

## 細菌性肺炎に対する biapenem の基礎的・臨床的検討

市川洋一郎・徳永尚登・白石恒明・田中雅子・大泉耕太郎  
久留米大学医学部第一内科\*

新規開発の注射用 carbapenem 系抗生物質である biapenem(BIPM)を細菌性肺炎に投与し、基礎的・臨床的検討を行った。

本剤 300mg を投与した時の血漿中濃度と喀痰中濃度を測定した。血漿中濃度のピーク値は投与終了時に 12.4  $\mu\text{g/ml}$  を示した。喀痰中濃度のピークは、投与終了 30 分後および 41 分後に 0.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

7 例の細菌性肺炎患者に対して本剤を 1 回 300mg、1 日 2 回、8~15 日間点滴静脈内投与した。臨床効果は、著効 2 例、有効 5 例で有効率は 100% であった。細菌学的効果は、*Haemophilus influenzae* が 3 例で検出され、うち 2 例は消失、1 例は投与後の検査が行えず不明であった。副作用は認められず、本剤の関与が疑われる臨床検査値異常も認められなかった。

これらの結果から、BIPM は細菌性肺炎に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

**Key words:** Biapenem, カルバペネム, 喀痰移行, 細菌性肺炎, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー株式会社において新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。

本剤は、カルバペネム骨格の 4 $\alpha$  位に methyl 基、3 位に pyrazolotriazolium 基が導入されており、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<sup>1, 2)</sup>。本剤は  $\beta$ -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とされる<sup>3, 4)</sup>。各種病原菌によるマウスを用いた各種実験感染症に対しては *in vitro* の抗菌力を上回る強い感染防御効果を示す<sup>5)</sup>。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(CEZ), penicillin G (PCG) に比して格段に低いことが報告されている<sup>6)</sup>。そこで、BIPM の喀痰中濃度を測定するとともに、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. 喀痰への移行濃度

肺炎の患者(年齢 68 歳, 体重 53kg, 男性)に対し、本剤 300mg を生理食塩液 100ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注した。喀痰喀出時に、その都度検体を採取した。また、血漿は投与終了時、1, 2, 3 時間後に採取した。

検体の取り扱い、喀痰は 3-(N-モルフォリノ)プロパンスルホン M 酸(MOPS, 0.05M pH7.0)緩衝液を等量加え凍結保存した。血液はヘパリン添加で採血後速やかに遠心分離し、得られた血漿に MOPS 緩衝液を等量加え凍結保存した。いずれの検体も凍結保存の条件は -80  $^{\circ}\text{C}$  とした。

濃度測定は、*Staphylococcus aureus* IFO 14607 を検定菌としたペーパーディスク法で行った。

#### 2. 臨床的検討

対象は、平成 3 年 3 月から平成 4 年 2 月までの間に当院を受診した中等症の細菌性肺炎患者 7 例(男性 6 例, 女性 1 例)、年齢は 26 歳~80 歳(平均 60.3 歳)であった。全症例とも治験参加の際にその目的、有効性および予想しうる副作用などについて十分説明をし、同意を得た後投与した。

BIPM の投与量、投与方法は 300mg (力価)を朝夕の 1 日 2 回、生理食塩液に溶解して、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。

臨床効果の判定は自覚症状、胸部 X 線像、白血球数、CRP、赤沈値などの炎症局所所見の改善を指標として、著効、有効、やや有効、無効に判定し、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。

\* 〒830 福岡県久留米市旭町 67

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. 喀痰への移行濃度

本剤1回300mg 1日2回14日間点滴静注した細菌性肺炎症例の初回投与時に血漿中・喀痰中濃度を測定した。Fig. 1に示すように、血漿中濃度のピーク値は投与終了時に12.4 $\mu$ g/mlを示した。喀痰中濃度のピークは、投与終了30分後および41分後に0.5 $\mu$ g/mlであったが、投与

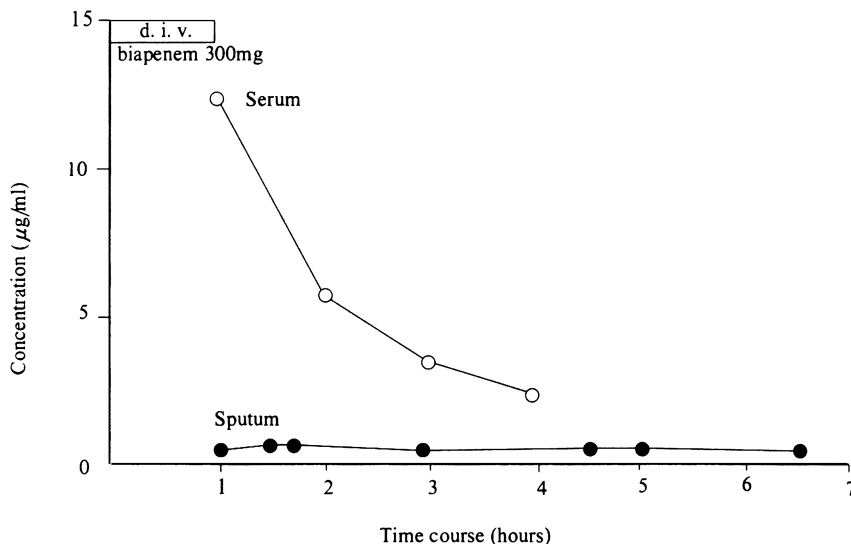


Fig. 1. Concentration of biapenem in serum and sputum.

Table 1. Clinical and bacteriological effects of biapenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Dose mg $\times$ /day	Duration (days)	Total dose (mg)	Isolated organisms (MIC $\mu$ g/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	63 M	Pneumonia ----- Old pulmonary tuberculosis Bronchiectasis Cerebral infarction	Moderate	300 $\times$ 2	14	8400	<i>H. influenzae</i> (1.56) ↓ N. F.	Good	Eradicated	(-)
2	70 M	Pneumonia ----- (-)	Moderate	300 $\times$ 2	15	9000	<i>H. influenzae</i> (0.78) ↓ N. D.	Good	Unknown	(-)
3	77 M	Pneumonia ----- Pulmonary aspergillosis Lung cyst	Moderate	300 $\times$ 2	14	8400	N. F.	Good	Unknown	(-)
4	26 F	Pneumonia ----- (-)	Moderate	300 $\times$ 2	11	6600	N. F.	Excellent	Unknown	(-)
5	51 M	Pneumonia ----- Chronic bronchitis	Moderate	300 $\times$ 2	8	4800	N. F.	Good	Unknown	(-)
6	55 M	Pneumonia ----- (-)	Moderate	300 $\times$ 2	15	9000	N. F.	Excellent	Unknown	(-)
7	80 M	Pneumonia ----- Bronchiectasis Diabetes mellitus	Moderate	300 $\times$ 2	15	9000	<i>H. influenzae</i> (0.39) ↓ N. F.	Good	Eradicated	(-)

Table 2. Laboratory findings in cases treated with biapenem

No.		RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-p (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/hr)
1	B	473	14.3	44.7	8500	1	39.6	22	11	5.6	16.9	1.0	2.49	23
	A	458	13.8	41.8	8000	4	30.3	24	17	6.3	16.4	0.9	1.32	14
2	B	498	14.9	46.8	7100	3	18.2	14	7	5.9	19.4	1.0	2.63	12
	A	508	15.1	47.0	5500	8	14.9	21	12	6.0	22.2	0.9	0.57	6
3	B	280	10.1	29.7	10400	0	42.4	28	16	6.3	11.3	0.8	13.77	110
	A	260	9.5	29.1	7500	1	46.6	18	14	5.7	12.4	0.7	8.00	145
4	B	453	14.0	41.8	6900	7	29.9	16	9	7.9	10.0	0.7	3.47	25
	A	425	13.0	41.0	7800	3	25.2	16	9	7.2	10.4	0.7	0	5
5	B	454	14.0	43.4	8000	0	23.9	13	10	6.0	12.2	0.8	3.89	35
	A	450	14.4	44.4	4500	0	23.7	24	20	6.3	13.9	0.7	0	20
6	B	450	14.6	41.9	11500	3	25.0	29	35	8.7	12.4	0.9	23.68	6
	A	444	13.8	41.5	5800	6	43.6	36	46	8.2	17.3	0.9	0.05	
7	B	399	11.1	36.3	11900	0	33.6	11	7	9.4	19.9	1.1	15.32	92
	A	369	10.2	33.8	3600	3	30.6	17	10	5.2	11.8	0.8	0	40

B: before A: after

終了5時間35分後でも0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示した。

## 2. 臨床的検討

本剤投与による臨床成績をTable 1に、臨床検査値の動きをTable 2に示した。肺炎7例に対しBIPMを使用し、年齢は、26歳～80歳で平均60.3歳、性別では男性6名、女性1名であった。

BIPMの使用量および使用期間は1回300mg、8～15日間であった。

臨床効果は、著効2例、有効5例と全例有効以上と優れた成績であった。

細菌学的効果は、*Haemophilus influenzae*が3株検出され、全て消失した。安全性に関しては、副作用、臨床検査値異常とも認められなかった。

## 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BIPM使用例は7例であったが、1日300mg、8～15日間の使用で、著効2例、有効5例と極めて優れた成績であった。全国集計の内科領域での有効率は全体で89.2%で、肺炎では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%などで<sup>7)</sup>、われわれの成績は症例数は少なかったが、これらを上回る成績であった。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。

喀痰中濃度の検討では、ピークは投与終了30分後および41分後に0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、投与終了5時間35分後でも0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。ピーク値がやや低かったのは、喀痰の喀出が少なかったことも考えられる。しかし、この症例の起炎菌であるMIC 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の*H. influenzae*は除菌されている。これは気道炎症部位の薬剤濃度が喀痰中の濃度よりも高いことに起因するものと推定される。実際、肺組織、胸水などの移行性は良好と報告されている<sup>7)</sup>。細菌学的効果は、*H. influenzae*が3例検出され、うち2例は消失し、1例は投与後の検査が行えず、不明であった。安全性に関しては、本剤の関与が疑われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

これらの成績より、BIPMは細菌性肺炎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

- 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
- 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 Carba-

- penem 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  $\beta$  - 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. Microbil. Infect Dis.: 9,625~629, 1990
- 6) 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-Dehydro-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) 西野武志, 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

### Basic and clinical studies on biapenem in bacterial pneumonia

Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga, Tsuneaki Shiraiishi,  
Masako Tanaka and Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, Kurume University Medical School  
67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan

We performed basic and clinical studies on biapenem(BIPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, in 7 patients with bacterial pneumonia and obtained the following results.

#### 1. Sputum levels

After 300mg of BIPM administration by drip infusion, the concentration of BIPM in serum and sputum from a patient were measured. The maximum serum level was 12.4  $\mu\text{g/ml}$ , at the end of administration, and sputum levels were 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , at 30 and 41 minutes after administration.

#### 2. Clinical study results

BIPM was administered for the 7 pneumonia patients by drip infusions at 600mg/day for 8~15 days. The clinical efficacy was excellent in 2 cases and good in 5 cases. Bacteriologically, *Haemophilus influenzae* were eradicated in evaluable 2 patients. We noted no adverse reactions or abnormalities of laboratory findings.

On the basis of these results, we consider BIPM to be an effective and safety antibiotic for the treatment of bacterial pneumonia.