

新しいカルバペネム系抗菌薬 biapenem に関する基礎的・臨床的検討

稲松孝思・深山牧子・増田義重
東京都老人医療センター感染症科*

佐野靖之・宮本康文・荒井康男・荒井千明・田中康子
同愛記念病院アレルギー呼吸器科

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

新しいカルバペネム系抗菌薬 biapenem(BIPM)の各種感染症 25 例に対する臨床効果、安全性について検討した。臨床効果は呼吸器感染症 19 例中著効 5 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 1 例、敗血症 1 例著効、胆のう炎 1 例著効で有効率は 90.5% であった。

自他覚的副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常変動として好酸球増多、GOT・LDH 上昇が各々 1 例にみられた。本剤投与後の尿を室温に放置し、経時的に尿中ウロビリノーゲンを測定したが、imipenem/cilastatin(IPM/CS)の様な測定値の上昇は認められなかった。

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗菌薬¹⁾で、腎のデヒドロペプチダーゼ-I に極めて安定であることから²⁾、単剤での使用が可能であり、また、中枢神経系に対する作用を殆ど示さない³⁾。本剤の各種細菌感染症 25 例に対する臨床効果、安全性について検討した。また他のカルバペネム系抗菌薬でウロビリノーゲン試験の陽性化が観察されているため、この点に関して若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 対象・方法

1. 感染症に対する臨床効果と副作用

平成 3 年 1 月から平成 4 年 4 月までに入院し、治験参加の同意が得られた 25 例につき本剤の臨床効果、副作用、臨床検査値異常の有無について検討した。対象疾患の内訳は呼吸器感染症 23 例、敗血症 1 例、胆道感染症 1 例である。また、対象の年齢分布は、過半数の 14 例が 65 歳以上であり、80 歳以上の症例が 3 例含まれていた。効果判定は従来からの我々の効果判定基準⁴⁾に従い著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で評価した。

2. 尿中ウロビリノーゲンの検討

臨床例の尿中ウロビリノーゲン測定はユリフレット 7A(京都第一化学)により半定量的に行った。本法はアゾカップリング法によるもので、専用の吸光度計によりウロビリノーゲン量を定量できる。また、本剤投与

5 例および imipenem/cilastatin(IPM/CS)投与 5 例の薬剤投与 2 時間後に採尿し、-80℃に凍結保存した。凍結融解後、室温に 0, 2, 4, 24 時間放置し測定した。なお、本検討は三共総合研究所にて行った。

II. 成績

1. 感染症に対する臨床効果と副作用

本剤投与症例の一覧を Table 1 に示した。臨床効果は敗血症 1 例著効、気管支肺炎 7 例中著効 1 例、有効 6 例、肺化膿症 1 例著効、膿胸 1 例やや有効、慢性気管支炎 8 例中著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例、気管支拡張症 2 例中著効 1 例、有効 1 例、胆のう炎 1 例著効で有効率は 90.5% であった (Table 2)。なお、感染症状不明確の症例 2、癌の全身転移の症例 10、基礎疾患重篤化の症例 12、15 は臨床効果判定から除外した。自他覚的副作用は 25 例のいずれにも認められなかった。臨床検査値異常としては、好酸球増多、GOT・LDH 上昇が各々 1 例にみられたが (Table 3)、いずれも軽度で臨床症状はみられず、他の β -lactam 薬で通常みられるものであった。

2. 尿室温放置時のウロビリノーゲン測定

BIPM および IPM/CS 投与 2 時間後に採取した患者尿を、採取直後に -80℃に凍結保存した。融解直後、2 時間、4 時間、24 時間後アゾカップリング法でウロビリノーゲンを測定した成績を Fig 1 に示した。BIPM はいずれの時間においても測定値の上昇はみられなかったが、IPM/CS

Table 1-1. Clinical results of biapenem treatment

No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Dose (days) Total	Isolated organism	CRP	ESR	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Adverse effects
1	K.O. 84, F	Sepsis (pyelonephritis)	150mg × 2 (15) 4.5g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ N.F.	8.1 ↓ 1.9	33 ↓ 10	Eradicated	Excel- lent	(-)
2	O.B. 59, M	Pneumonia (Pulmonary fibrosis)	150mg × 2 (8) 2.25g	(-) ↓ (-)	3.6 ↓ 5.9	76 ↓	Un- known	Un- known	(-)
3	N.N. 76, F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	150mg × 2 (9) 5.4g	N.F. ↓ N.F.	20.1 ↓ 0.48	27 ↓ 22	Un- known	Good	(-)
4	H.S. 65, M	Pneumonia (Lung cancer)	300mg × 2 (18) 10.8g	N.F. ↓ N.F.	9.85 ↓ 3.62	88 ↓ 84	Un- known	Good	(-)
5	H.K. 71, M	Pneumonia (Gastric cancer)	150mg × 2 (14) 4.2g	N.F. ↓ (-)	9.9 ↓ 0.6	13 ↓ 14	Un- known	Good	(-)
6	A.H. 51, F	Pneumonia (Bronchial asthma)	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ N.F.	0.25 ↓ 0.25	10 ↓	Eradicated	Good	(-)
7	A.K. 76, M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	200mg × 2 (11) 4.4g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N.F.	2.11 ↓ 0.26	15 ↓ 9	Eradicated	Good	(-)
8	K.M. 51, M	Pneumonia (Lung cancer)	300mg × 2 (10) 6.0g	N.F. ↓ N.F.	14.8 ↓ 2.0	78 ↓ 9	Un- known	Excel- lent	(-)
9	Y.Y. 62, M	Pulmonary suppuration (Bronchial asthma)	600mg × 2 (14) 16.8g	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ N.F.	12.7 ↓ 1.12	141 ↓ 120	Eradicated	Excel- lent	Eos.(%) 0.5→9.0→ 12.5→64.0
10	E.T. 75, F	Chronic bronchitis (Colon cancer op.)	300mg × 2 (8) 4.8g	(-) ↓ <i>S. aureus</i>	9.62 ↓ 9.93	43 ↓ 54	Un- known	Un- known	(-)
11	F.S. 69, F	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	600mg × 2 (10) 12g	N.F. ↓ N.F.	15.1 ↓ 0.36	30 ↓ 35	Un- known	Excel- lent	(-)
12	H.K. 71, F	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	150mg × 2 300mg × 2 (5) 2.1g	N.F. ↓ N.F.	1.96 ↓ 0.33	31 ↓ 7	Un- known	Un- known	(-)
13	Y.O. 69, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	200mg × 2 (11) 4.4g	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ <i>X. maltophilia</i>	9.71 ↓ 0.25	38 ↓ 19	Re- placed	Good	(-)
14	H.K. 80, M	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis)	200mg × 2 (10) 3.8g	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	0.88 ↓ 0.96	15 ↓ 19	Per- sisted	Poor	(-)

Table 1-2. Clinical results of biapenem treatment

No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Dose (days) Total	Isolated organisms	CRP	ESR	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Adverse effects
15	M.Y. 60, M	Chronic bronchitis (Esophageal cancer)	300mg × 2 (5) 2.7g	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10.5 ↓ 8.83	120 ↓ 116	Un- known	Un- known	(-)
16	T.K. 36, F	Chronic bronchitis	300mg × 2 (15) 9.0g	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ N.F.	1.23 ↓ 0.27	13 ↓ 5	Un- known	Good	(-)
17	Y.M. 75, M	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	300mg × 2 600mg × 2 (23) 21.6g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N.F.	22.0 ↓ 0.76	45 ↓ 11	Eradic- ated	Good	GOT 15→40 LDH 378→585
18	M.H. 28, F	Bronchiectasis (Bronchial asthma)	300mg × 2 (12) 6.9g	N.F. ↓ N.F.	2.63 ↓ 0.27	37 ↓ 6	Un- known	Good	(-)
19	M.S. 56, F	Cholecystitis (Bronchial asthma)	150mg × 2 (6) 1.8g	(-) ↓ (-)	0.43 ↓ 0.23		Un- known	Excellent	(-)
20	T.I. 74, F	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	150mg × 2 (10) 3.0g	<i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>E. coli</i>	17.0 ↓ 0.6	64 ↓ 22	Replaced	Good	(-)
21	E.K. 94, M	Pyothorax (Hepatoma)	150mg × 2 (14) 4.2g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	11.5 ↓ 2.7	85 ↓ 53	Persisted	Fair	(-)
22	K.S. 51, F	Bronchiectasis	300mg × 2 (14) 8.4g	N.F. ↓ N.F.	2.27 ↓ 0.25	39 ↓ 24	Un- known	Good	(-)
23	N.N. 77, F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	300mg × 2 (14) 8.4g	N.F. ↓ N.F.	12.1 ↓ 0.25	16 ↓ 14	Un- known	Good	(-)
24	T.S. 64, M	Chronic bronchitis (D.M., Pneumotomy)	300mg × 2 (7) 4.2g	N.F. ↓ <i>E. faecalis</i>	4.76 ↓ 0.25	35 ↓ 13	Un- known	Good	(-)
25	H.T. 50, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	300mg × 2 (8) 4.8g	N.F. ↓ N.F.	12.50 ↓ 0.26	66 ↓ 55	Un- known	Excellent	(-)

Table 2. Clinical efficacy of biapenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Sepsis	1	1				1/1
Pneumonia	7	1	6			7/7
Pulmonary suppuration	1	1				1/1
Pyothorax	1			1		0/1
Chronic bronchitis	8	2	5		1	7/8
Bronchiectasis	2	1	1			2/2
Cholecystitis	1	1				1/1
Total	21	7	12	1	1	19/21 (90.5)

Table 3-1. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	Age Sex	B A	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	84 F	B	360	32.1	12.4	9100	0	12	1	137	254	18	1.1
		A	277	24.6	12.0	6200	1.0	15	7	171	199	12	1.0
2	59 M	B	310	32.2	15.9	8600	4.0	48	20	149	227	11	0.8
		A	333	35.4	17.8	9600	0	31	11	126	264	15	0.8
3	76 F	B	461	41.7	19.1	13100	0	23	16	165	475	19	0.9
		A	468	42.1	34.3	7600	2.5	15	8	132	687	8	0.7
4	65 M	B	389	36.9	30.9	14300	1.5	17	16	203	278	25	1.0
		A	333	32.2	32.5	7300	2.5	14	11	180	251	20	1.1
5	71 M	B	342	34.5	27.8	11200	1.0	14	8	141	146	10	1.3
		A	316	32.0	33.4	8500	0	23	13	131	114	9	1.0
6	51 F	B	410	36.9	42.2	6100	0.5	11	10	109	383	14	0.8
		A	372	33.4	31.4	3600	0.5	14	13	93	421	16	0.7
7	76 M	B	383	35.6	29.6	17500	0.5	13	7	186	305	11	0.7
		A	396	36.3		4300	1.0	26	10	187	472	15	0.6
8	51 M	B	398	37.3	31.5	11200	0	39	25	162	789	28	1.2
		A	369	34.7	12.2	16500	0	34	58	122	763	23	0.6
9	62 M	B	339	29.6	54.8	18800	0.5	22	15	276	304	7	0.7
		A	380	33.9		11800	12.5	17	20	194	350	10	0.7

Table 3-2. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	Age Sex	B	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
		A											
10	75 F	B	493	42.0	49.6	27500	0	19	48	675	675	36	0.8
		A	417	35.9		13200	0	17	51	653	1055	37	1.0
11	69 F	B	422	37.2	22.2	10300	0	14	12	104	443	9	0.5
		A	419	37.2	42.2	5100	1.5	10	6	97	366	12	0.5
12	71 F	B	496	40.1	31.4	5400	1.0	12	10	115	335	12	0.5
		A	622	49.9	31.2	9100	0	37	27	151	504	13	0.7
13	69 M	B	442	44.1	16.9	9500	0	31	5	105	464	39	2.7
		A	356	35.6	47.6	4600	1.0	21	12	120	347	12	1.0
14	80 M	B	478	39.9	50.4	10700	6.0	14	11	203	421	14	0.8
		A	417	34.5	45.5	7700	7.0	11	15	160	363	12	0.8
15	60 M	B	370	35.6	54.6	15100	1.0	84	132	248	515	16	0.5
		A	404	39.4	45.1	12300	1.5	173	350	310	568	22	0.7
16	36 M	B	445	39.7	18.0	13300	1.0	9	12	89	286	8	0.6
		A	444	39.8	16.2	8400	1.5	11	17	85	290	11	0.7
17	75 M	B	423	41.3	16.3	11800	0	17	15	106	378	19	0.8
		A	396	38.4	16.9	6500	0.5	30	40	117	585	18	0.8
18	28 F	B	440	38.3	31.1	9000	0	15	8	326	326	8	0.7
		A	424	36.8	33.8	6400	4.5	23	20	126	259	8	0.6
19	56 F	B	382	34.6	29.4	3100	6.7	2217	1174	509	3549	12	0.7
		A	389	35.2	36.9	5900	0.9	32	205	442	429	12	0.6
20	74 F	B	382	38.8	19.3	13500		30	8	85	283	24	0.8
		A	323	31.6	38.9	5000	3	17	10	81	197	14	0.6
21	94 F	B	392	36.0	33.3	13200	0	25	11	432	112	15	0.8
		A	368	33.8	32.4	9900	0	22	17	527	125	10	0.8
22	51 F	B	430	35.1	38.4	8600	0.5	12	8	107	267	13.8	0.8
		A	441	36.0	35.4	7200	0	11	6	111	278	11.5	0.7
23	77 F	B	506	46.7	22.5	12300	0.5	19	15	137	535	28.3	0.9
		A	416	38.7	29.9	5400	1.5	23	10	110	503	12.4	0.6
24	64 M	B	605	54.0	24.5	10900	0.5	43	41	401	699	20.9	1.0
		A	514	46.0	27.0	10300	1.5	48	46	311	612	17.3	0.7
25	50 M	B	475	44.8	61.8	22900	0	25	33	89	553	5.5	0.8
		A	427	39.9	71.1	8400	4.0	29	36	82	357	9.9	0.7

B: before A: after

では室温放置の時間と共にウロビリノーゲン測定値の上昇を示した。

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は β -lactam薬のみならず、従来からの各種抗菌薬に比べ抗菌スペクトラムが著しく広い。抗菌力を示さない菌種としては *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia* などのごく限られた菌種と、IPM/CSの使用と共に出現した一部のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA), 緑膿菌に限られる。このた

め、IPMの開発以降種々のカルバペネム系抗菌薬の開発が試みられて来たが、本剤はそのひとつである。臨床効果についてみると効果判定可能であった21例中著効7例、有効12例と併せて19例が有効以上の成績で、有効率は90.5%であった。年齢別の臨床効果を見ると64歳未満では9例中著効4例、有効5例と全例が有効以上であったが、65歳以上では14例中著効2例、有効8例と有効率は83.3%であった。また、1日投与量別にみると150mg \times 2/日6例中著効2例、有効3例、やや有効1例、

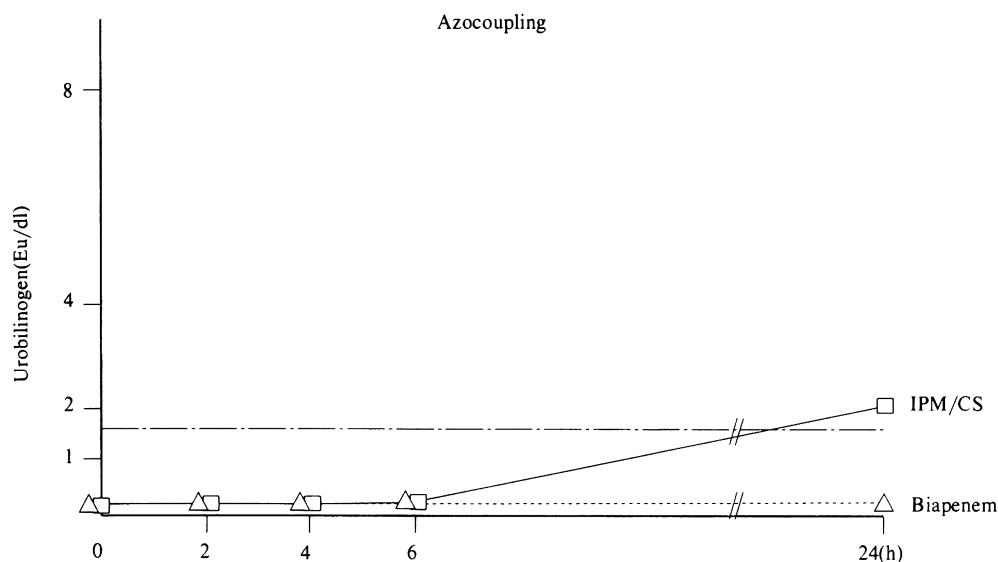


Fig.1 Urobilinogen of pooled urine after carbapenem administration

200mg × 2/日 4例中有効3例、不変1例、300mg × 2/日 8例中著効2例、有効6例、600mg × 2/日 2例著効、変更1例(600mg/日 → 1200mg/日)有効であり、1日300~600mgが主として投与されたが、これらは既に報告したPAPM/BP⁵⁾、MEPM⁶⁾と十分比肩する成績と考えられた。

カルバペネム系抗菌薬による中枢神経系副作用が報告⁷⁾されているが、今回のBIPMの検討では中枢神経系も含め自覚副作用は全くみられず、本剤の高い安全性が示唆された。

臨床検査値の異常としては、好酸球増多、GOT・LDH上昇が各々1例にみられたが、軽度のものであり他のβ-lactam薬で通常みられるものであった。

IPM/CS、PAPM/BP投与経過中に、蓄尿した尿が赤褐色に着色したり、尿中ウロビリノーゲンの異常高値を呈する例があることから、*in vitro*の検討を行い尿中有色分解産物がウロビリノーゲンの呈色反応に影響するための検査上の偽陽性であることを報告した⁵⁾。これらのことから本剤についても同様の検討を行った。BIPM投与患者の尿は室温24時間放置後もウロビリノーゲン測定値の上昇は認められなかったが、IPM/CSでは室温放置の時間と共に測定値の上昇がみられ、24時間後では異常高値を示した。この呈色物質の構造、発色機序の詳細については未だ不明であるが、IPM/CS、PAPM/BPは合剤、また、MEPM、BIPMは単剤であり薬剤により呈色の程度が異なることから、3位置換基、尿中における化学的安定性などが影響しているものと

考えられる。

以上のごとく、本剤は他のカルバペネム系抗菌薬に比べ少ない投与量で十分比肩する臨床効果を示し、中枢神経系を含め自覚的副作用は全くみられず高い安全性が示唆されたことから、BIPMは高齢者各種感染症に対し有用な薬剤になりうると考えられた。

文 献

- 1) 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I。L-627、神戸、1993
- 2) Hikida M, Kawashima K and Yoshida M: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and renal cortex. J Antimicrob Chemother 30: 129~134, 1992
- 3) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1β-methyl carbapenem antibiotic. Antimicrob Agent Chemother 37: 199~202, 1993
- 4) 稲松孝思、深山牧子、佐藤京子:Cefaclorの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-7): 259~263, 1979
- 5) 稲松孝思、深山牧子、増田義重、小平 誠、巨島文子、安達桂子、畠山 勤、田中章子、島田馨、川原幸則:新しいcarbapenem系抗菌薬panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的研究、特に尿の着色反応について。Chemotherapy 39(S-3):

- 355~361, 1991
- 6) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 佐野靖之, 宮本康文, 荒井康男, 松崎 剛, 島田 馨, 後藤元, 後藤美江子:新しい carbapenem系抗菌薬 Mero-penemに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(S-1): 340~347, 1992
- 7) 厚生省薬務局:イミペネム・シラスチンナトリウム配合剤(チエナム)投与と痙攣, 意識障害。医薬品副作用情報No.99: 2~3, 1989

Laboratory and clinical study on biapenem, a new carbapenem derivative

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda

Infections Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai, Chiaki Arai and Yasuko Tanaka

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai-Memorial Hospital

Kaoru Shimada

Department of Infectious Disease and Applied Immunology,

Institute of Medical Science, University of Tokyo

We evaluated the clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM), a new carbapenem, in 25patients. Clinical evaluation was carried out in 21 patients (sepsis 1, pneumonia 7, pulmonary suppuration 1, pyothorax 1, chronic bronchitis 8, bronchiectasis 2, cholecystitis 1). Clinical response was excellent in 7, good in 12, fair in 1 and poor in 1 case, on overall efficacy rate of 90.5%. Abnormal laboratory findings were elevated GOT・LDH in 1 and eosinophilia in 1 patient.

From these result, BIPM was thought to be highly useful for the treatment of aged patients with various infectious disease.