

Biapenem の基礎的・臨床的検討

澤江義郎[#]・岡田 薫・大塚輝久・三角博康・下野信行・江口克彦・仁保喜之九州大学医学部第一内科,
医療技術短期大学部*[#]

二宮 清

国立療養所福岡東病院呼吸器科

熊谷幸雄

福岡市医師会成人病センター内科

高木宏治

早良病院内科

隅田穰男・井上孝利・豊嶋崇徳

唐津赤十字病院内科

新規開発の注射用 carbapenem 系抗生物質である biapenem(BIPM)について、基礎的・臨床的検討を行った。

臨床分離株 9 菌種 238 株に対する BIPM の抗菌力を、imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), および penem 系薬の SY-5555 を対照薬として測定した。本剤に対する菌種ごとの MIC₉₀ は methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.20, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) および *Enterococcus faecalis* 100, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 及び *Citrobacter freundii* 0.78, *Enterobacter* spp. 1.56, *Proteus* spp. 3.13, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5 µg/ml であった。これらの値を対照薬と比較すると、グラム陽性菌では MEPM とほぼ同等で他剤より 1 管程度劣った。グラム陰性菌では、MEPM より 1~4 管劣るが、PAPM とはほぼ同等で IPM, SY-5555 と同等もしくは 1~4 管近く優れていた。

肺炎 9 例、肺化膿症 2 例、急性気管支炎 2 例、慢性気道感染症 6 例、敗血症 1 例、腎盂腎炎 3 例の計 23 例に対し BIPM を 1 回 150 または 300mg, 1 日 2 回、3~22 日間投与したところ、著効 2 例、有効 17 例、やや有効 1 例、判定不能 3 例で有効率は 95.0% であった。12 例で検出された起炎菌はすべて消失した。副作用として発疹が 1 例認められた。臨床検査値異常としては、RBC, Ht の減少と好酸球増加、好酸球増加と GPT 上昇、好塩基球増加と Al-p 上昇が各 1 例に認められた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 抗菌力, 内科領域感染症

Biapenem(BIPM)は新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質で、4 α 位に methyl 基、3位に pyrazolotriazolium 基が導入されたものである。ヒト腎デヒドロペプチターゼ I (DHP-I)に安定であることから、DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を配合することなく単剤での投与が可能である^{1,2)}。本剤は β -lactamaseに極めて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性

菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である^{3,4)}。各種病原菌によるマウスの実験感染症に対する治療実験では *in vitro* の抗菌力を上回る強い感染防御効果を示すといわれている⁵⁾。また中枢神経系に対する作用はマウス(静脈内投与)、ラット(脳室内投与)およびウサギ(静脈内投与)において imipenem (IPM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), cefazolin

*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

(CEZ), penicillin G (PCG)に比して格段に低いことが報告されている⁶⁾。

そこで、BIPMの臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの有効性、安全性および有用性について検討した。

I. 材料および方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から主として昭和63年4月から平成4年9月までの間に分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 19株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Enterobacter* spp. 27株, *Citrobacter freundii* 27株, *Proteus* spp. 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株について日本化学療法学会標準法⁷⁾に準じて、BIPMと対照薬としての imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), SY-5555の最小発育阻止濃度(MIC)を同時に測定した。なお、測定培地として Mueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い、接種菌液には感受性用ブイオン(栄研)で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈して用いた。

2) 臨床効果と安全性の観察

平成3年10月から平成4年5月までの間に九州大学第一内科およびその関連施設にて加療された患者のうち、本試験に参加の同意が得られた肺炎9例、肺化膿症2例、急性気管支炎2例、慢性気道感染症6例、敗血症1例、腎盂腎炎3例の計23例に対しBIPMを投与し、臨床効果と安全性について検討した。

BIPMの投与量、投与方法は原則として1回150または300mg(力価)を朝夕の1日2回、生理食塩液または5%ブドウ糖液100mgに溶解して、30~60分かけて点滴静注した。なお、投与開始前にBIPMの皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。投与期間は原則として3~14日間としたが、患者の状態等により必要に応じて適宜変更した。

臨床効果の判定は自覚症状、胸部X線像などによる炎症局所所見の改善、起炎菌の消長、臨床検査成績の正常化などにより総合的に行った。即ち、自覚症状と炎症局所所見の改善とともに、起炎菌の消失、白血球数、CRP、血沈値、尿所見などの臨床検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし、特に3日間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状や炎症局所所見の改善がみられても臨床検査成績の改善が不十分であったものを「やや有効」とした。自覚症状や炎症局所所見、起炎菌、臨床検査成績の正常化が全く認められなかったものを「無効」とした。また、

重篤な基礎疾患のために他剤の併用が先行抗生剤から引き続いて使用されて、感染症状の推移の観察が明確にできなかったものを「判定不能」とした。

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」とし、起炎菌が明らかでなく、菌の消長が明らかにできなかったものは「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり菌検索ができなくなったときも「消失」とした。

安全性については、患者の訴えをよく聴くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定したBIPM, IPM, PAPM, MEPM, SY-5555のMIC分布範囲、MIC₅₀、MIC₉₀をTable 1に示した。

グラム陽性球菌に対するBIPMの抗菌力(MIC)はMSSAでは $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が0.10 MIC₉₀が0.20 $\mu\text{g/ml}$ と優れており、IPM, PAPMの抗菌力より1~2管劣っていたが、MEPM, SY-5555とはほぼ同等であった。MRSAでは、0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに100 $\mu\text{g/ml}$ と他の3剤同様に耐性株が多かった。*E. faecalis*では0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が6.25, MIC₉₀が100 $\mu\text{g/ml}$ とIPM, PAPM, SY-5555の抗菌力より1~2管劣っていたが、MEPMとはほぼ同等であった。

グラム陰性桿菌に対するBIPMの抗菌力は、*E. coli*では $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が0.10, MIC₉₀が0.78 $\mu\text{g/ml}$ とMEPMより劣るが、IPM, PAPM, SY-5555の抗菌力よりやや優れていた。*K. pneumoniae*では0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が0.39, MIC₉₀が0.78 $\mu\text{g/ml}$ とMEPMよりやや劣るがIPM, PAPMとはほぼ同等であった。*Enterobacter* spp.ではすべて1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC₅₀が0.39, MIC₉₀が1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*C. freundii*でも、すべて0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC₅₀が0.2, MIC₉₀が0.78 $\mu\text{g/ml}$ と優れていたが、MEPMにはやや劣っていた。*Proteus* spp.では、0.10~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が1.56, MIC₉₀が12.5 $\mu\text{g/ml}$ と他菌種に比べると抗菌力が劣っていたがIPM, PAPMより1管程度優れていた。*P. aeruginosa*では、0.20~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が1.56, MIC₉₀が12.5 $\mu\text{g/ml}$ でMEPMに1管劣るものの、IPMとはほぼ同等、PAPMより1管優れていた。SY-5555には抗菌力が認められなかった。

2) 臨床効果と安全性

Table 2に示すような肺炎9例、肺化膿症2例、急性気管支炎2例、慢性気道感染症6例、敗血症1例、腎盂腎

Table 1. Antibacterial activity of biapenem against clinical isolates

Organism (No. of Isolates)	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA) (30)	biapenem	≦ 0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	imipenem	≦ 0.05 ~ 0.20	≦ 0.05	≦ 0.05
	panipenem	≦ 0.05 ~ 0.20	≦ 0.05	0.10
	meropenem	0.10 ~ 1.56	0.10	0.20
	SY-5555	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
<i>S. aureus</i> (MRSA) (19)	biapenem	0.39 ~ 100	100	100
	imipenem	0.10 ~ 100	100	100
	panipenem	0.10 ~ 100	100	100
	meropenem	0.10 ~ 50	50	50
	SY-5555	0.39 ~ >100	>100	>100
<i>E. faecalis</i> (27)	biapenem	3.13 ~ >100	6.25	100
	imipenem	1.56 ~ >100	1.56	25
	panipenem	0.78 ~ >100	3.13	25
	meropenem	3.13 ~ >100	6.25	50
	SY-5555	0.78 ~ >100	1.56	50
<i>E. coli</i> (27)	biapenem	≦ 0.05 ~ 3.13	0.10	0.78
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	0.78
	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	meropenem	≦ 0.05 ~ 3.13	≦ 0.05	≦ 0.05
	SY-5555	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (27)	biapenem	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78
	imipenem	0.20 ~ 1.56	0.78	0.78
	panipenem	≦ 0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	meropenem	≦ 0.05 ~ 3.13	≦ 0.05	0.10
	SY-5555	0.39 ~ 3.13	0.39	3.13
<i>Enterobacter</i> spp. (27)	biapenem	0.10 ~ 1.56	0.39	1.56
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
	meropenem	≦ 0.05 ~ 0.78	≦ 0.05	0.20
	SY-5555	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>C. freundii</i> (27)	biapenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.10 ~ 3.13	0.39	0.78
	meropenem	≦ 0.05 ~ 1.56	≦ 0.05	0.10
	SY-5555	0.39 ~ 25	0.78	6.25
<i>Proteus</i> spp. (27)	biapenem	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
	panipenem	0.10 ~ 6.25	3.13	6.25
	meropenem	≦ 0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	SY-5555	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (27)	biapenem	0.20 ~ 12.5	1.56	12.5
	imipenem	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	panipenem	1.56 ~ 50	12.5	25
	meropenem	≦ 0.05 ~ 25	0.78	6.25
	SY-5555	6.25 ~ >100	>100	>100

炎3例の計23例に対しBIPMを使用した。症例は、19歳から83歳までの男性14名、女性9名で、60歳以上の高齢者が約60%を占めていた。肺炎・肺化膿症の4例、急性気管支炎の1例、腎盂腎炎の2例を除き何らかの基礎疾患を有しており、感染症の難治性要因である糖尿病や悪性腫瘍などが半数以上に認められた。

起炎菌は12例に検出され、呼吸器感染症では*S. pneu-*

moniae 3例、*Moraxella catarrhalis* 1例、*Haemophilus influenzae* 2例、*Pseudomonas acidovorans* 1例、その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1例、*S. aureus*と*M. catarrhalis*の複数菌感染が1例で、腎盂腎炎の3例では全て*E. coli*であった。

BIPMの使用量および使用期間は1日量300mgまたは600mg、3~22日間であった。

Table 2-1. Clinical results of cases treated

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
		Underlying disease		Dose mg×times/day	Duration (days)	Total dose (mg)		Clinical	Bacteriological	
1	77 M	Pneumonia ----- Diabetes mellitus	Moderate	300 × 2	14	8400	—	Good	Unknown	—
2	69 M	Pneumonia ----- —	Moderate	150 × 2	14	4050	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	Good	Eradicated	—
3	55 M	Pneumonia ----- Alcoholic hepatopathy	Moderate	300 × 2	15	8700	<i>H. influenzae</i> ↓ N. F.	Good	Eradicated	—
4	71 M	Pneumonia ----- Diabetes mellitus Hypertension	Moderate	300 × 2	14	8100	NF-GNR ↓ N. F.	Good	Eradicated	—
5	57 F	Pneumonia ----- Bronchial asthma	Moderate	300 × 2	12	6900	<i>H. influenzae</i> ↓ N.D.	Good	Unknown	Basophil ↑ ALP ↑
6	83 F	Pneumonia ----- —	Moderate	150 × 2	13	3750	N. F.	Good	Unknown	—
7	81 F	Pneumonia ----- Chronic bronchitis	Moderate	300 × 2	12	7200	<i>P. acidovorans</i> ↓ —	Good	Eradicated	—
8	27 M	Pneumonia ----- ALL Bronchial asthma	Severe	300 × 2	13	7250	—	Unknown	Unknown	—
9	63 M	Pneumonia ----- Cerebral hemorrhage Cirrhosis, Hepatoma Diabetes mellitus	Moderate	300 × 2	20	12000	—	Unknown	Unknown	—
10	60 F	Pneumonia ----- Lung abscess ----- —	Moderate	300 × 2	8	4800	N. F.	Good	Unknown	—
11	62 M	Lung abscess ----- —	Severe	300 × 2	22	12600	N. F.	Good	Unknown	—
12	59 F	Acute bronchitis ----- —	Mild	150 × 2	8	2400	N. F.	Good	Unknown	—
13	27 M	Acute bronchitis ----- ALL Bronchial asthma	Severe	300 × 2	4	2100	—	Unknown	Unknown	—
14	57 M	Bronchiectasis + infection ----- —	Moderate	300 × 2	14	8100	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	Good	Eradicated	—
15	69 F	Bronchiectasis + infection ----- —	Moderate	150 × 2	14	4200	N. F.	Good	Unknown	—
16	52 M	Bronchiectasis + infection ----- Chronic hepatitis B	Moderate	300 × 2	7	3900	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Good	Eradicated	—

Table 2-2. Clinical results of cases treated

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
		Underlying disease		Dose mg×times/day	Duration (days)	Total dose (mg)		Clinical	Bacteriological	
17	72 M	Bronchiectasis + infection ----- Respiratory failure CO ₂ narcosis Cor pulmonale	Severe	300 × 2	3	1800	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ —	Fair	Eradicated	—
18	73 M	Bronchiectasis + infection ----- —	Moderate	300 × 2	14	8100	N. F.	Good	Unknown	—
19	63 M	Pulmonary emphysema + infection ----- —	Moderate	300 × 2	14	8400	<i>B. catarrhalis</i> ↓ N. F.	Good	Eradicated	
20	59 M	Sepsis ----- Diabetes mellitus	Severe	300 × 2	3	1200	—	Good	Unknown	Eruption Eosinophil ↑ GPT ↑
21	72 F	Pyelonephritis ----- Essential hypertension	Moderate	300 × 2	7	3900	<i>E. coli</i> ↓ N. F.	Good	Eradicated	RBC ↓ Ht ↓ Eosinophil ↑
22	19 F	Pyelonephritis ----- —	Moderate	300 × 2	7	3900	<i>E. coli</i> ↓ —	Excellent	Eradicated	—
23	60 F	Pyelonephritis ----- —	Moderate	300 × 2	7	3900	<i>E. coli</i> ↓ —	Excellent	Eradicated	—

臨床効果は、基礎疾患として悪性腫瘍を有し、かつ感染症としても重症であったため他の抗生物質が併用され判定不能であった3例を除く20例で検討された。呼吸器感染症においては、肺炎の8例、肺化膿症の2例および急性気管支炎の1例は全て有効、気管支拡張症の感染時では4例中3例が有効、1例がやや有効、慢性肺気腫の二次感染の1例は有効であった。呼吸器感染症以外では、敗血症の1例が有効、腎盂腎炎の3例中2例が著効、1例が有効であった。全体では、20例中19例、95.0%が有効と、非常に優れた有効率を示した (Table 3)。重症度別にみると軽症の1例および中等症の16例はいずれも有効以上で、重症例で有効2例、やや有効1例であった。やや有効の症例は基礎疾患に呼吸不全、肺性心、CO₂ナルコーシスを有する重症患者であった (Table 4)。

細菌学的効果は、検出された13株全てが消失した (Table 5)。

安全性に関しては、副作用として1例に発疹が出現したが、特に処置することなく中止により消退した。臨床検査成績ではRBC、ヘマトクリットの減少および好酸

球増加が1例、好塩基球およびAl-p上昇が1例、好酸球増加およびGPT上昇が1例の計3例に異常が認められた。

III. 考 察

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質のBIPMは、幅広い抗菌スペクトルと強力な殺菌的抗菌力を有している。また、DHP-Iに極めて安定であることから単剤で使用できる。

われわれの臨床分離株に対するBIPMの抗菌力の検討成績をみると、MRSAおよび*E. faecalis*に対してはMIC₉₀で100 μg/mlと耐性であったが、MSSAおよびグラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa*に対しても、MEPMと比べるとMIC₅₀、MIC₉₀ともに1管劣っていたが、他の対照薬より優れた抗菌力を示した。われわれが検討できなかった菌種のMIC₉₀についてみると、*S. pneumoniae*は0.10 μg/ml、*H. influenzae*は3.13 μg/mlと報告されており、尿路感染症は勿論のこと、呼吸器感染症の治療薬として十分な抗菌力を持つといえる。

われわれのBIPM使用例は肺炎10例、肺化膿症2例などの呼吸器感染症19例のほか敗血症1例、腎盂腎炎3例

Table 2-3. Laboratory findings in cases treated with biapenem

No	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	LDH	Al-P (K) (IU)	γ -GTP	T-bil	BUN	S-Cr	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR		
					Neut.	Eosi.	Baso.	Mono.										Lymph.	Na	K			Cl	
1	B 397	13.1	36.8	14200	84	0	0	5	11	16.5	21	8	327	6.6	28	1.1	23.3	1.1	133	4.1	94	16.3	34	
	A 362	11.6	34.3	3900	47	0	0	8	45	27.9	17	10	291	5.1	18	0.7	9.7	0.8	139	4.2	101	(-)	12	
2	B 436	14.0	41.3	15200	93	0	0	1	7	34.9	113	68	386	13.7	36	0.8	24.4	1.2	134	4.8	93	12.3	60	
	A 419	13.6	41.4	5700	49	0	0	9	42	37.8	49	46	275	13.2	36	0.7	17.9	0.9	141	5.6	98	(-)	21	
3	B 522	16.3	51.9	11700	75	1	0	7	18	26.7	104	199	411	9.5	261	3.1	19.9	1.5	140.9	4.1	102	20.7	84	
	A 467	15.3	43.3	4400	53	4	0	2	41	35.1	30	71	353	6.7	90	0.9	16.0	1.3	144.8	4.3	104	1.0	8	
4	B 404	13.3	40.2	9500	87	0	0	2	11	23.1	33	23	444	3.9	19	0.6	24.7	1.3	141.6	4.3	102	31.6	94	
	A 368	12.7	36.7	430	53	0	1	6	40	39.5	13	7	324	4.9	14	0.7	19.4	1.2	142.6	3.7	104	0.2	38	
5	B 512	13.9	46.0	18600	89	0	0	5	5	31.8	14	12	497	9.1	10	0.9	10.3	0.8	138.9	3.8	98	14.9	49	
	A 499	14.3	48.5	6000	57	4	4	8	31	29.4	21	19	431	13.0	9	0.6	9.2	0.7	141.3	4.3	103	0.3	22	
6	B 400	11.5	37.8	7900	77	1	0	2	19	15.8	19	8	346	6.7	34	0.6	18.0	0.9	139.2	2.3	94	14.5	102	
	A 383	10.7	35.8	5200	53	6	0	11	30	32.5	37	20	343	11.1	27	0.6	17.4	0.6	139.4	4.3	100	0.1	85	
7	B 426	12.5	39.7	4700	69	1	3	9	19	18.5	10	7	292	141	6	0.88	13.9	0.68				8.9		
	A 438	12.7	40.6	3500	51	0	8	9	40	17.5	17	9	343	205	6	0.52	24.0	0.76	138	4.9	95	1.9		
8	B 275	9.9	29.2	19400						4.3	23	11	793	254	36	0.7	8	0.7	135	4.1	90	7.6	60	
	A 344	11.3	35.9	7200	78	0	0	0	21	4.8	17	10	594	266	63	0.9	17	0.7	141	3.6	95	0.2	0	
9	B 413	11.3	35.7	9400						8.2	88	55	504	149	116	0.8	22	0.7	149	3.6	110	0.2	35	
	A			8000							50	35	472	196	61	0.8	23	0.6	136	4.2	102	0.2	47	
10	B 417	13.8	41.7	10300	62	6	0	3	29	35.7	19	15	400	6.8	21	0.8	11.9	0.7	139.7	4.3	102	4.2	71	
	A 398	12.8	38.9	7200	70	0	0	4	25	34.5	26	30	314	7.7	21	0.5	13.1	0.7	140.6	4.7	103	0.8	50	
11	B 492	15.3	45.5	21800	83	0	0	2	14	45.8	35	57	397	12.9	69	1.8	20.4	0.9	133.8	4.9	92	45.4	110	
	A 376	12.0	35.5	6800	60	6	0	2	31	30.4	28	40	439	11.7	26	0.4	11.8	0.8	144	4.9	105	0.7	45	
12	B 409	12.7	39.3	11600	85	0	0	3	12	22.9	24	17			17								4.3	14
	A 397	12.8	37.9	5100	56	5	0	9	30	25.8	26	23	249	6.1	18	0.7	14.3	0.8	142	3.9	103	(-)	11	

B : before A : after

Table 2-4. Laboratory findings in cases treated with biapenem

No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				Plts. ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	LDH	Al-P (K) (IU)	γ -GTP	T-bil	BUN	S-Cr	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR	
					Neut.	Eosi.	Baso.	Mono.										Lymph.	Na	K			Cl
13	B	291	9.1	28.1	100				1.7	54	66	409	683	164	0.9	10	0.7	138	4.7	101	20.4	127	
	A	237	7.5	24.2	100				1.0	109	81	507	1501	264	1.3	16	0.7	141	3.1	99	17.6	144	
14	B	462	15.2	43.5	9400	60	2	1	9	28	24	15	253	9.7	68	1.03	13.8	0.9	141	4.0	104	5.54	44
	A	398	13.1	37.8	4900	33	5	2	12	48	15	18	177	6.2	33	0.44	14.3	0.8	140	4.1	106	0.14	4
15	B	400	13.7	40.6	10200	64	0	1	3	32	21	11	312	10.9	11	0.47	12.0	0.5	144	4.6	104	1.93	104
	A	353	12.5	36.3	7700	37	0	1	11	51	15	11	262	10.6	13	0.36	17.4	0.4	140	4.8	103	1.74	120
16	B	483	15.4	48.7	7800	83	0	0	7	10	70	56	292	294	28	1.69	21.3	0.83	139	2.9	100	15.5	21
	A	458	14.4	44.4	4580	50	1	0	8	41	69	28	444	179	23	0.58	10.1	0.61	138	4.0	99	4.3	10
17	B	426	13.4	46.1	15500	94	0	0	2	4	269	148	732	8.7	50	1.17	22.3	1.2	145	5.1	93	1.11	7
	A	418	13.0	41.4	11000	84	0	0	1	15	33	72	308	6.2	28	0.72	11.8	0.6	143	3.8	91	11.25	24
18	B	346	10.7	33.5	12400	90	1	0	6	3	28	16	248	6.6	22	0.36	21.3	0.8	144	4.6	100	27.82	60
	A	342	10.5	32.6	7700	85	5	0	3	7	20	15	260	7.1	21	0.34	19.9	0.9	141	4.6	97	3.47	72
19	B	481	15.9	48.1	10100	79	1	1	7	12	32	18	305	8.4	113	1.4	12.6	1.2	138	4.2	99	13.8	30
	A	416	14.0	41.4	3900	48	3	0	6	43	28	22	257	7.0	65	0.4	8.5	1.1	142	4.5	103	(-)	25
20	B	476	14.7	43.9	6000	78	4	0	3	14	60	50	648	3.2	24	1.2	16.9	1.1	142.1	3.8	105	41.5	40
	A	504	15.0	45.2	8400	69	13	0	2	15	81	109	819	3.8	56	0.9	15.2	0.9	134.4	3.6	100	26.8	32
21	B	486	14.5	45.5	11800	61	1	0	7	31	36	28	323	6.6	21	0.6	16.0	1.0	143.8	3.6	101	11.8	74
	A	368	11.3	33.1	6000	44	9	0	5	42	32	28	371	5.6	16	0.4	14.7	0.7	145.1	4.5	107	0.8	42
22	B	448	13.4	42.0	9400	82	0	0	7	11	16	8	449	4.5	9	0.5	11.3	0.9	139.5	4.2	101	24.9	59
	A	383	11.9	34.2	4000	44	3	0	3	50	14	13	344	3.8	13	0.6	13.9	0.8	143.5	4.9	105	1.2	36
23	B	466	13.9	41.9	12900	81	1	0	2	16	33	35	392	7.4	46	0.9	17.4	0.9	141.8	3.9	102	4.0	32
	A	455	13.4	40.7	8300	48	6	0	1	38	16	17		6.7	43	0.9	17.9	0.9	143.7	4.5	106	0.2	37

B : before A : after

Table 3. Clinical results of biapenem treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)*
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Respiratory tract infection	Pneumonia	8		8		100
	Lung abscess	2		2		100
	Acute bronchitis	1		1		100
	Bronchiectasis + infection	4		3	1	75
	Pulmonary emphysema + infection	1		1		100
Sub total	16		15	1		93.8
Others	Sepsis	1		1		100
	Pyelonephritis	3	2	1		100
	Sub total	4	2	2		100
Total	20	2	17	1		95.0

* (Excellent + Good)/(No. of cases)

Table 4. Clinical results of biapenem treatment classified by severity of disease

Severity	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)*
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	1		1			100
Moderate	16	2	14			100
Severe	3		2	1		66.7
Total	20	2	17	1		95.0

* (Excellent + Good)/(No. of cases)

Table 5. Bacteriological response of isolated organisms to biapenem therapy

Organisms	No. of cases	Bactriological response				Eradication rate (%)*
		Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Unchanged	
Monomicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i>	3	3			100
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1			100
	<i>E. coli</i>	3	3			100
	<i>H. influenzae</i>	2	2			100
	<i>P. acidovorans</i>	1	1			100
	NF-GNR	1	1			100
Sub total	11	11				100
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1			100
	Sub total	1	1			100
Total	12	12				100

* Eradicated strains / (No. of strains - No. of unknown strains)

の総計 23 例であったが、1 日 300 または 600mg、3~22 日間の使用で、著効 2 例、有効 17 例、やや有効 1 例、判定不能 3 例で、有効率は 95.0% と優れた成績であった。やや有効であった 1 例は基礎疾患に呼吸不全、肺性心、CO₂ナルコーシスを有する重症患者であり、MRSA と *M. catarrhalis* が検出された例であった。判定不能の 3 例は重症例で他剤の併用例であったが、臨床的には有用に作用していると考えられるものであった (Table 4)。全国集計の内科領域での有効率は全体で 89.2% で、肺炎で 89.9%、慢性気道感染症 91.1%、敗血症・感染性心内膜炎 88.9%、尿路感染症 100% となっており、重症例でも 80% 前後の有効率で⁸⁾、われわれの成績同様に非常に優れたものであった。また、既存のカルバペネム系抗生物質の投与量が通常 1 日量 500~1000mg であることを考えると、BIPM は 300~600mg と少ない 1 日投与量で優れた効果が期待できるといえる。BIPM の吸収・排泄については 5 名の健康成人での 300mg の 1 時間点滴静注に 17.3 ± 2.2 μg/ml の血中濃度が得られ、血中半減時間は 1.03 ± 0.10 時間、AUC 29.2 ± 4.8 μg·hr/ml、この時の累積尿中排泄率は 63.4 ± 4.5% と報告されている⁹⁾。これは IPM 500mg 点滴静注時とほぼ一致する成績と考えられ、抗菌力を勘案すると 300mg でも十分に有効に作用するといえる。また喀痰、肺組織、胸水などの体液・組織移行性も良好と報告されている⁸⁾。細菌学的効果は、呼吸器感染症の *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* および *P. acidovorans*, 尿路感染症の *E. coli* は全株消失した。

安全性に関しては、副作用として発疹が 1 例認められたが、投与中止により消失した。本剤の関与が疑われる臨床検査値異常は、RBC、Ht の減少、好酸球増多が 1 例、好酸球の増多、GPT の上昇 1 例、好塩基球増多、Al-p の上昇 1 例が認められた。全国集計では 1340 例中 29 例、2.2% に副作用が認められ、その主なものは発疹、下痢、嘔気などであった。また、臨床検査値異常は 1298 例中 139 例、10.7% とやや高率に認められ、好酸球増加、GOT、GPT 上昇、γ-GTP 上昇などが主なものであった⁸⁾。

これらの成績より、BIPM は既存のカルバペネム系抗生物質より少ない投与量で、幅広い疾患に対して有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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(1), 203 ~ 207, 1991
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*: 36(2), 481 ~ 483, 1992
- 3) 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(6), 994 ~ 1000, 1990
- 4) Neu H C, Jian - Wei Gu, Wei fang and Nai - Xun Chin: *In Vitro* Activity and β - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob. Agents Chemother.*: 36(7), 1418 ~ 1423, 1992
- 5) 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
- 6) Kamei C, Kitazumi, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative Study of Certain Antibiotics on Epileptogenic Property, Including (1Rp_i, 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 Spectrum. *J. Pharmacobio Dyn.*: 14, 509 ~ 517, 1991
- 7) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について (1968 年制定, 1974 年改定). *Chemotherapy* 29:76 ~ 79, 1981)
- 8) 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
- 9) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura M and Sasaki T: Phase I study of L - 627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. *International Journal of Clinical Pharmacology*: 31(2),70~76, 1993

Bacteriological and clinical studies on biapenem

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Teruhisa Otsuka, Hiroyasu Misumi,
Nobuyuki Shimono, Katsuhiko Eguchi and Yoshiyuki Niho
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and
School of Health Sciences, Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

Kiyoshi Ninomiya

Department of Internal Medicine, Fukuoka-higashi National Hospital

Yukio Kumagai

Department of Internal Medicine, Seijinbyo-center Hospital

Koji Takaki

Department of Internal Medicine, Sawara Hospital

Ikuo Sumita, Takatoshi Inoue and Takanori Toshima

Department of Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on biapenem (BIPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, with the following results.

1. Antibacterial activity

The MICs of BIPM against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. The MIC₉₀ was 0.2 µg/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), 100 for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterococcus faecalis*, 0.78 for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Citrobacter freundii*, 1.56 for *Enterobacter* spp., 3.13 for *Proteus* spp., and 12.5 for *Pseudomonas aeruginosa*. Its activity against gram-positive cocci was almost the same as meropenem (MEPM), and less than imipenem (IPM) and panipenem (PAPM). Its activity against gram-negative rods was less than MEPM, but almost the same as PAPM, more potent than IPM.

2. Clinical efficacy

Two patients with acute bronchitis, 9 with pneumonia, 6 with chronic respiratory tract infection, 1 with sepsis, and 3 with pyelonephritis were treated with BIPM at a daily dose of 300~600mg for 3~22 days. Clinical response was excellent in 2, good in 17, fair in 1 and unknown in 3 patients. The causative organisms were all eradicated. Eruption was seen in one patient, and elevation of RBC, Ht, basophil, eosinophil, GOT and ALP were noted in 3 patients.