

Biapenemの基礎的ならびに臨床的検討

柳原克紀・山本善裕・大野秀明・小川和彦・大坪孝和・宮崎義継・東山康仁・宮崎治子・
光武耕太郎・橋本敦郎・朝野和典・古賀宏延・河野 茂・原 耕平
長崎大学医学部第二内科

餅田親子・菅原和行・賀来満夫
長崎大学付属病院検査部細菌室

岩本雅典・笹山一夫・堀 博之・中村久助・福島喜代康・奥野一裕・井上祐一・中富昌夫
長崎大学医学部第二内科関連施設

Biapenem(BIPM)についての基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力:臨床分離株 16菌種 515株に対する BIPMの最小発育阻止濃度を測定し、他の薬剤(IPM, CZON, CAZ, PIPC)と比較検討した。その結果本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、良好な抗菌活性を認めた。

2. 体液内濃度:急性気管支炎患者 1例において、本剤 600mgを点滴静注したときの血中および喀痰中濃度を測定した。本剤点滴静注 1時間後の血中濃度は 36.8 μ g/ml、4時間後には 5.90 μ g/mlであった。また最高喀痰中濃度は 2~3時間後に 3.92 μ g/mlに達し、本剤の速やかな喀痰内移行が示唆された。

3. 臨床的検討:呼吸器および尿路感染症患者 30例に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。総合臨床効果は、30例中著効 9例、有効 16例、無効 1例、判定不能 4例であった。副作用としては下痢が 2例、腹部不快感が 1例に認められ、臨床検査値異常としてはトランスアミナーゼの上昇が 3例、好酸球増多および電解質異常が 1例に認められた。しかし、いずれも軽度であり、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

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

カルバペネム系の抗菌薬は、 β -ラクタム系抗菌薬のなかでも強い抗菌力と広範な抗菌スペクトラムを有するため、臨床的にも非常に有用な薬剤である。しかし、既存のカルバペネム系抗菌薬に対しては、すでに耐性菌の出現や、 β -ラクタマーゼに対する安定性や誘導能の問題などが報告されるようになった^{1~3)}。また、現在臨床において広く使用されている imipenem(IPM)は、腎のデヒドロペプチダーゼ-Iによって不活化されるため、その阻害剤である cilastatin(CS)の配合を必要としている。今回私達が検討した biapenem(BIPM)は、日本レタリ株式会社で新規に開発されたカルバペネム系注射薬で、デヒドロペプチダーゼ-Iに対し安定であるため^{4,5)}、単剤による使用が可能であるとともに、製剤としての安定性も高められている。

本剤に関する基礎的検討として、各種細菌に対する

本剤の *in vitro* の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定した。また臨床的検討として呼吸器および尿路感染症患者 30例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用について検討した。

I. 材料および方法

1) 抗菌力

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌 5菌種 189株 {methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 32株, *Staphylococcus epidermidis* 32株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Enterococcus faecalis* 32株}, およびグラム陰性菌 11菌種 326株 (*Haemophilus influenzae* 31株, *Moraxella catarrhalis* 32株, *Escherichia coli* 32株,

Klebsiella pneumoniae 32 株, *Enterobacter cloacae* 32 株, *Morganella morganii* 32 株, *Citrobacter freundii* 31 株, *Proteus mirabilis* 18 株, *Proteus vulgaris* 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* 32 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 32 株) を用いて BIPM および他 4 薬剤 {imipenem(IPM), cefuzonam(CZON), ceftazidime(CAZ), piperacillin(PIPC)} の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 比較検討した。MIC の測定は MIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法を採用し, 接種菌量は 10^6 cfu/ml となるように調整した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法との間にはきわめて良好な相関性が認められている⁶⁾。

2) 血中および喀痰中濃度

急性気管支炎患者 1 例 (63 歳, 女性, 体重 38.6kg) に本剤 600mg を点滴静注し, 点滴終了後, 1 時間, 1.5 時間,

2 時間, 4 時間目に採血を行った。また同時に点滴開始後 1 時間ごとに全喀痰を蓄痰させ, 5 時間目まで採取した。

3) 臨床的検討

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設において, 平成 3 年 3 月から平成 5 年 3 月までに入院した, 呼吸器および尿路感染症患者で, 同意の得られた 30 例 (男性 19 例, 女性 11 例) を対象とした。症例の内訳は, 肺炎 17 例, 肺化膿症 2 例, 膿胸 1 例, 急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 腎盂腎炎 1 例, 肺結核 2 例, マイコプラズマ肺炎 1 例, 好酸球性肺炎 1 例であった。投与方法は 0.2g~0.6g を 1 日 2 回点滴静注し, 投与期間は 4~15 日間, 総投与量は 1.8~9.0g であった。

臨床効果の判定は, 本剤投与前後における, 咳嗽や

Table 1-1 Comparative *in vitro* antimicrobial activity of biapenem and other antibiotics

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (32)	biapenem	0.03 ~ 1	0.06	0.25
	imipenem	0.03 ~ 0.25	0.03	0.06
	cefuzonam	0.25 ~ 2	0.5	1
	ceftazidime	4 ~ 32	8	16
	piperacillin	0.5 ~ >64	4	>64
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (32)	biapenem	0.03 ~ >64	1	32
	imipenem	0.03 ~ 64	0.13	32
	cefuzonam	0.5 ~ >64	4	>64
	ceftazidime	0.25 ~ >64	32	>64
	piperacillin	2 ~ >64	>64	>64
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (32)	biapenem	0.03 ~ 64	1	8
	imipenem	0.03 ~ 64	0.25	8
	cefuzonam	0.25 ~ 64	1	2
	ceftazidime	4 ~ 64	16	64
	piperacillin	0.25 ~ 64	4	16
<i>Enterococcus faecalis</i> (32)	biapenem	1 ~ 8	2	8
	imipenem	0.5 ~ 2	1	1
	cefuzonam	0.13 ~ 64	8	64
	ceftazidime	4 ~ 64	64	64
	piperacillin	0.5 ~ 8	4	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	biapenem	0.03	0.03	0.03
	imipenem	0.03	0.03	0.03
	cefuzonam	0.03	0.03	0.03
	ceftazidime	0.13 ~ 0.25	0.13	0.25
	piperacillin	0.03 ~ 0.06	0.06	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (31)	biapenem	0.03	0.03	0.03
	imipenem	0.03	0.03	0.03
	cefuzonam	0.03 ~ 0.25	0.03	0.13
	ceftazidime	0.13 ~ 4	0.25	4
	piperacillin	0.03 ~ 1	0.03	0.25

Table 1-2 Comparative *in vitro* antimicrobial activity of biapenem and other antibiotics

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i> (31)	biapenem	0.03 ~ 8	1	8
	imipenem	0.06 ~ 8	0.5	8
	cefuzonam	0.03 ~ 0.06	0.03	0.06
	ceftazidime	0.06 ~ 0.25	0.13	0.25
	piperacillin	0.03 ~ 32	0.13	8
<i>Moraxella catarrhalis</i> (32)	biapenem	0.03 ~ 0.06	0.03	0.06
	imipenem	0.03 ~ 0.06	0.03	0.03
	cefuzonam	0.03 ~ 2	0.25	1
	ceftazidime	0.03 ~ 0.13	0.06	0.13
	piperacillin	0.03 ~ 2	0.25	1
<i>Escherichia coli</i> (32)	biapenem	0.06 ~ 0.13	0.06	0.06
	imipenem	0.06 ~ 0.13	0.13	0.13
	cefuzonam	0.06 ~ 1	0.06	0.13
	ceftazidime	0.06 ~ 2	0.13	0.25
	piperacillin	0.5 ~ >128	1	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (32)	biapenem	0.06 ~ 1	0.13	0.5
	imipenem	0.06 ~ 0.5	0.13	0.25
	cefuzonam	0.06 ~ 0.5	0.06	0.25
	ceftazidime	0.06 ~ 0.5	0.13	0.25
	piperacillin	1 ~ >128	4	16
<i>Enterobacter cloacae</i> (32)	biapenem	0.06 ~ 1	0.06	0.25
	imipenem	0.06 ~ 2	0.5	1
	cefuzonam	0.06 ~ 128	0.25	64
	ceftazidime	0.13 ~ 128	0.25	128
	piperacillin	1 ~ >128	2	128
<i>Citrobacter freundii</i> (31)	biapenem	0.06 ~ 0.25	0.06	0.13
	imipenem	0.13 ~ 2	0.5	1
	cefuzonam	0.06 ~ 64	1	32
	ceftazidime	0.13 ~ >128	1	128
	piperacillin	1 ~ >128	128	>128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (32)	biapenem	0.13 ~ 32	0.5	16
	imipenem	0.5 ~ 32	1	16
	cefuzonam	1 ~ >128	32	>128
	ceftazidime	1 ~ >128	2	128
	piperacillin	0.5 ~ >128	4	128
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (32)	biapenem	0.06 ~ 2	0.13	0.25
	imipenem	0.06 ~ 4	0.25	0.25
	cefuzonam	8 ~ 64	16	32
	ceftazidime	1 ~ 16	4	4
	piperacillin	4 ~ >128	8	32
<i>Proteus mirabilis</i> (18)	biapenem	0.13 ~ 2	1	2
	imipenem	0.25 ~ 4	2	4
	cefuzonam	0.06 ~ 0.13	0.06	0.13
	ceftazidime	0.06	0.06	0.06
	piperacillin	0.25 ~ 2	0.25	1
<i>Proteus vulgaris</i> (22)	biapenem	0.5 ~ 4	1	2
	imipenem	1 ~ 4	2	2
	cefuzonam	0.06 ~ >128	0.25	>128
	ceftazidime	0.06 ~ 4	0.13	1
	piperacillin	0.5 ~ >128	2	>128
<i>Morganella morganii</i> (32)	biapenem	0.25 ~ 1	0.5	1
	imipenem	0.25 ~ 2	2	2
	cefuzonam	0.06 ~ 16	0.06	4
	ceftazidime	0.06 ~ 16	0.25	16
	piperacillin	0.06 ~ >128	1	128

発熱等の自他覚症状、喀痰や尿中の細菌検査、白血球数、CRP、血沈、胸部X線等の検査所見を参考として、総合的に著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階にて判定した。

II. 成績

1) 抗菌力

各種細菌に対する本剤および他4薬剤の抗菌活性の成績をMIC域、MIC₅₀およびMIC₉₀値でTable 1に示した。

グラム陽性菌では、MSSAに対する本剤のMIC域は0.03~1 μ g/ml、MIC₉₀値は0.25 μ g/mlであり、IPMより劣るものの他の3薬剤よりも4~12倍優れていた。MRSAに対するMIC域は0.03~>64 μ g/mlと、MIC₉₀値は32 μ g/mlであり、他の薬剤同様、耐性菌が多くみられた。*S. epidermidis*に対しては、MIC域が0.03~64 μ g/ml、MIC₉₀値は8 μ g/mlで、IPMと同等であった。*S. pneumoniae*に対してはMIC域が \leq 0.03 μ g/ml、MIC₉₀値が0.03 μ g/mlで、IPMと同等、他の薬剤と比較すると最も優れた成績であった。*S. pyogenes*に対してもMIC域が \leq 0.03 μ g/ml、MIC₉₀値が0.03 μ g/mlで、IPMやCZONと共に最も優れていた。*E. faecalis*に対してはMIC域が1~8 μ g/ml、MIC₉₀値は8 μ g/mlと、IPMやPIPCよりは劣るもののCZONやCAZよりは優れていた。

グラム陰性菌では、*H. influenzae*に対してはMIC域が \leq 0.03~8 μ g/ml、MIC₉₀値が8 μ g/mlと、CAZやCZONに比べ劣るものの、IPMと比較すると同等の成績であった。*M. catarrhalis*に対してはMIC域が \leq 0.03~0.06 μ g/ml、MIC₉₀値が0.06 μ g/mlと、IPMには劣るものの、他の薬剤よりも2~16倍優れた成績であった。*E. coli*に対してはMIC域が0.06~0.13 μ g/ml、MIC₉₀値が0.06 μ g/mlと、他の薬剤と比較して最も優れた成績であった。*K. pneumoniae*に対してはMIC域が0.06~1 μ g/ml、MIC₉₀値が0.5 μ g/mlで、他の薬剤とほぼ同等で、PIPCよりは優れた成績であった。*E. cloacae*および*C. freundii*に対しては、MIC域がそれぞれ0.06~1 μ g/mlと0.06~0.25 μ g/mlで、MIC₉₀値が0.25 μ g/mlと0.13 μ g/mlであり、他の薬剤に比べて最も優れた成績であった。*P. aeruginosa*に対してはMIC域が0.13~32 μ g/ml、MIC₉₀値が16 μ g/mlと幅広い抗菌活性を示したが、他の薬剤よりは優れた成績であった。*A. calcoaceticus*に対しては、MIC域が0.06~2 μ g/ml、MIC₉₀値が0.25 μ g/mlでIPMと同等、他の薬剤より16~128倍優れていた。*P. mirabilis*に対しては、MIC域が \leq 0.13~2 μ g/ml、MIC₉₀値が2 μ g/mlと、CZON、CAZ、PIPCよりは劣るもののIPMより優れていた。*P. vulgaris*に対しては、MIC域が0.5~4 μ g/ml、MIC₉₀値が2 μ g/mlと、CZONやPIPCより優れ、IPMやCAZとほぼ同等の成績を示した。*M. morgani*に対しては、MIC域が0.25~

1 μ g/ml、MIC₉₀値が1 μ g/mlと、他の薬剤に比べ最も優れた成績が得られた。

2) 血中および喀痰中濃度

Fig. 1に示したように、BIPMの最高血中濃度は36.8 μ g/mlで、4時間後には5.90 μ g/mlまで低下した。喀痰中濃度は2~3時間目で3.92 μ g/mlのピークを示し、5時間目では1.40 μ g/mlの濃度であった。喀痰中への移行率は10.7%であった。

3) 臨床的検討

30例の臨床成績をTable 2に示した。これらのうち、症例2と症例24は肺結核、症例7はマイコプラズマ肺炎、症例15は好酸球肺炎とそれぞれ診断されたため、この4例は本剤の有効性の判定からは除外した。総合的な効果判定をTable 3に示した。30例中、著効9例、有効16例、無効1例、判定不能4例であり、臨床効果判定可能な26例中有効以上は25例で有効率は96.2%であった。疾患別有効率を見てみると、肺炎では17例中16例が有効(94.1%)と良好な有効率を示した。症例18は炎症所見は若干改善したものの、臨床症状および胸部X線像の増悪が見られたため無効と判定した。その他の疾患(肺化膿症、膿胸、急性気管支炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、腎盂腎炎)は症例がいずれも1ないし2例と少なかったがすべて有効以上であった。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌が同定できたのは17症例で、21株が分離された。*H. influenzae*は8株分離され7株除菌された。*S. pneumoniae*は6株全てが除菌された。*P. aeruginosa*は1株分離され、治療後も持続した。総合的には計21株のうち19株が消失し、消失率は90.5%であった。

4) 副作用

Table 2の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用としては消化器症状が3例に認められ、臨床検査値異常としては、GOT、GPTの上昇が3例、好酸球増多および低ナトリウム血症が1例に認められた。いずれも軽度かつ一過性であり、重篤な症状をきたした症例はなかった。

III. 考察

BIPMは日本レダグリー株式会社が開発された新規の注射用カルバペネム系抗生物質で、各種 β -lactamaseに対し極めて安定である。

今回の私達の検討では、本剤はグラム陽性菌から*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、および嫌気性菌まで幅広く強力な抗菌力を示した。IPMとの比較では、グラム陽性菌に対してはやや劣ったものの、グラム陰性菌に対してはやや優れているという結果が得られた。しかし、*P. aeruginosa*に対しては、IPMよりは強い抗菌活性

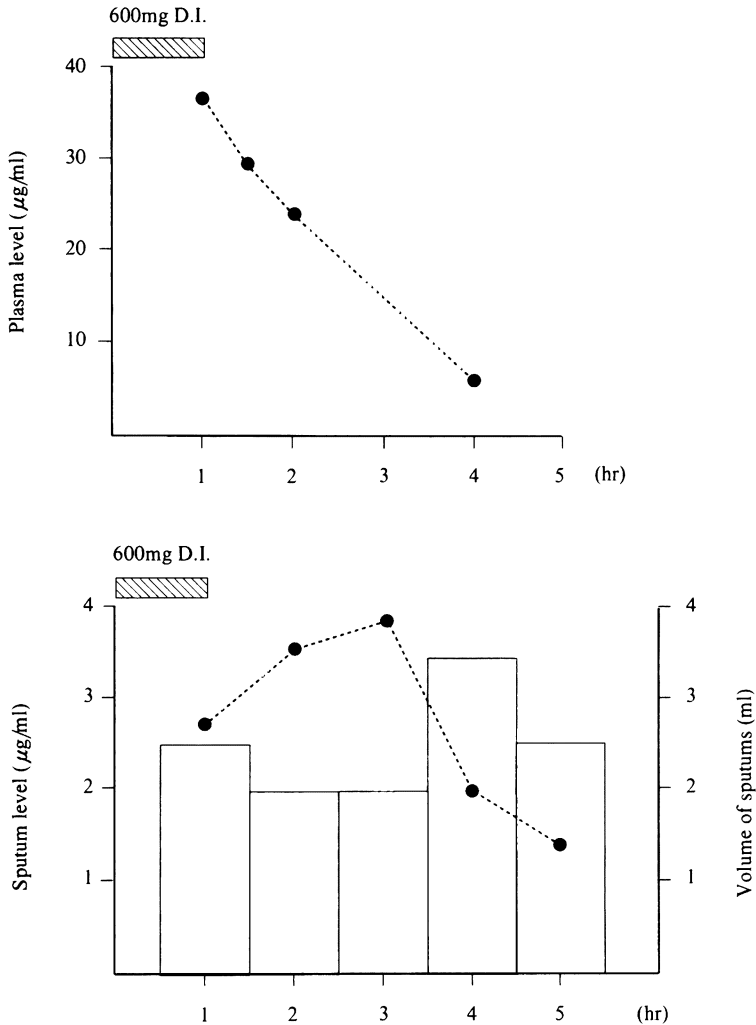


Fig. 1 Plasma and sputum level of biapenem after administration of 600mg drip infusion

を示したものの、MIC₉₀は16 µg/mlであり、*in vivo*の効果は期待しにくいと考えられた。しかし、症例3においては、*P. aeruginosa*は除菌されなかったものの、炎症所見や他覚症状の改善等が見られており、臨床的には有効であったと考えられた。

急性気管支炎患者における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では、他のβ-ラクタム薬に比し、速やかに良好な喀痰内移行が示された。

呼吸器および尿路感染症患者26例に本剤を投与しその有効性を検討した結果、96.2%という優れた有効率を認めた。また細菌学的効果では、*S. aureus*や*S. pneu-*

*moniae*に対しては、本剤の*in vitro*の成績をよく反映し、全例速やかな除菌効果が認められた。一般にカルバペネム系抗生物質の抗菌力が弱いとされている*H. influenzae*に対しては、MIC₉₀が8 µg/mlとIPMと同等の成績であり、CZONやCAZに比べ劣っていた。しかし、*in vivo*の検討においては、*H. influenzae*が8例に分離され、そのうち7例が除菌されており、実際の臨床の場では十分効果が期待できるものと考えられる。ちなみに、除菌されなかった1例はびまん性汎細気管支炎の患者であり、極めて難治性の疾患であったことが一因であると思われる。

Table 2-1 Clinical and bacteriological effect of biapenem

No	Name Age Sex BW	Diagnosis	Dose (day) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Efficacy*	Side effect
1	T.Y. 38. M 71	DPB	0.3g × 2 (15) 9.0g	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁸) <i>H. influenzae</i> (10 ⁸) ↓ <i>H. influenzae</i> (10 ⁸)	38.8 ↓ 37.0	19400 ↓ 7100	29.3 ↓ 0.12	17	(#)	(-)
2	T.M. 59. F 41	M.tuberculosis	0.3g × 2 (8) 3.9g		37.1 ↓ 37.2	9800 ↓ 8000	1.63 ↓ 0.44	85 ↓ 15	(?)	(-)
3	M.T. 71. M 37	DPB	0.3g × 2 (15) 8.4g	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸)	37.6 ↓ 35.8	12400 ↓ 8100	14.4 ↓ 0.19	115 ↓ 34	(#)	(-)
4	Y.K. 65. M 45	Lung abscess	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>S. constellatus</i> (10 ⁸) <i>F. nucleatum</i> (10 ⁴) <i>P. bivia</i> (10 ⁴) ↓ Normal flora	36.4 ↓ 36.2	3800 ↓ 3900	5.11 ↓ 0.27	125 ↓ 65	(#)	(-)
5	S.H. 63. M	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	38.3 ↓ 36.8	6800 ↓ 4600	10.58 ↓ 0.44	91 ↓ 38	(#)	(-)
6	H.U. 70. F 33	Pneumonia	0.2g × 2 (14) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ No sputum	36.5 ↓ 36.2	7300 ↓ 4600	1.67 ↓ <0.25	100 ↓ 67	(#)	(-)
7	S.Y. 28. M 79	Mycoplasma Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	40.1 ↓ 37.0	7800 ↓ 5800	4.55 ↓ <0.25	38 ↓ 4	(?)	(-)
8	Y.H. 69. M 69	Pneumonia	0.3g × 2 (15) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	36.9 ↓ 36.4	9500 ↓ 3800	12.7 ↓ <0.25	34 ↓ 4	(#)	GOT 31 → 26 → 47 GPT 24 → 29 → 50
9	K.Y. 44. F 51	Pyothorax	0.2g × 2 (14) 5.4g	No sputum Blood culture (-)	39.2 ↓ 38.0	13000 ↓ 6000	9.51 ↓ 1.56	116	(#)	Diarrhea
10	H.Y. 49. F 47	Pneumonia	0.3g × 2 (15) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 ↓ 36.5	8040 ↓ 5560	14.1 ↓ 0.1	140 ↓ 50	(#)	(-)
11	T.Y. 72. F 50	Pyelonephritis	0.3g × 2 (11) 6.0g	Unknown	37.2 ↓ 36.3	19350 ↓ 6740	19.1 ↓ 0.8	49 ↓ 20	(#)	(-)
12	T.O. 17. M 56	Pneumonia	0.3g × 2 (12) 6.6g	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ No sputum	36.8 ↓ 36.9	8720 ↓ 5350	7.4 ↓ 0.2	77 ↓ 10	(#)	GPT 17 → 44 → 44
13	R.H. 72. M 45	Pneumonia	0.3g × 2 (15) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>S. aureus</i> (+) ↓ No sputum	39.0 ↓ 36.6	11100 ↓ 6800	27.5 ↓ 3.57	27 ↓ 61	(#)	(-)
14	H.H. 80. F 30	Pneumonia	0.3g × 2 (15) 8.7g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	38.7 ↓ 37.2	11300 ↓ 3400	16.6 ↓ 0.65	33 ↓ 48	(#)	(-)
15	A.N. 68. M 61	Eosinophilic Pneumonia	0.3g × 2 (7) 3.9g	Normal flora ↓ Normal flora	39.6 ↓ 36.2	7800 ↓ 3500	22.6 ↓ 2.76	53 ↓ 31	(?)	(-)

* (#) Excellent, (+) Good, (++) Fair, (-) Poor, (?) Unevaluable

Table 2-2 Clinical and bacteriological effect of biapenem

No	Name Age Sex BW	Diagnosis	Dose (day) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Efficacy*	Side effect
16	H.H. 46. F 45	Pneumonia	0.3g × 2 (13) 7.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ No sputum	36.4 ↓ 36.4	20700 ↓ 7100	8.66 ↓ 1.41	21	(++)	(-)
17	M.H. 72. M 45	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.5	5200 ↓ 7000	7.09 ↓ 0.32	64 ↓ 15	(##)	(-)
18	T.N. 59. M 72	Pneumonia	0.3g × 2 (4) 1.8g	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 ↓ 39.3	10200 ↓ 7600	24.0 ↓ 16.7	12 ↓ 41	(-)	(-)
19	M.M. 79. F 40	Pneumonia	0.3g × 2 (13) 7.8g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.2	16200 ↓ 4000	31.3 ↓ 0.18	64	(++)	(-)
20	H.O. 53. M 81	Lung abscess	0.3g × 2 (15) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 35.9	13300 ↓ 8100	17.0 ↓ 0.13	85 ↓ 13	(++)	(-)
21	Y.K. 72. M 63	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>H. parahaemolyticus</i> ↓ Normal flora	39.5 ↓ 36.4	17100 ↓ 10100	30.2 ↓ 2.37		(++)	(-)
22	T.T. 66. F 49	Acute bronchitis	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (10 ⁹) ↓ <i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁶)	37.6 ↓ 36.5	8400 ↓ 5800	6(+) ↓ (-)	138 ↓ 50	(##)	(-)
23	T.M. 72. M 51	Chronic bronchitis	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (10 ⁸) ↓ <i>H. parainfluenzae</i> (10 ⁵)	37.1 ↓ 36.3	8500 ↓ 5000	14.1 ↓ (-)	52 ↓ 7	(##)	(-)
24	H.T. 62. M 40	M. tuberculosis	0.3g × 2 (4) 2.4g		37.2 ↓ 36.7	13200 ↓ 6400	5.7 ↓ 2.3	138 ↓ 119	(?)	(-)
25	Y.K. 59. M 58	Pneumonia	0.3g × 2 (8) 4.5g	Normal flora ↓ Normal flora	35.8 ↓ 35.5	8900 ↓ 7100	4.4 ↓ (-)	73 ↓ 16	(##)	(-)
26	H.H. 72. M 50	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.9 ↓ 36.6	14400 ↓ 3800	3.3 ↓ 1.1	5 ↓ 28	(++)	Abdom- inal dis- comfort
27	M.S. 63. F 38	Acute bronchitis	0.6g × 2 (7) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.8	10900 ↓ 10000	1.0 ↓ 1.0	45 ↓ 37	(++)	Diarrhea
28	T.O. 68. F 29	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (10 ⁹) ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.8	9700 ↓ 4700	15.4 ↓ 0.5	90 ↓ 38	(##)	(-)
29	T.Y. 71. M 48	Pneumonia	0.3g × 2 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷) ↓ Normal flora	35.8 ↓ 35.8	9000 ↓ 3400	6(+) ↓ (±)	87 ↓ 22	(++)	Eosino 630 → 832 → 748 → 320 Na 142 → 134 → 127 → 138
30	M.Y. 64. M 50	Pneumonia	0.3g × 2 (13) 7.8g	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷) ↓ Normal flora	38.9 ↓ 36.5	12800 ↓ 4000	10.0 ↓ (-)	45 ↓ 70	(##)	GOT 21 → 131 → 81 → 23 GPT 3 → 70 → 69

Table 3 Clinical effect of biapenem

Clinical Diagnosis	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	17	7	9		1	16/17 (94.1)
Lung abscess	2		2			2/2
Pyothorax	1		1			1/1
Acute bronchitis	2	1	1			2/2
Chronic bronchitis	1	1				1/1
Diffuse panbronchiolitics	2		2			2/2
Pyelonephritis	1		1			1/1
Total	26	9	16	0	1	25/26 (96.2)

Efficacy rate : (Excellent + Good)/Total

Table 4 Bacteriological effect of biapenem

Isolated Organism	No. of Cases	Eradicated	Persisted	Changed	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	6	6			6/6
<i>S. constellatus</i>	1	1			1/1
<i>H. influenzae</i>	8	7	1		7/8
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1
<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		0/1
<i>P. bivia</i>	1	1			1/1
<i>F. nucleatum</i>	1	1			1/1
Total	21	19	2		19/21 (90.5)

Eradication rate : (Eradicated + Changed)/Total

一方、近年問題となっている MRSA に対しては、IPM と BIPM はどちらも MIC 域は 0.03～64 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しており、すでに多くの耐性菌が存在している可能性が示唆された。今回の対象症例の中には MRSA 感染症患者は含まれていなかったが、MIC からの予測では、本剤単剤での効果は弱いものと思われ、他剤との併用療法などを考慮する必要があると考えられた。

副作用としては消化器症状が 3 例に認められ、臨床検査値異常としてはトランスアミナーゼの上昇、好酸球増多、および電解質異常が計 4 例に認められた。しかし、重篤な症状をきたした症例はなく、本剤の安全性が示唆された。デヒドロペプチダーゼ-I に対する安定性に関し、本剤は IPM, panipenem, meropenem よりも安定性が高いと報告されており⁴⁾、このことが腎障害がみられなかった一因になった可能性も考えられる。また中枢神経系に対してもラットを用いた動物実験にて、中枢毒性が低いことが証明されており⁷⁾、臨床例においても神経症状をきたした例はみられなかった。

以上述べたごとく、BIPM はグラム陽性および陰性の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器および尿路感染症の治療において極めて有用で、IPM と比較しても勝るとも劣らない抗菌薬であると思われた。

文 献

- 1) Yang Y, Wu P and Livermore D M: Biochemical characterization of β -lactamase that hydrolyze penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agent Chemother* 34: 755～758, 1990
- 2) Margaret B S, Drusano G L and Standiford H C: Emergences of resistance to carbapenem antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob chemother* 24 Suppl. A: 149～159, 1989
- 3) Cullman W and Dick W: Heterogeneity of β -Lactamase production of *Pseudomonas maltophilia*, a nosocomial pathogen. *Chemotherapy* 36: 117～126, 1990
- 4) Hikida M, Kawashima K and Yoshida M: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 30: 129～134, 1992
- 5) Hikida M, Kawashima K and Nishiki K: Renal dehydropeptidase-I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agent and Chemother.* Feb 482～483 1992
- 6) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法 (MIC2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 1515～1516, 1989
- 7) Hikida M, Masukawa Y and Nishiki K: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel I β -methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of γ -aminobutyric acid Benzodiazepine, and Glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agent and Chemother.* Feb 199～202 1993

Laboratory and clinical studies on biapenem

Katsunori Yanagihara, Yoshihiro Yamamoto, Hideaki Ohno, Kazuhiko Ogawa,
Takakazu Ohtsubo, Yoshitsugu Miyazaki, Yasuhito Higashiyama,
Haruko Miyazaki, Kohtarō Mitsutake, Atsuro Hashimoto, Kazunori Tomono,
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto 1, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Masanori Iwamoto, Kazuo Sasayama, Hiroyuki Hori, Hisasuke Nakamura,
Kiyoyasu Fukushima, Kazuhiro Okuno, Yuichi Inoue and Masao Nakatomi

Affiliated Hospital of the Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

A newly developed broad-spectrum carbapenem, biapenem (BIPM), was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows;

1. Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 515 clinical isolates including 16 different species were determined by the microbroth dilution method and were compared with those of imipenem, cefuzonam, ceftazidime and piperacillin. BIPM showed excellent antimicrobial activity against gram-positive and negative bacteria.

2. BIPM concentrations in plasma and sputum: A patient with acute bronchitis was given 600mg of BIPM intravenously and its concentrations in plasma and sputum were measured at intervals using bioassay. A peak concentration in plasma was observed immediately after the infusion, and achieved 36.8 $\mu\text{g/ml}$. Whereas, a peak sputum level of 3.92 $\mu\text{g/ml}$ was observed 2~3 hours after the infusion. This suggested that BIPM has rapid and good penetration into the lung.

3. Clinical efficacy and adverse reaction: Thirty patients with respiratory tract infections and urinary tract infections were treated with BIPM. An overall efficacy rate was 96.2% (excellent in 9 cases, good in 16, poor in 1, and unevaluable 4). Diarrhea and abdominal discomfort were observed in 3 cases as the adverse reaction. As the laboratory abnormal findings, elevation of GOT and/or GPT in 3 cases, eosinophilia in 1 case and hyponatremia in 1 case were observed. All of these were mild and improved rapidly after completion of BIPM, indicating that BIPM is a quite safety agent. From these results, BIPM was thought to be highly useful for the treatment of respiratory tract infections and urinary tract infections.