

呼吸器感染症に対する biapenem の基礎的・臨床的検討

杉本勇二・松本行雄・阪田拓哉・寺本英巳・小西龍也・千酌浩樹・山崎整児・櫃田 豊・佐々木孝夫
鳥取大学医学部第三内科*

新しいカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の呼吸器病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症に対する臨床効果及び有用性について検討を行い、下記の結果を得た。

呼吸器臨床分離菌に対する本剤の MIC₈₀ は、methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.1 µg/ml, methicillin - resistant *S. aureus*(MRSA) 50.0 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.05 µg/ml 以下、*Branhamella catarrhalis* 0.05 µg/ml 以下、*Haemophilus influenzae* 0.78 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5 µg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.39 µg/ml であった。

呼吸器感染症 5 例 (気管支拡張症、慢性気管支炎、陳旧性肺結核 + 感染、肺気腫 + 感染、肺結核の各 1 例) における本剤の臨床効果は、有効 3 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例であった。自覚的副作用は、軽度の胸部絞扼感及び心窩部痛・軟便が各 1 例に認められ、臨床検査値異常は一過性軽度の白血球減少と好酸球増多が各 1 例に認められた。

以上より本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : Biapenem, 呼吸器感染症

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生物質であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌及び嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを有している。特に緑膿菌では抗緑膿菌製剤耐性株にも強い抗菌力を示し、マウス全身感染防御試験において imipenem/cilastatin(IPM/CS) より強い *in vivo* 効果を示すとされている¹⁾。

また、本剤は腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP - I) に対し極めて安定なため、単剤投与が可能であり、既存のカルバペネム系抗生物質で問題となる中枢神経系に対する作用もほとんど示さないなどの特長を有している。

今回、我々は本剤の呼吸器由来臨床分離株に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

1. 材料と方法

1. 抗菌力

平成 3 年 1 月より平成 5 年 6 月の間に呼吸器感染症患者の喀痰より分離した *Staphylococcus aureus* 42 株 (MSSA 23 株, MRSA 19 株), *Streptococcus pneumoniae* 18 株, *Branhamella catarrhalis* 21 株, *Haemophilus influenzae* 17 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 10 株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。薬剤は本剤と対照として imipenem(IPM), ceftazidime(CAZ) を使用し

た。MIC は日本化学療法学会標準法²⁾ に準じて寒天平板希釈法により接種菌量 1×10^6 CFU / ml で測定した。測定培地として *H. influenzae* には 5% Filds enrichment (Difco) 加 Mueller - Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加 Mueller - Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller - Hinton agar (BBL) を用い、マイクロプランター MTI - 27P (佐久間製作所) を使用し被検菌を接種した。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象は平成 3 年 9 月から平成 5 年 1 月にかけて鳥取大学医学部第三内科に入院し、治験参加の同意の得られた呼吸器感染症 5 例で、その内訳は気管支拡張症、慢性気管支炎、陳旧性肺結核 + 感染、慢性肺気腫 + 感染、投与終了後肺結核と判明した症例の各 1 例であった。男性 4 例、女性 1 例で、年齢は 58 ~ 79 歳であった。投与法は本剤 1 回 300mg を生理食塩液または 5% ブドウ糖液 100 ~ 250ml に溶解し、1 日 2 回点滴静注し、投与期間は 5 日から 13 日であった。

臨床効果の判定は起炎菌の消長、喀痰量、発熱、白血球数、CRP に加え、胸部 X 線写真の経過から、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で判定した²⁾。副作用については症状を厳密に観察し、臨床検査値異常を示した症例については、本剤との関連性を検討した。

* 〒683 米子市西町 2-2

Table 1. Antimicrobial activity of biapenem and other drugs against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA (23)	biapenem imipenem ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 0.78$ $\leq 0.05 \sim 0.1$ $1.56 \sim 25$	≤ 0.05 ≤ 0.05 12.5	0.1 ≤ 0.05 12.5
MRSA (19)	biapenem imipenem ceftazidime	3.13 \sim 100 3.13 \sim 100 50 \sim >100	50 50 >100	50 50 >100
<i>S. pneumoniae</i> (18)	biapenem imipenem ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 0.2$ $\leq 0.05 \sim 0.1$ 0.1 \sim 6.25	≤ 0.05 ≤ 0.05 0.2	≤ 0.05 ≤ 0.05 1.56
<i>B. catarrhalis</i> (21)	biapenem imipenem ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 0.1$ $\leq 0.05 \sim 0.1$ $\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05 ≤ 0.05 ≤ 0.05	≤ 0.05 ≤ 0.05 0.1
<i>H. influenzae</i> (17)	biapenem imipenem ceftazidime	0.39 \sim 1.56 0.39 \sim 3.13 $\leq 0.05 \sim 0.39$	0.78 0.78 0.1	0.78 1.56 0.2
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem imipenem ceftazidime	0.1 \sim >100 0.1 \sim >100 0.39 \sim >100	3.13 3.13 6.25	12.5 12.5 50
<i>K. pneumoniae</i> (10)	biapenem imipenem ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 1.56$ 0.1 \sim 1.56 0.1 \sim 0.78	0.1 0.2 0.1	0.1 0.2 0.2

MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

MSSAに対するBIPMのMIC₅₀、MIC₈₀はそれぞれ $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、IPMに比べ若干劣るが、CAZより優れる成績であった。MRSAに対するMIC₅₀、MIC₈₀はともに $50 \mu\text{g/ml}$ であり、IPMと同様の成績であった。

*S. pneumoniae*に対しては、BIPM、IPMともに大部分の株が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZより優れた成績であった。*B. catarrhalis*に対するMIC₈₀は、BIPM、IPMともに $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、CAZも $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下と優れた成績を示した。*H. influenzae*に対しては、CAZの抗菌力が最も優れていたが、BIPMのMIC₈₀も $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

*P. aeruginosa*に対するMIC₅₀及びMIC₈₀はそれぞれBIPM、IPMともに3.13及び $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、CAZは6.25及び $50 \mu\text{g/ml}$ であった。

*K. pneumoniae*に対するMIC₈₀は、BIPMは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、IPM、CAZはともに $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

本剤を投与した症例の診断名、投与量、細菌検査結果、臨床効果、副作用をTable 2に、投与前後の臨床検査成績をTable 3に示す。

1日投与量は全例0.6g、投与期間は5日から13日であった。

臨床効果は有効3例、やや有効1例、判定不能1例であった。判定不能とした症例2は、喀痰、咳嗽、胸痛を訴え受診し、胸部X線でニボーを形成する異常陰影を認めたため、肺化膿症と考え、本剤の投与を開始したが、症状改善せず中止、その後肺生検、培養結果より肺結核症と診断、判定不能とした。

起炎菌を推定し得た症例は2例で、*P. aeruginosa*の単独感染例は消失したが、*H. influenzae*と*P. aeruginosa*の混合感染例は、副作用による投与中止のため存続した。

自覚的な副作用は、胸部絞扼感、心窩部痛・軟便が各1例に認められたが、いずれの症状も軽度一過性であった。臨床検査値の異常は、軽度の好酸球増多、白血球減少が認められたが、投与終了後には正常に復していた。

Table 2. Clinical efficacy of biapenem

No.	Age (y) Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Daily dose and duration (g·times·days)	Cosative organisms	B. T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (1h)	Clinical effect	Side effect
1	71 M	Bronchiectasis (Chronic paranasal sinusitis)	0.3 × 2 × 5	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ ↓ <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	36.9	6800	2.72	33	Fair	Chest discomfort
					↓ 37.2	↓ 7000	↓ 0.66	↓ 17		
2	79 M	Pul. tuberculosis	0.3 × 2 × 13	Unknown	37.5 ↓ 36.6	8200 ↓ 7200	5.24 ↓ 4.86	91 ↓ 97	Unevaluable	None
3	72 F	Chronic bronchitis (Parkinson disease)	0.3 × 2 × 11	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ ↓ (-)	36.7 ↓ 37.0	4600 ↓ 2900	2.02 ↓ 0.09	91 ↓ 63	Good	WBC ↓
4	65 M	Old pul. tuberculosis with infection (Old pul. tuberculosis)	0.3 × 2 × 9	Unknown	38.1 ↓ 36.3	8600 ↓ 7400	3.46 ↓ 0.18	0 ↓ 11	Good	Epigastric pain Stools loose Eo. ↑
5	58 M	CPE with infection (CPE)	0.3 × 2 × 12	Unknown	38.3 ↓ 36.6	7500 ↓ 4900	1.79 ↓ 0.12	8 ↓ 8	Good	None

CPE : chronic pulmonary emphysema Pul. : pulmonary

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

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	71 M	B	6800	422	13.7	40.6	8	17	8	198	0.8	8
		A	7000	463	14.9	44.9	3	20	9	204	0.9	7
2	79 M	B	8200	332	11.2	32.8	1	19	8	250	0.9	25
		A	7200	352	11.6	35.1	1	28	18	268	0.9	21
3	72 F	B	4600	407	13.0	39.3	8	20	8	269	1.3	12
		A	2900	415	13.0	39.9	10	21	9	264	1.2	19
4	65 M	B	8600	422	12.7	38.2	1	23	15	285	0.7	14
		A	7400	456	13.4	40.8	7	20	13	249	0.6	14
5	58 M	B	7500	431	13.5	40.3	3	22	20	222	0.7	14
		A	4900	414	12.6	37.5	1	18	25	205	0.5	17

B : before A : after

III. 考 察

BIPMは新規のカルバペネム系抗生物質で、既存のカルバペネム系抗生物質とは異なり、DHP-Iに極めて安定なため、単剤にて投与が可能であり、幅広い抗菌スペクトルと強力な殺菌作用を有している¹⁾。また、既存のカルバペネム系抗生物質で問題となった痙攣⁴⁾などの中枢神経系に対する作用もほとんど示さないことが報告されている¹⁾。

今回我々が実施した呼吸器由来の臨床分離株(MSSA, MRSA, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*)に対するMICは、IPMと同等の幅広い抗菌スペクトラムが認められたが、上回る抗菌力は得られなかった。しかしながら、本剤の内科領域感染症全体における分離菌別の細菌学的効果では、85.0%(210/247)の高い消失率を示しており、特に*P. aeruginosa*では63.3%(31/49)と従来のカルバペネム系抗生物質では得られなかった高い消失率が得られている¹⁾。また、マウス全身感染防御試験では、IPM/CSより良好なMICを上回るED₅₀値が得られている¹⁾。これらのことから本剤は我々が実施したMIC以上の臨床効果が期待できるものと推察された。

本剤の臨床効果は、有効3例、やや有効1例、判定不能1例であった。やや有効の1例は投与5日後に軽度の

胸部絞扼感出現で投与を中止したため、十分な効果が得られなかったものと考ええる。

副作用及び臨床検査値異常はともに5例中2例に出現し、若干高い出現率であったが、いずれの症状・項目とも軽度一過性であり、本剤の全体の副作用発現率が2.2%(29/1340)、臨床検査値異常発現率が10.7%(137/1298)であったことより¹⁾、我々の実施した試験における発現率は偶然的なものと考ええる。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対し、有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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) MIC測定法改定委員会:最小発育阻止濃度(MIC)測定法改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武 毅, 力富直人, 宇塚良夫, 宍戸春美:慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 4) 厚生省薬務局:イミペネム・シラスタチン配合剤(チェナム)投与と痙攣, 意識障害。医薬品副作用情報 No.99: 2~3, 1989

Basic and clinical studies on biapenem in respiratory tract infections

Yuji Sugimoto, Yukio Matsumoto, Takuya Sakata, Hidemi Teramoto, Tatsuya Konishi, Hiroki Chikumi, Seiji Yamasaki, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

We performed laboratory and clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem, in respiratory tract infections with the following results.

The MICs of BIPM against clinical isolates were determined with inoculum size of 10⁶ CFU/ml.

The MIC₈₀ was 0.1 µg/ml for *S. aureus* (MSSA), 50 µg/ml for *S. aureus* (MRSA), ≤ 0.05 µg/ml for *S. pneumoniae*, ≤ 0.05 µg/ml for *B. catarrhalis*, 0.78 µg/ml for *H. influenzae*, 12.5 µg/ml for *P. aeruginosa* and 0.1 µg/ml for *K. pneumoniae*.

Clinical evaluation of BIPM in 5 patients with respiratory tract infections was good in 3, fair in 1, unevaluable 1. The incidence of side effects was 2 patients and abnormal laboratory findings was 2 patients.

These results suggest that BIPM is a useful antibacterial agent for respiratory tract infections.