$ 0.025 ~ >100	6.25	>100
<i>C. freundii</i> (20)	BIPM	0.05 ~ 0.78	0.1	0.39
	IPM	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	PAPM	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	MEPM	$\leq$ 0.025 ~ 0.05	$\leq$ 0.025	0.05
	CPR	$\leq$ 0.025 ~ 3.13	0.78	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> (20)	BIPM	0.1 ~ 3.13	0.2	0.78
	IPM	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	PAPM	0.1 ~ 1.56	0.78	1.56
	MEPM	0.2 ~ 1.56	0.39	1.56
	CPR	0.78 ~ >100	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i> (20)	BIPM	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
	IPM	1.56 ~ 25	1.56	12.5
	PAPM	6.25 ~ 25	12.5	25
	MEPM	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25
	CPR	3.13 ~ 100	25	100
ceftazidime resistant <i>P. aeruginosa</i> (20)	BIPM	0.78 ~ 50	1.56	25
	IPM	1.56 ~ 50	3.13	25
	PAPM	6.25 ~ 50	12.5	50
	MEPM	0.39 ~ 25	3.13	12.5
	CPR	25 ~ >100	50	>100
	CAZ	25 ~ 100	50	100
gentamicin resistant <i>P. aeruginosa</i> (20)	BIPM	1.56 ~ 12.5	3.13	3.13
	IPM	1.56 ~ 25	3.13	6.25
	PAPM	6.25 ~ 50	12.5	50
	MEPM	0.2 ~ 6.25	1.56	6.25
	CPR	6.25 ~ >100	25	>100
	GM	25 ~ >100	100	>100
imipenem resistant <i>P. aeruginosa</i> (20)	BIPM	3.13 ~ 50	12.5	50
	IPM	6.25 ~ 50	12.5	50
	PAPM	12.5 ~ 100	25	100
	MEPM	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5
	CPR	3.13 ~ 50	25	>100

Table 2. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age • Sex • BW	Diagnosis (Severity)		Isolated* organism (MIC)	Ineffective preceding therapy	Treatment			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	sputum*			cough†	Evaluation		Adverse reactions
		Underlying disease & Complicaton				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)					property	volume	bacteriological efficacy		clinical efficacy		
1	77 • M • 45.0	pneumonia (Moderate)	<i>H. influenzae</i> (0.39)	—	300 × 2	14	8.1	38.2	45	4.94	10200	P	++	++	eradicated	excellent	—		
		old pulmonary tuberculosis	NF					36.6	32	0.84	5300	M	+	+					
2	58 • M • 64.0	pneumonia (Moderate)	NF	—	300 × 2	10	6.0	37.5	35	5.64	5300	PM	+	+	unknown	excellent	—		
		diabetes mellitus chronic hepatitis	NF					35.5	21	0.33	4600	—	—	—					
3	38 • M • 65.0	pneumonia (Moderate)	NF	—	300 × 2	14	8.4	36.1	31	9.77	12500	PM	+	+	unknown	excellent	—		
		—	NF					35.7	10	0.38	5100	M	+	+					
4	65 • F • 39.8	pneumonia (Moderate)	NF	cefixime 300mg/d × 1 day	300 × 2	14	8.4	37.7	60	12.48	10900	P	++	+	unknown	good	—		
		—	ND					36.1	32	0.65	4000	—	—	—					
5	67 • M • 47.5	pneumonia (Moderate)	<i>E. faecalis</i> (25) MRSA (50)	—	300 × 2	8	4.8	39.0	164	20.77	5300	P	++	+	eradicated	poor	—		
		chronic bronchitis	NF					36.1	153	15.09	6300	P	++	+					
6	86 • M • 47.0	bronchitis (Moderate)	NF	—	300 × 2	15	8.7	37.5	49	11.94	8700	PM	+	+	unknown	excellent	—		
		pulmonary emphysema	NF					36.2		0.62	4500	—	—	—					
7	68 • F • 49.0	bronchitis (Moderate)	NF	—	300 × 2	14	8.1	37.0	71	8.68	8400	P	++	++	unknown	good	—		
		—	NF					37.0	61	0.55	7000	M	+	—					
8	80 • F • —	bronchitis, cystitis (Moderate)	<i>S. aureus</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	—	300 × 2	12	7.2	37.4	65	9.48	10000	P	+	+	eradicated	fair	—		
		neurogenic bladder multiple cerebral infarction	NF					36.2	60	1.24	5000	—	—	—					
9	85 • F • —	cystitis (Moderate)	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	cefmetazole 4g/d × 6 day	300 × 2	14	8.4	38.2	93	2.25	8900				eradicated	good	—		
		cerebral infarction	—					37.6	54	3.86	6600								
10	57 • M • 51.0	acute cholecystitis (Moderate)	<i>P. agglomerans</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. aureus</i>	—	300 × 2	7	3.9	38.2	30	3.62	6100				partially eradicated	poor	—		
		—	<i>E. aerogenes</i> (0.39) <i>E. faecalis</i> (12.5) <i>Peptostrepto-</i> <i>coccus</i> sp. <i>candida</i> sp.					36.6	35	4.86	4800								

\* : Before therapy / After therapy    NF : normal flora    ND : not done

認められなかったため無効と判定した。

### 3. 副作用

今回我々が検討した10例において、自・他覚的な副作用は認められなかった。

臨床検査 (Table 3) において、投与終了時に異常値 (当院の正常域から少しでもはずれた値は異常値と表現) を示した症例は10例中3例に認められた。このうち症例2では投与前の GOT 41 IU/l と GPT 42 IU/l が投与後それぞれ 71 IU/l, 91 IU/l と上昇していた。本患者では慢性肝炎を基礎疾患に有し、以前より GOT, GPT 値は高値を示していたことから本剤との因果関係はないものと判断した。症例5では Hb 値が投与前 9.0g/dl から投与後 6.3g/dl と低下しているが、これは投与前より低栄養や消化管出血等により徐々に低 K 血症や貧血を呈していたことから因果関係はないものと思われた。症例10では投与後の GOT, GPT, ALP がそれぞれ 138 IU/l, 126 IU/l, 747

IU/l と高値を示したが、これは明らかに原疾患 (急性胆嚢炎) によるものであることから因果関係は否定された。

以上より、本剤の投与により新たに出現したと考えられる異常値はなかったことが確認された。

### III. 考 察

カルバペネム系抗菌剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで幅広い抗菌スペクトルを有し、また強い抗菌力、さらには  $\beta$ -lactamase に極めて安定であることから IPM が開発されて以来、種々の化合物が臨床検討に供されている。開発当初、本系統の薬剤は、ヒトを含む動物由来の酵素 DHP-1 に対して分解を受けるなど様々な欠点を有していた。BIPM はヒトおよび各種動物由来の DHP-1 に極めて安定で<sup>5,6)</sup>、DHP-1 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて投与可能な薬剤として開発された。また、既存のカルバペネム系抗菌剤で問題となった痙攣などの中枢神経系に対す

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	432	13.5	43.2	10200	0.3	20.6	17	7	132	25	0.7
	A	416	13.1	41.4	5300	0.9	25.9	33	19	139	27	0.7
2	B	469	16.0	45.1	5300	3	—	41	42	—	12	1.0
	A	280	16.4	46.1	4600	2	—	71	91	184	17	0.8
3	B	489	15.6	45.0	12500	0	20.7	20	29	103	14	0.9
	A	486	16.7	44.0	4600	2.7	—	29	47	104	14	0.9
4	B	409	12.0	38.4	10900	0.5	21.0	19	7	158	18	0.5
	A	452	14.0	41.2	4000	1.8	24.0	31	22	193	13	0.5
5	B	339	9.0	28.7	5300	0	33.1	66	24	148	10	1.1
	A	223	6.3	18.3	6300	0.7	20.2	41	17	161	9	0.9
6	B	436	13.4	39.8	8700	1.1	24.4	8	3	162	26	1.1
	A	422	12.5	38.2	4500	0.9	30.5	15	5	148	24	1.2
7	B	384	10.7	32.7	8900	0.8	36.5	15	10	149	7	0.6
	A	395	10.5	33.6	7000	0.9	43.8	14	9	142	10	0.6
8	B	349	10.6	31.7	10000	0.6	20.4	39	26	262	9	0.8
	A	388	12.1	35.9	5000	1.3	20.2	22	8	260	12	0.6
9	B	425	12.1	37.3	8900	0.7	32.2	40	39	251	20	0.5
	A	425	12.5	37.1	6600	1.1	24.3	28	15	194	14	0.4
10	B	380	12.0	34.9	6100	0.3	13.1	286	146	373	10	0.7
	A	373	11.6	33.8	4800	2.1	—	138	126	747	6	0.7

B: before A: after

る作用もほとんど示さない<sup>7,8)</sup>。一方、抗菌活性は他のカルバペネム剤と同様に幅広いスペクトルと強い抗菌作用を有し<sup>1-4)</sup>、特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力と *in vivo* の抗菌活性に優れていることも特徴とされる<sup>3)</sup>。

我々の臨床分離保存株に対する抗菌力測定の結果からみると、BIPMは *E. faecalis* を除くグラム陽性菌に対して他のカルバペネム剤とほぼ同等の成績を示し、グラム陰性菌に対してはカルバペネム剤の中でもMEPMが若干強い感を受けるが、本剤の抗菌力において、他の薬剤と同様に遜色のない結果であるといえる。

今回の臨床例の検討結果において、症例1 (*H. influenzae*)、症例8 (*S. aureus*, *Alcaligenes* sp.) ではいずれも除菌され、ことに症例5では *E. faecalis* およびMRSAが、症例9においては *P. aeruginosa* が除菌された点は注目される。また、今回検討した10例中7例が著効か有効であり、そのうちでも著効と判定された症例は4例であることから本剤の抗菌力を反映した結果と推察される。

本剤が無効であった2例のうち、症例5の肺炎例は67才の男性で、投与以前より低栄養状態であり、消化管出血等により低K血症(投与前K値3.3mEq/l)や貧血(投与前赤血球数  $339 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、Hb値9.0g/dl)を呈していた。また、基礎疾患に慢性気管支炎を有し、本剤投与1ヵ月前より全身倦怠感、呼吸困難にて入院。入院後、レスピレーター装着を行い、一時軽快した。その後、再び呼吸不全の増悪を認め本剤の投与を開始した結果、*E. faecalis*、MRSAは消失したものの臨床的には効果はみられなかった。本剤投与後にceftazidime、arbakacinおよびfosfomycinの投与を行ったが効果は不十分であった症例である。症例10の急性胆嚢炎例は、57才の男性、基礎疾患・合併症はなく、前投薬もなかった。投与約3週間前に全身倦怠感、めまい、肝障害を呈し入院となる。投与前に発熱および右季肋部痛が出現したため急性胆嚢炎と診断し、本剤の投与を開始した。胆汁より *P. agglomerans*、*E. aerogenes*、*S. aureus* が分離された。本剤投与により *P. agglomerans*、*S. aureus* は消失するも、交代菌として *E. faecalis*、*Peptostreptococcus* sp. が分離された。本症例は投与中に再発が認められ無効と判定された。

一般的にMRSAや *Enterococcus* 属は各種抗菌剤に対して高度耐性を示すことが知られており、化学療法を行っても奏効しない場合や交代菌として分離されることが多い。一方、本剤の一般臨床試験<sup>10)</sup>における分離菌別臨床効果をみると、それぞれ有効以上でMRSAが73.9%、*E. faecalis* が64.7%と報告されていることを考えると、我々が経験した無効例において投与量の増加あ

るいは投与回数を増やしての検討は価値があったかもしれない。

安全性について、これまで本邦で使用された結果から副作用発現率は2.2%、臨床検査値の異常発現率は10.7%と報告されており<sup>10)</sup>、他剤と比較しても非常に低率である。我々が今回検討した症例において60才以上の症例が7例を占めていたにもかかわらず、副作用および臨床検査値異常は認められなかった点は特記すべきであり、このことから本剤は概ね安全な薬剤であることが示されたものと考えられる。

今後、ますますその有用性が確立されていくものと思われ期待される薬剤である。

#### 文 献

- 1) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 625~629, 1990
- 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 Agents Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 3) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 203~207, 1991
- 4) Harold C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- 5) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 481~483, 1992
- 6) Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 30: 129~134, 1992
- 7) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel  $1\beta$ -methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric acid A, benzodiazepine, and glycerine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 199~202, 1993

- 8) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rpi, 5S, 6S)-2-[[6, 7-dihydro-5H-pyrazolo [1, 2-a] [1, 2,4] triazolium-6-yl)]-thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spec-
- trum. J Pharmacobio-Dyn 14: 509 ~ 517, 1991
- 9) 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
- 10) 守殿貞夫, 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。L-627, 神戸, 1993

### Basic and clinical evaluation of biapenem

Masatoshi Ishii, Akira Ohishi, Morio Nakamura, Kohtaro Kaneko, Michihiro Sakauti, Hidetaka Seguchi, Noboru Aosaki and Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaraki 300, Japan

We performed basic and clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem, and obtained following results. The *in vitro* antibacterial activity of BIPM against 360 clinical isolates from 14 species was compared with that of imipenem, panipenem, meropenem and ceftipime. BIPM showed more activity against gram-positive bacteria except *Enterococcus faecalis*, and gram-negative bacteria than other carbapenems. In clinical studies, BIPM (0.6g per day) was given to 10 patients with respiratory infections, cystitis and cholecystitis for 7 ~ 15 days. Clinical response was excellent in 4 cases, good in 3, fair in 1 and poor in 2. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.