

Biapenemに関する基礎的, 臨床的検討

山口守道[#]・斧 康雄・西谷 肇・宮下 琢・大谷津 功・徳村保昌・杉山 肇・
宮司厚子・青木ますみ・芳賀敏昭・国井乙彦・宮下英夫

帝京大学医学部第二内科

([#]現：日心会 総合病院一心病院内科*)

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の臨床分離株に対する抗菌力を imipenem (IPM), cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ)と比較するとともに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行なった。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し IPM と同等であった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, CPR より劣るものの IPM とほぼ同等であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し, *Acinetobacter calcoaceticus* に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, いずれも本剤が最も優れていた。

臨床的には肺炎2例, 気管支肺炎2例に投与し, 著効2例, 有効1例, やや有効1例の成績であった。肺炎の1例で *P. aeruginosa* が検出されたが, 細菌学的効果は不明であった。

副作用は認められず, 臨床検査値異常では, 肺炎の1例に好酸球増多が認められたが, 投与終了時に正常化した。

以上の成績より本剤は呼吸器感染症に対して有用と思われる。

Key words Biapenem, カルバペネム, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系の β -ラクタム系抗生物質であり, カルバペネム骨格の4位に methyl 基を, 3位に pyrazolotriazolium 基を有し¹⁾, ヒトおよび各種動物のデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に安定で, 酵素阻害剤の併用を必要とせず, 単剤にて使用可能である²⁾。毒性は一般的に他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられるが, 特に中枢神経系に対する作用は動物実験においてほとんど認められていない^{3,4)}。

本剤は各種細菌由来の β -ラクタマーゼに極めて安定で, グラム陽性菌, 陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的^{5-7,9)}である。特に緑膿菌などブドウ糖非発酵グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す⁸⁾。

今回我々は, 当院における各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

当院中央検査部細菌検査室にて各種臨床材料から分離した methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)10株, *Escherichia coli* 14株, *Klebsiella pneumoniae* 115株,

Pseudomonas aeruginosa 19株, *Acinetobacter calcoaceticus* 15株に対する BIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法で測定した (接種菌数は 10^6 cells/ml)。同時に imipenem (IPM), cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ) についても同様に測定し, 相互の MIC の比較検討を行なった。

2. 成績

BIPM の抗菌力を比較対照として用いた IPM, CPR, CAZ とともに Table 1 に示す。

MSSA 10株に対する BIPM の MIC は $\leq 0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ であり CPR, CAZ より優れ IPM と同等であった。

E. coli に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ であり CPR より劣るものの IPM, CAZ とほぼ同等であった。

K. pneumoniae に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ の二峰性を示し, CPR より劣るものの IPM, CAZ とほぼ同等であった。

P. aeruginosa に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, 本剤が最も優れていた。

*〒170 東京都豊島区北大塚1-18-7

Table 1. *In vitro* activities of biapenem comparative drugs

Organism	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												MIC ₅₀	MIC ₉₀	
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i> (methicillin-sensitive) (10 strains)	biapenem	8	1	1											≤ 0.1	0.2
	imipenem	8	2												≤ 0.1	0.2
	ceftpirome	6		4											≤ 0.1	0.39
	ceftazidime	3	1				1		4	1					3.13	12.5
<i>E. coli</i> (14 strains)	biapenem	8	3	1	1	1									≤ 0.1	0.78
	imipenem	4	5	4	1										0.2	0.39
	ceftpirome	11		2	1										≤ 0.1	0.39
	ceftazidime	5	5	3						1					0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (15 strains)	biapenem	8	1	1	4	1									≤ 0.1	0.78
	imipenem	3	5	6		1									0.2	0.39
	ceftpirome	12	2			1									≤ 0.1	0.2
	ceftazidime	4	9			1			1						0.2	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (19 strains)	biapenem	1	2	3	7	3	1	1	1						0.78	6.25
	imipenem			1	3	9	2	2	2						1.56	12.5
	ceftpirome				1	6	3	4	1	3	1				3.13	25
	ceftazidime				9	3	4		2	1					1.56	12.5
<i>A. calcoaceticus</i> (15 strains)	biapenem	13			1	1									≤ 0.1	0.78
	imipenem	11				1	3								≤ 0.1	3.13
	ceftpirome			3	4	4	4								1.56	3.13
	ceftazidime				7	3	3	1	1						1.56	6.25

Table 2. Clinical results of biapenem

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose duration	Organism isolated	Clinical course			Clinical effect	Remarks
			Underlying disease			CRP	ESR	WBC		
1	72	F	Pneumonia	0.3g \times 3 \times 15	<i>P. aeruginosa</i> ↓ not done	23.8	118	12400	Good	(—)
			Pulmonary emphysema			8.8	115	8600		
2	60	F	Pneumonia	0.3g \times 1 \times 2 0.3g \times 2 \times 5	normal flora	0.4	13	7000	Fair	Eosino. 1 \rightarrow 34%
			Bronchial asthma			1.9	35	10600		
3	77	M	Bronchopneumonia	0.3g \times 1 \times 1 0.3g \times 2 \times 10	normal flora	8.8	75	5400	Excellent	(—)
			Total gastrectomy			0.3	37	3400		
4	59	M	Bronchopneumonia	0.3g \times 1 \times 1 0.6g \times 2 \times 8	normal flora	8.9	110	10300	Excellent	(—)
			(—)			0.5	—	7000		

*A. calcoaceticus*に対する MIC は $\leq 0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、15 株中 13 株が $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ を占め最も強い抗菌力を認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象は平成 4 年 1 月から平成 4 年 7 月までに当院に入院し、試験参加の同意を得た男性 2 例、女性 2 例、計 4 例であり、年齢は 59 歳から 77 歳までであった。疾患別では肺炎 2 例、気管支肺炎 2 例であった。

投与方法は原則として 1 回 300mg を生理食塩水 100ml に溶解し、1 日 2~3 回 60 分かけて点滴静注した。投与期間

は 7~15 日とし、患者の状態により適宜変更した。

臨床効果の判定は、自他覚的症狀、胸部 X 線像、体温、白血球数、CRP、赤沈などの炎症所見の改善度から著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にて判定した。なお可能な限り起炎菌の検索を実施した。

また、安全性については自他覚的症狀を観察するとともに、投与前後に末梢血液像、肝機能などの臨床検査を行なって本剤投与による影響を検討した。

2. 成績

臨床的効果の概要を Table 2 に示した。成績は著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例であったが、各症例について

て概説する。

症例1. 72歳 女性

肺炎腫にて平成3年3月より当院に入院し7月から呼吸状態が悪化したため、挿管後気管切開を行ない、その後状態は安定していたが、4年1月6日に右肺炎を起こした。

本剤300mgを1日3回15日間投与し、WBC(12,400→8,600)、CRP(23.8→8.8mg/dl)、胸部X線像の改善を認めたので有効と判定した。喀痰培養にて*P. aeruginosa*、*Xanthomonas maltophilia*が検出されたが、細菌学的効果は不明であった。

症例2. 60歳 女性

2週間前より感冒症状を認め、喘息症状も伴っており、平成4年2月6日当院外来を受診し肺炎と診断され入院。本剤300mgを初回と最終日は1日1回、その他は1日2回計7日間投与し、呼吸困難、胸部X線像の改善を認めたがWBC(7,000→10,600)、CRP(0.4→0.2→1.9mg/dl)が改善せずやや有効と判定した。

症例3. 77歳 男性

平成4年6月20日より発熱が出現し、6月25日外来を受診し、抗生物質投与が開始されたが解熱せず、7月2日右下葉に陰影が出現し入院。本剤300mgを初回のみ1日1回、翌日より1日2回計11日間投与し、3日目から体温および各症状が改善しはじめ、7日目でWBC(5,400→4,000)、CRP(8.8→0.8mg/dl)が改善し、自覚症状、胸部X線像も著明に改善したので著効と判定した。

症例4. 59歳 男性

2週間位前から咳嗽がみられ、さらに39℃台の発熱を伴ったため外来を受診したが改善がみられず、平成4年7月16日から入院。本剤初回のみ300mg、翌日より600mgを1日2回計9日間投与した。3日目には体温、自覚症状とも改善し、投与終了時には、WBC(10,300→7,000)、CRP(8.9→0.5mg/dl)、胸部X線像も改善されたので著効

と判定した。

3. 安全性

自覚的副作用は全例認めなかった。本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。症例2で好酸球が1→34→25%と増多したが、投与終了後に正常化した。

III. 考 察

BIPMはヒトおよび動物のDHP-Iに極めて安定で、酵素阻害剤や腎毒性低減剤の併用を必要とせず、単剤で使用できる特徴がある²⁾。抗菌力ではβ-ラクタマーゼに極めて安定で、*S. aureus*、*Streptococcus pneumoniae*などのグラム陽性菌、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、*Bacteroides fragilis*を含む嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有し⁵⁻⁷⁾、さらに実験動物での*S. aureus*、*P. aeruginosa*などの各種病原菌による感染実験において顕著な治療効果があると報告されている^{8,9)}。今回の我々の検討でも株数は少ないがMSSAに対しCPR、CAZより優れIPMと同等であり、*E. coli*、*K. pneumoniae*に対してはCPRよりやや劣るもののIPM、CAZとほぼ同等の抗菌力を示した。一方、*P. aeruginosa*、*A. calcoaceticus*に対しては最も強い抗菌力を示し、中等症以上の呼吸器感染症に対して、臨床的有用性が期待できると考えられる。臨床的には4例と症例は少ないが著効2例、有効1例の成績であり、しかも4例中3例が本剤投与前に他剤による化学療法が施行された症例である。このようにBIPMは他剤無効例にもその有用性が期待できる。

副作用については自覚的に認められなかった。1例で好酸球の増多(1→34→25→10%)を認めたが、気管支喘息があり、発作時にステロイドが使用されているので本剤投与時の好酸球はマスクされていた可能性もある。ただし症例数が少ないので今後症例を増やして検討する必要がある。

以上の成績より本剤は、中等症ないし重症の急性および慢性の呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤である

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case no.		RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet (×10 ⁴)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	282	7.9	12500	2	28.2	47	41	313	19.6	0.6
	A	298	8.3	8600	2	33.5	19	15	321	12.8	0.6
2	B	483	14.1	7000	1	39.5	16	19	171	6.2	0.8
	A	452	13.0	10600	25	27.5	12	16	—	6.1	0.8
3	B	324	9.4	5400	1	26.4	11	8	245	16.8	1.0
	A	337	9.2	4000	1	31.6	20	17	251	21.9	0.7
4	B	399	12.1	10300	1	35.5	14	11	216	13.4	0.8
	A	409	11.5	7000	1	32.7	24	18	198	15.1	0.6

B: before treatment, A: after treatment

ことが示唆された。

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。L-627, 神戸, 1993
- 2) 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 Agent Chemother* 36(2): 481~483, 1992
- 3) 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-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 β - Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ - Aminobutyric Acid, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Bindung in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats: *Antimicrob Agent Chemother* 37(2): 199~202, 1993
- 5) 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(6): 994~1000, 1990
- 6) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and β - lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agent Chemother* 36(7): 1418~1423, 1992
- 7) Yoshida M and Mitsuhashi M: *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
- 8) Petersen P J, Jacobs N V and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agent Chemother* 35(1): 203~207, 1991
- 9) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new β - methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

Basic and clinical studies on biapenem

Morimichi Yamaguchi # , Yasuo Ono, Hajime Nishiya, Taku Miyashita, Isao Ohyatsu,
Yasuaki Tokumura, Hajime Sugiyama, Atsuko Guji, Masumi Aoki, Toshiaki Haga,
Otohiko Kunii and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

Present address: Isshin hospital

1 - 18 - 7 Kitaotsuka Toshima - ku, Tokyo 170, Japan

Bacteriological and clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, were performed and the following results were obtained.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BIPM, imipenem (IPM), cefpirome (CPR) and ceftazidime (CAZ) against 73 isolates, methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) (10 strains), *Escherichia coli* (14 strains), *Klebsiella pneumoniae* (15 strains), *Pseudomonas aeruginosa* (19 strains) and *Acinetobacter calcoaceticus* (15 strains), were determined according to the standard procedure described by the Japan Society of Chemotherapy.

The isolates of MSSA were inhibited at BIPM concentration of 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less and the MICs of BIPM was almost equal to that of IPM. The MICs of BIPM against *E. coli* and *K. pneumoniae* were inferior to those of CPR, while equal to those of IPM. BIPM showed the highest activity against *P. aeruginosa* and *A. calcoaceticus* in the agents tested.

BIPM was administered to 2 patients with pneumonia and 2 with bronchopneumonia at a daily dose of 600 to 1200mg, 2 or 3 times a day for 7 to 15 days. The clinical effect was excellent in 2 cases, good in 1 and fair in 1.

No side effects were observed during the treatment in 4 patients. As to abnormal laboratory findings, an elevation of eosinophil count was observed in one case.

The above results suggest that BIPM is considered to be a useful drug for treatment of respiratory infections.