

Biapenem の基礎的・臨床的研究

二木芳人・守屋 修・大場秀夫・吉田耕一郎・橋口浩二・杉村 悟・
中島正光・沖本二郎・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の主要呼吸器病原菌に対する MIC を測定し、他剤のそれらと比較した。また、呼吸器感染症 6 例に本剤を投与して、その有効性・安全性を評価した。

1) BIPM の methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin - resistant *S. aureus* (MRSA) および *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性は imipenem (IPM) と同等で、piperacillin (PIPC) や ceftazidime (CAZ) に勝る結果であった。グラム陰性桿菌群では *Haemophilus influenzae* の MIC は若干他剤に劣るがその他は良好で、緑膿菌に対する MIC₉₀ は 16 µg/ml であった。

2) 呼吸器感染症 6 例に対する BIPM の臨床効果は、著効 1、有効 4、やや有効 1 と満足すべきもので、副作用は全例にみられなかった。

3) 本剤投与後、1 例で末梢好中球数の軽度減少を認めたが、一過性で投与終了後速やかに正常化した。

以上の結果、BIPM は呼吸器感染症の治療に IPM/CS や CAZ 同様有用であると考えられた。

Key words: Biapenem, 呼吸器感染症, 抗菌力, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は既存の imipenem (IPM)や panipenem (PAPM)の同系薬と異なり、腎の dehydropeptidase (DHP- I)にも安定で腎排泄抑制や毒性軽減のための併用薬を必要とせず、単独で約 60% の尿中排泄が認められる¹⁻³⁾。また、本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌群から緑膿菌を含むグラム陰性菌群まで幅広い抗菌スペクトルを有すると同時にその殺菌性は極めて強く、β-lactamase にも安定である¹⁾。ヒトに投与された場合の体内動態や安全性にも問題はないと報告されており¹⁾、従来の同系薬に勝る有用性も期待される。今回我々は、主に呼吸器病巣より分離の各種臨床分離株に対する本剤の MIC を測定し、他剤のそれと比較した。また呼吸器感染症の 6 例に本剤を使用して、その臨床の有効性および安全性を評価したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1) 抗菌力測定

使用菌株は教室保存の methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株、methicillin - resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株、*Streptococcus pneumoniae* 9 株、

Moraxella catarrhalis 27 株、*Haemophilus influenzae* 14 株、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*Pseudomonas aeruginosa* 50 株の計 200 株で、*S. aureus* のみは呼吸器病巣および血液由来株、その他はすべて呼吸器感染病巣由来の臨床分離株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC2000 システム(ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法にて測定した。対照薬として IPM, piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), cefmenoxime (CMX) の MIC を同時に測定し、比較検討した。

2) 臨床的検討

対象症例は、1992 年 2 月から 1993 年 4 月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症 6 例で、その内訳は肺炎 5 例(うち 1 例は胸膜肺炎)、慢性気管支炎 1 例であった。

これらに対して BIPM 1 回 150mg から 300mg を 1 時間点滴静注で 1 日 2 回、6 日から最長 15 日間使用して、有効性および安全性を評価した。なお、本試験に先立ち、本試験の主旨、本剤の効果、副作用などについて患者あるいはその代理人に十分説明し、口頭で同意を得た後、投与を開始した。

* 〒701-01 倉敷市松島 577

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量および性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、血沈値の正常化ないし改善の程度、起炎菌の消長の有無により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の4段階に評価した。また、本剤の副作用については、投与中の自覚症状とともに、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性の評価とした。

II. 成績

1) 抗菌力

BIPM と対照薬の MIC の range, MIC₅₀, MIC₉₀ を Table 1 に示した。

MSSA に対する本剤の MIC は、IPM と同様他剤に明らかに勝るもので、MIC₅₀, MIC₉₀ では IPM に 1 管劣るが、0.06 μg/ml 以下で全株の発育が阻止された。

Table 1. Antibacterial activities of biapenem against isolates
(Inoculum size 10⁶ CFU/ml)

Test organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (30)	biapenem	≤ 0.01 ~ 0.06	0.03	0.03
	imipenem	≤ 0.01 ~ 0.06	0.01	0.01
	piperacillin	1 ~ 16	2	4
	ceftazidime	4 ~ 32	8	8
	cefuzonam	0.25 ~ 1	0.25	0.25
	cefmenoxime	0.5 ~ 4	1	1
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (20)	biapenem	8 ~ 128	128	128
	imipenem	8 ~ 256	64	128
	piperacillin	128 ~ 256	256	256
	ceftazidime	256 ~ >256	256	256
	cefuzonam	128 ~ >256	256	256
	cefmenoxime	128 ~ >256	256	256
<i>S. pneumoniae</i> (9)	biapenem	≤ 0.01 ~ 0.12	≤ 0.01	0.12
	imipenem	≤ 0.01 ~ 0.12	≤ 0.01	0.12
	piperacillin	0.03 ~ 1	0.03	1
	ceftazidime	0.25 ~ 8	0.25	8
	cefuzonam	≤ 0.01 ~ 0.5	≤ 0.01	0.5
	cefmenoxime	≤ 0.01 ~ 0.5	≤ 0.01	0.5
<i>H. influenzae</i> (14)	biapenem	0.25 ~ 1	0.5	0.5
	imipenem	0.25 ~ 1	0.5	0.5
	piperacillin	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01
	ceftazidime	0.03 ~ 0.12	0.06	0.12
	cefuzonam	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01
	cefmenoxime	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01
<i>B. catarrhalis</i> (27)	biapenem	≤ 0.01 ~ 0.06	0.03	0.06
	imipenem	≤ 0.01 ~ 0.06	0.01	0.06
	piperacillin	≤ 0.01 ~ 0.5	0.12	0.25
	ceftazidime	≤ 0.01 ~ 0.25	0.03	0.12
	cefuzonam	0.03 ~ 1	0.12	1
	cefmenoxime	≤ 0.01 ~ 0.5	≤ 0.01	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (50)	biapenem	0.12 ~ 1	0.12	0.5
	imipenem	0.12 ~ 1	0.12	0.25
	piperacillin	0.06 ~ 128	4	8
	ceftazidime	0.03 ~ 4	0.12	1
	cefuzonam	0.03 ~ 16	0.06	0.5
	cefmenoxime	≤ 0.01 ~ 16	0.06	0.5
<i>P. aeruginosa</i> (50)	biapenem	0.5 ~ 256	4	16
	imipenem	0.03 ~ 32	1	8
	piperacillin	0.25 ~ 256	4	64
	ceftazidime	0.5 ~ 256	2	16
	cefuzonam	0.25 ~ >256	16	128
	cefmenoxime	0.5 ~ 256	8	64

Table 2. Clinical summary of biapenem treatment

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side effect
		Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	74	Pleuropneumonia	0.3 × 2	14	8.1	NT ↓ NF	Good	Unknown	—
	M	Diabetes							
2	78	Pneumonia	0.15 × 2	9	2.7	NF ↓ NF	Good	Unknown	WBC ↓
	M	Bronchiectasis							
3	70	Chronic bronchitis	0.3 × 2	8	4.5	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ NF	Good	Eradicated	—
	M	Myocardial disease Hepatocirrhosis							
4	69	Pneumonia	0.3 × 2	11	6.3	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	Excellent	Eradicated	—
	F	Pulmonary fibrosis							
5	70	Pneumonia	0.2 × 2	6	2.4	NF ↓ NF	Poor	Unknown	—
	M	Old pulmonary tuber.							
6	50	Pneumonia	0.3 × 2	15	9	NF ↓ NT	Good	Unknown	—
	F	Rheumatoid arthritis							

NF: normal flora NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case No.	Age (y) sex		WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Eosino. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	74	B	9900	415	11.7	21.9	0	23	42	106	1.4	22
	M	A	5100	415	13.5	38.4	3	16	28	86	1.3	29
2	78	B	7700	380	11.8	16.6	0	13	11	49	0.8	21
	M	A	2700	351	11.0	14.6	4	14	18	54	0.9	19
3	70	B	14200	529	16.3	26.2	0	15	15	64	1.0	18
	M	A	7700	434	11.7	33.5	2	23	21	85	1.0	19
4	69	B	23400	355	10.5	26.5	0	13	11	50	1.3	40
	F	A	6600	386	11.4	51.6	6	15	11	52	0.8	21
5	70	B	16000	400	10.9	34.3	1	15	14	74	0.7	22
	M	A	16700	386	10.4	32.4	2	13	10	70	0.9	18
6	50	B	10700	403	10.7	33.1	1	11	14	92	0.9	16
	F	A	4300	392	10.4	32.3	3	12	12	77	0.7	16

B: before A: after

MRSAでは本剤のMICは8~128 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し、IPMと同等、他剤には勝る結果であった。

S. pneumoniae 9株でもBIPMとIPMは同等で、0.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株感受性であった。PIPCでは1 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZに8 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した1株にもBIPMのMICは0.12 $\mu\text{g/ml}$ と良好であった。

*M. catarrhalis*については本剤のMICは $\leq 0.01\sim 0.06\mu\text{g/ml}$ と良好であった。

*H. influenzae*ではIPM同様BIPMのMICは0.25~1 $\mu\text{g/ml}$ の分布を示し、他剤に数管劣る結果であった。

*K. pneumoniae*に対する本剤のMICは0.12~1 $\mu\text{g/ml}$ でIPM、CZON、CMXとほぼ同等であった。

P. aeruginosa 50株では、BIPMのMIC分布は0.5~256 $\mu\text{g/ml}$ と幅広かったが、MIC₅₀、MIC₉₀値は、各々4、16 $\mu\text{g/ml}$ で、IPMには1~2管劣るが、CAZとほぼ同等であった。

2) 臨床的検討

本剤投与症例6例の背景因子、投与量、起炎菌の消長、臨床効果および副作用の有無をTable 2に、また、本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。

胸膜肺炎の1例は有効、肺炎の4例は著効1、有効2、無効1例で、慢性気管支炎の1例は有効であった。全体として著効1、有効4、無効1の満足すべき結果であった。無効の肺炎例は、基礎疾患に陳旧性肺結核の多発性空洞病変を有する70歳男性で、本剤1回200mg 1日2回の6日間の治療にもかかわらず、十分な効果は得られなかった。

起炎菌は肺炎の1例で*S. pneumoniae*が、また、慢性気管支炎では*K. pneumoniae*と*K. oxytoca*が分離同定されたが、各々本剤投与後に消失した。

臨床的副作用は全例に認めず、臨床検査値では症例2の肺炎例で、本剤投与後3日目の末梢白血球数が2500/ μl 、好中球76%と減少したが、投与終了3日後には同3500/ μl 、48%と正常化した。その他本剤によると考えられる異常変動を示したものはみられなかった。

III. 考 察

BIPMは、IPM、PAPM、meropenem (MEPM)に続く4番目の注射用カルバペネム系抗生物質として開発されたものであるが、すでに1987年よりIPMがcilastatin (CS)との合剤で、また、本年にはPAPMがbetamipron (BP)との合剤で各々臨床使用が開始されている¹⁾。カルバペネム系抗生物質の最大の特徴は、その幅広い抗菌スペクトルと、強い殺菌的抗菌作用、グラム陰性菌に対するPost antibiotic effect (PAE)、さらに β -lactamaseへの安定性などの抗菌活性の信頼性にある^{3~5)}。従って、細菌

による種々の重症感染症や他剤無効の感染症に対する現段階における最終選択薬的な評価さえ得ているといっても過言ではない。

本剤はこれらの活性面でのカルバペネム系抗生物質の特性を余すところなく有し、特に緑膿菌を中心とするグラム陰性桿菌群には、IPMやCAZに勝る殺菌的作用や*in vivo*治療効果が報告されている。

我々のMICの検討でも、本剤は*P. aeruginosa*を除いてほぼIPMと同等の結果が得られており、MICでは表現されないその他の抗菌作用を考慮すれば、*P. aeruginosa*に対しても十分臨床効果が期待できるものと考えられる。

我々自身の臨床経験はわずかであるが、全例、中等症以上の呼吸器感染症に満足すべき臨床効果が示されている。ただ、重症例に対する投与量は1回150~200mgの1日2回ではやや不足かもしれない。

慢性気道感染症に対する用量設定試験成績では、本剤1回300mgの1日2回点滴投与の使用で、IPM/CS、500mg/500mgと同等の有効性と安全性も確認されており、その他の一般臨床試験でも内科領域感染症全体で89.5%の高い有効率が示されている¹⁾。

以上の成績と我々自身の基礎的・臨床的検討成績から、本剤は既存のIPM/CSやPAPM/BPに優るとも劣らぬ臨床的有用性が期待できると考えられるが、今後より臨床検討症例を増やしての評価が必要であると同時に、他のカルバペネム系抗生物質との適応菌種、適応症の差や、耐性菌出現傾向の差異などをより明らかにしてその位置付けを確定していくことも肝要である。

文 献

- 1) 原 耕平:新薬シンポジウム, L-627, 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 1993
- 2) 普久原 浩, 斎藤 厚:次世代抗生物質の開発動向,カルバペネム系. 総合臨床42: 285~290, 1993
- 3) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修:カルバペネム系抗生物質-panipenem/betamipron, meropenem-. 臨床評価-内科領域. 臨床と微生物19: 781~785, 1992
- 4) 角 優, 日野二郎, 橋口浩二, 沖本二郎, 八木晋, 二木芳人, 副島林造: Panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 39 (S-3): 385~393, 1991
- 5) 角 優, 日野二郎, 木村雅司, 橋口浩二, 沖本二郎, 二木芳人, 副島林造:呼吸器感染症に対するMeropenemの基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 40 (S-1): 388~393, 1992

Laboratory and clinical studies of biapenem

Yoshihito Niki, Osamu Moriya, Hideo Ohba, Kohichirou Yoshida, Kohji Hashiguchi,
Satoru Sugimura, Masamitsu Nakajima, Niro Okimoto and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01, Japan

The antimicrobial activities of biapenem(BIPM) against major pathogenic bacteria of respiratory tract infections were investigated and compared to those of other antibiotics. Six cases with respiratory tract infections were treated with BIPM and clinical efficacy and safety of the drug were evaluated.

1) *In vitro* activities (MICs) of BIPM against *Staphylococcus aureus* (both MSSA and MRSA) and *Streptococcus pneumoniae* were similar to those of imipenem (IPM) and superior to those of piperacillin (PIPC) and ceftazidime (CAZ). MICs of BIPM against gram-negative bacterial sp. were also excellent except *Haemophilus influenzae*, and MIC₉₀ of BIPM against *Pseudomonas aeruginosa* was 16 µg/ml.

2) Clinical efficacy of BIPM in 6 cases with respiratory tract infections, was evaluated as excellent in 1 patient, good in 4 patients and fair in 1 patient. No clinical side effect was observed.

3) Slight decrease of peripheral, white blood cell count was observed in one case after start of the treatment, but it was transit and recovered to normal range immediately after the end of the treatment.

According to above, BIPM was considered to be one of useful drugs in the treatment of respiratory tract infections, like as IPM/cilastatin and CAZ.