

呼吸器感染症における biapenem の基礎的・臨床的研究

隆杉正和・田口幹雄・高橋 淳・石川秀文・真崎宏則・高橋秀彦・
大森明美・渡辺貴和雄・永武 毅・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科*

田中宏史

国立療養所川棚病院内科

新しく開発された注射用 carbapenem 系抗生物質 biapenem(BIPM)の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行なった。

BIPMの臨床分離菌に対する MIC₅₀, MIC₉₀ 値 (μg/ml)の成績は, *Haemophilus influenzae* (42株)に対して0.78, 3.13と imipenemより優れ, *Streptococcus pneumoniae* (45株)に対して0.05, 0.01, *Branhamella catarrhalis* (42株)に対して0.1, 0.1と優れた抗菌力を示した。*Staphylococcus aureus* (53株)に対しては0.1, 50, *Pseudomonas aeruginosa* (50株)に対しては0.78, 25であった。

4人の患者における本剤150~300mg投与後の喀痰中濃度は0.26~0.76 μg/ml, 喀痰中濃度/血中濃度比は2.18~6.05%であった。

19症例の呼吸器感染症の患者に本剤を投与し, 4例著効, 他は全て有効で有効率100%, 副作用は1例に下痢症が認められたのみであった。起炎菌は18症例で明らかであり, 細菌学的には *P. aeruginosa* の1株のみ菌数減少で他は全て除菌され, 除菌率94.7% (18/19)と極めて優れた成績であった。

本剤は各種呼吸器感染症に対し極めて有用性の高い抗生剤であり, 今後広く臨床応用可能と考えられる。

Key words: Biapenem, carbapenem 系抗生物質, 腎 dehydropeptidase-1, 呼吸器感染症, 血中, 喀痰中濃度, 5大呼吸器病原細菌

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく開発された carbapenem 系の注射用抗生物質である。本剤は腎 dehydropeptidase-1 に極めて安定であり, 酵素阻害剤の併用を必要としない。また中枢神経系に対する作用はほとんど認められず, 他の cephem 剤, carbapenem 剤より毒性が低いことが報告されている¹⁾。またこれまでに開発された carbapenem 剤と同様, 広範な抗菌スペクトラムと強力な抗菌活性を有するのに加え, *in vivo* の治療効果が優れている特長を有するとされている。

そこで今回私共は, 当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原細菌に対する *in vitro* の抗菌力を検討するとともに, 呼吸器感染症患者に対する有用性を検討したので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器感染症に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より, 定量培養法で 10⁷/ml 以上²⁾に分離された呼吸器病原性が明確な当科保存菌株のうち, 1988年3月から1990年9月までに分離された菌株を用いて, BIPMの *in vitro* 抗菌力を測定した。

菌株は *Haemophilus influenzae* 42株, *Streptococcus pneumoniae* 45株, *Branhamella catarrhalis* 42株, *Staphylococcus aureus* 53株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株を用い, 日本化学療法学会標準法³⁾に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。被検菌液は, *H. influenzae* では5%馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)を使用し, その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL)を用いて37°C, 18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は, 各々同一の broth にて希釈し, 10⁶ CFU/ml とした。

* 〒852 長崎市坂本1丁目12-4

MIC測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae*には5%馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae*と *B. catarrhalis* では5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)を使用し、その他の菌種では Mueller-Hinton agar (BBL)を用いた。

2. BIPMの体内濃度測定法

BIPMの濃度測定は寒天平板拡散法の薄層カップ法による bioassayにて行なった。検定菌には *Staphylococcus aureus* Terajima 株を使用し、検定培地には Antibiotic Medium 3に寒天(純正化学)を1.5%の割合で添加後、処方にしたがい調整して使用した。標準希釈系列の作製にはプール血漿(化学療法剤の投与を受けていない血漿)1容に0.05M MOPS緩衝液2容を混合した液を用い

血中濃度と喀痰中濃度の測定に用いた。血漿、喀痰ともに1M MOPS緩衝液と1対1に希釈したサンプルを用い、測定するまでは-80℃で凍結保存した。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

全て呼吸器感染症を対象とした。内訳は急性気管支炎1例、肺炎5例、肺化膿症1例、慢性気管支炎8例、気管支拡張症1例、肺気腫1例、びまん性汎細気管支炎3例の計20症例である。

2) 投与量、投与方法

原則として1回300mg、1日2回点滴静注投与としたが1例に1回150mg、他の1例に1回600mg、1日2回点滴静注投与とした。投与期間は5~25日間で、それぞれの

Table 1. 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>H. influenzae</i> (42)	biapenem	0.39 ~ 12.5	0.78	3.13	
	panipenem	0.2 ~ 6.25	0.39	6.25	
	imipenem	0.2 ~ 12.5	1.56	6.25	
	ampicillin	0.2 ~ 100	0.39	100	
	Isolated period 1988 May.-1989 May.	piperacillin	0.006 ~ 50	0.05	6.25
		cefmenoxime	0.013 ~ 0.1	0.013	0.025
ceftazidime		0.05 ~ 0.39	0.1	0.39	
<i>S. pneumoniae</i> (45)	biapenem	0.013 ~ 0.78	0.05	0.1	
	panipenem	<0.003 ~ 0.2	0.013	0.025	
	imipenem	0.006 ~ 0.39	0.013	0.025	
	ampicillin	0.025 ~ 3.13	0.05	0.2	
	Isolated period 1988 Mar.-1989 Dec.	piperacillin	0.025 ~ 3.13	0.1	0.39
		ceftazidime	0.2 ~ 25	0.39	1.56
<i>B. catarrhalis</i> (42)	biapenem	0.025 ~ 0.1	0.1	0.1	
	panipenem	0.006 ~ 0.1	0.025	0.1	
	imipenem	0.013 ~ 0.1	0.05	0.1	
	ampicillin	0.006 ~ 12.5	3.13	12.5	
	Isolated period 1988 May.-1989 May.	piperacillin	<0.003 ~ 6.25	0.78	3.13
		cefotiam	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56
ceftazidime		0.025 ~ 0.2	0.1	0.2	
<i>S. aureus</i> (53)	biapenem	0.05 ~ >100	0.1	50	
	panipenem	0.05 ~ >100	0.05	100	
	imipenem	0.025 ~ >100	<0.025	100	
	ampicillin	0.78 ~ >100	6.25	100	
	Isolated period 1989 Jan.-1990 May.	piperacillin	1.56 ~ >100	12.5	>100
		methicillin	1.56 ~ >100	3.13	>100
		ceftazidime	6.25 ~ >100	12.5	>100
		minocycline	0.05 ~ 12.5	0.39	6.25
		ofloxacin	0.2 ~ 25	0.78	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (50)	biapenem	0.2 ~ 50	0.78	25	
	panipenem	0.78 ~ >100	12.5	50	
	imipenem	0.2 ~ 50	1.56	25	
	Isolated period 1989 Jan.-1990 Sep.	piperacillin	1.56 ~ >100	50	>100
		ceftazidime	0.78 ~ >100	6.25	>100
		gentamicin	0.78 ~ >100	6.25	>100
ofloxacin	0.39 ~ >100	3.13	>100		

症例の症状に応じて決定した。なお2例 (Case 2, 5) の300mg投与群で、150mg投与時の血中、喀痰中濃度をみるため初回のみ150mg投与した。

3) 効果判定基準

既報⁴⁾に基づき、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した。

4) 副作用、臨床検査値異常

臨床症状の詳細な検討を行ない、副作用の発現の有無について検討した。また投与前、投与中、投与後で血液生化学的検査を実施し臨床検査値異常の検討も行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原細菌に対する BIPM および他の抗菌剤の MIC 成績比較

呼吸器病原性が明確な当科保存の呼吸器細菌感染症の5大起炎菌である *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対する本剤と他の抗菌剤の MIC 成績を Table 1 に示した。

比較に用いた他の抗菌剤は panipenem (PAPM), imipenem (IPM), ampicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), methicillin (DMPPC), cefotiam (CTM), cefmenoxime (CMX), ceftazidime (CAZ), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX) であった。

1) *H. influenzae*

BIPMの本菌42株に対する抗菌力は0.39から12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ0.78, 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、IPMより若干優れた成績であった。しかし他の β -lactam剤より劣る結果であった。

2) *S. pneumoniae*

BIPMの本菌45株に対する抗菌力は0.013から0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布するが、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ0.05, 0.1と、他の β -lactam剤 AMPC, PIPC, CAZより優れていた。しかしながらIPM, PAPMの両カルバペネムより2管程度劣る成績であった。

3) *B. catarrhalis*

BIPMの本菌42株に対する抗菌力は他の carbapenem 剤より若干劣るものの、MIC₅₀, MIC₉₀は0.1, 0.1と殺菌的であり、他の β -lactam剤 ABPC, PIPC, CTMのように耐性菌は認められず、CAZとほぼ同等の強い抗菌力を有していた。

4) *S. aureus*

検討した53株中、18株 (34.0%) が methicillin (DMPPC) の MIC が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MRSA であった。BIPM の *S. aureus* に対する抗菌力は0.05から>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀は0.1, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、うち35株 (66.1%) は0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の優れた抗菌力を示した。

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性菌は8株 (15.1%) みられたが、他の株は全て6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。このことは MRSA

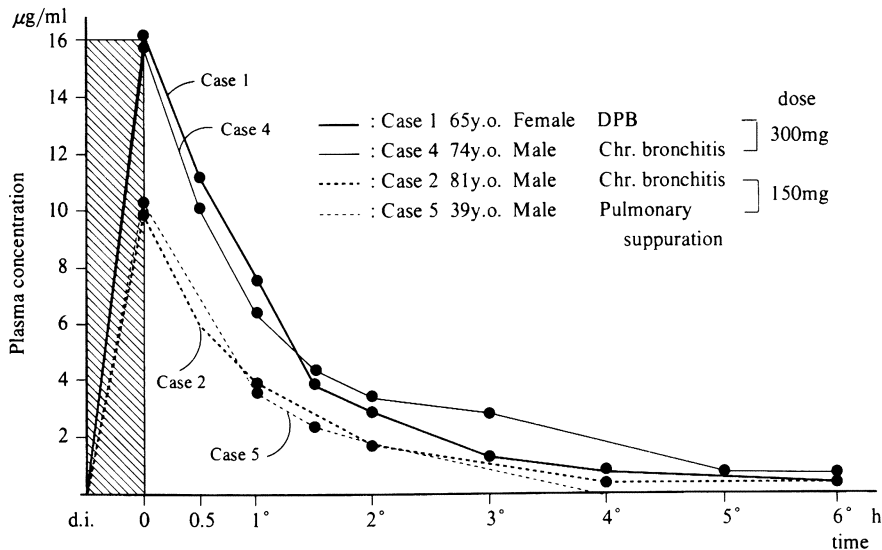


Fig. 1 Plasma concentration of biapenem after drip infusion

に対してもある程度有効であることを示している。また 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌はすべて他の carbapenem 剤と交叉耐性を認めた。

5) *P. aeruginosa*

BIPMの本菌50株に対する抗菌力は0.2から50 $\mu\text{g/ml}$ に分布するが、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.78、25と今回比較した他の抗緑膿菌作用を有する抗菌剤よりかなり優れた成績であった。1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下でみると本剤は29株(58%)であり、他の carbapenem 剤である IPM の25株(50%)、PAPM の7株(14%)より明らかに優れていた。

2. 呼吸器感染症患者における血中濃度、喀痰中濃度の測定成績

本剤を投与した4症例で血中、喀痰中濃度を測定した。濃度測定限界は0.026 $\mu\text{g/ml}$ であった。

1) 血中濃度

本剤投与後の血中濃度を Fig. 1 に示した。2症例に300mg、他の2症例には150mg点滴静注投与(60分間)を

行なった。最高血中濃度は投与終了直後で300mg投与で16.1、15.8 $\mu\text{g/ml}$ 、150mg投与とともに10.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期はほぼ1時間であった。

2) 喀痰中濃度

本剤投与後の喀痰中濃度を Fig. 2 と Table 2 に示した。各症例とも血中濃度を測定した症例と同一である。症例ごとにばらつきが大きい。Case 5を除いて投与1時間から2時間にそのピークがあり、300mg投与群で0.76、0.38 $\mu\text{g/ml}$ 、150mg投与群で0.64、0.26 $\mu\text{g/ml}$ であった。300mg投与群では投与後5時間たっても0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以上の喀痰中濃度を示したが150mg投与群では5時間以内で測定限界以下となった。BIPMの喀痰中移行率(最高喀痰中濃度/最高血中濃度)は2.18%~6.05%で従来の β -lactam 剤とほぼ同様の成績であった⁵⁾。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

BIPMを投与し臨床効果を検討した20症例の一覧を Table 3 に示した。なお、症例11は喘息発作のコントロールが十分でなくステロイド剤の投与を行なったため臨床効果、安全性の評価より除外した。19症例中1回150mg 1日2回を1症例(No. 10)、600mg 1日2回を2症例(No. 7、No. 8)に投与し、他はすべて1回300mg、1日2回投与とした。投与日数は8日以下が8症例、他はすべて10日間以上で、Kartagener症候群の肺化膿症の1例のみ25日間の長期投与を行なった。BIPM投与前後の臨床検査値の変動を Table 4 に示した。

1) 臨床効果の検討

① 起炎菌ならびに細菌学的効果

起炎菌が不明であった1症例を除き、喀痰定量培養法

Table 2. Ratio of sputum and plasma concentration of biapenem after drip infusion

Patient	Ratio (%)
Case 1 DPB	2.34
Case 4 Chr. bronchitis	4.80
Case 2 Chr. bronchitis	6.05
Case 5 pulmonary suppuration	2.18

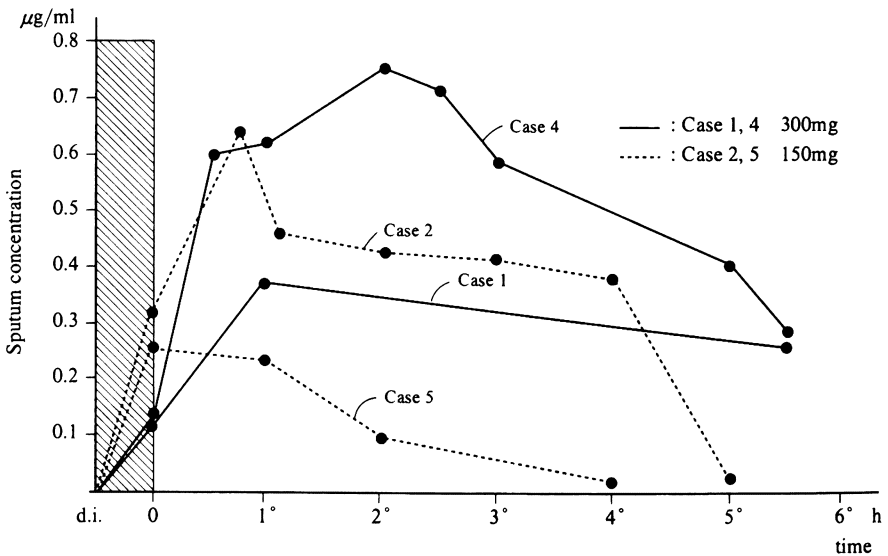


Fig.2 Sputum concentration of biapenem after drip infusion

Table 3. Clinical results of treatment with biapenem

No	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose & duration ($\text{g} \times \text{times} \times \text{days}$)	Clinical efficacy	Side effects
1	65, F	Diffuse panbronchiolitics (Chronic sinusitis)	<i>P. aeruginosa</i> (10^8) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10^6)	25	$0.3 \times 2 \times 7$	Good	(-)
2	81, M	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> (10^8) ↓ (-)	12.5	$0.3 \times 2 \times 10$	Good	(-)
3	68, M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	<i>S. pneumoniae</i> (10^7) ↓ (-)	0.013	$0.3 \times 2 \times 6$	Good	Eosino. 4% - 11%
4	74, M	Chronic bronchitis (Lung cancer)	<i>P. aeruginosa</i> (10^8) ↓ (-)	0.78	$0.3 \times 2 \times 7$	Good	(-)
5	39, M	Pulmonary suppuration (Kartagener syndrome)	<i>S. pneumoniae</i> (10^6) ↓ (-)	0.006	$0.3 \times 2 \times 26$	Good	Eosino. 1% - 22% - 5% Diarrhea
6	82, M	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> (10^8) ↓ (-)		$0.3 \times 2 \times 10$	Good	Eosino. 0% - 11% - 9% - 5%
7	46, F	Bronchiectasis (Ischemic heart disease)	<i>P. aeruginosa</i> (10^8) ↓ <i>X. maltophilia</i> (10^4)		$0.6 \times 2 \times 14$	Good	(-)
8	73, M	Diffuse panbronchiolitics (Hypertensive heart disease)	<i>P. aeruginosa</i> (10^7) ↓ (-)		$0.6 \times 2 \times 15$	Excellent	GOT29-26-51-21 GPT16-14-41-9
9	74, M	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema) (Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> (10^8) ↓ (-)	<0.003	$0.3 \times 2 \times 11$	Excellent	(-)
10	63, F	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema) (Chronic respiratory failure)	<i>B. catarrhalis</i> (10^8) ↓ (-)	0.013	$0.15 \times 2 \times 6$	Good	(-)
11	77, M	Pneumonia (Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> (10^7) ↓ ND		$0.3 \times 2 \times 1$	not evaluated	not evaluated
12	62, M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> (10^5) ↓ (-)		$0.3 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
13	83, M	Chronic pulmonary emphysema (Bronchial asthma) (Chronic respiratory failure)	<i>B. catarrhalis</i> (10^7) ↓ (-)	0.013	$0.3 \times 2 \times 10$	Excellent	(-)
14	14, M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> (10^8) ↓ (-)	<0.003	$0.3 \times 2 \times 8$	Good	(-)
15	70, M	Chronic bronchitis (Emphysema)	<i>H. influenzae</i> (10^9) ↓ (-)	0.39	$0.3 \times 2 \times 11$	Good	(-)
16	73, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma) (Pneumoconiosis)	<i>H. influenzae</i> (10^7) ↓ (-)	0.39	$0.3 \times 2 \times 5$	Good	GOT13-44-49-21 GPT17-35-52-25 γ -GPT9-113-149-114 LAPI94-221-254-218
17	84, F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	<i>S. pneumoniae</i> (10^8) ↓ (-)	0.20	$0.3 \times 2 \times 12$	Good	(-)
18	70, M	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema) (Chronic hepatitis)	<i>S. pneumoniae</i> (10^7) <i>P. aeruginosa</i> (10^7) ↓ (-)		$0.3 \times 2 \times 7$	Good	Eosino. 2% - 8% - 7%
19	43, M	Pneumonia (Chronic hepatitis) (Diabetes mellitus)	Normal flora		$0.3 \times 2 \times 10$	Good	(-)
20	58, F	Diffuse panbronchiolitics	<i>P. aeruginosa</i> (10^6) ↓ (-)		$0.3 \times 2 \times 11$	Good	(-)

ND : not done

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	B	415	12.3	5700	4	32.5	19	13	111	18	0.8	2.92
	A	422	12.6	4800	4	32.9	21	16	112	22	0.8	0.27
2	B	369	11.2	7400	6	24.8	22	11	298	22	1.1	3.0
	A	366	11.1	4900	8	30.6	28	15	367	18	1.1	0.30
3	B	411	12.7	8200	4	21.1	12	5	211	12	1.0	11.5
	A	434	12.8	6400	11	27.3	12	8	222	12	1.0	0.60
4	B	294	9.7	6800	0	22.8	13	12	174	19	0.7	0.48
	A	295	10.1	5500	2	14.4	10	7	151	19	0.6	0.07
5	B	406	12.4	20800	1	42.1	13	12	219	10	1.1	26.3
	A	381	11.6	6900	22	23.4	16	12	183	15	0.8	0.2
6	B	396	10.9	6100	0	26.0	20	9	329	21	1.2	0.63
	A	401	10.9	3700	9	27.5	18	9	287	24	1.1	0.01
7	B	316	10.3	6100	4	14.1	18	14	135	9	0.5	12.2
	A	357	11.8	5700	5	22.8	16	12	157	12	0.6	0.14
8	B	435	13.4	5100	2	20.8	29	16	172	17	1.0	1.7
	A	397	12.2	3500	1	13.9	51	41	169	19	0.9	0.6
9	B	497	14.9	6200	1	18.5	14	6	164	18	0.8	3.3
	A	484	15.2	5000	2	17.6	20	7	181	14	0.8	0.8
10	B	475	14.5	8300	1	—	26	10	129	8	0.7	3.8
	A	492	14.9	3400	6	—	23	18	107	7	0.6	0.4
11	B	434	13.1	12400	0	20.5	32	16	156	12	1.0	6.0
	A	411	12.7	7900	0	—	30	18	137	11	1.0	14.7
12	B	484	15.8	9300	0	31.2	18	26	181	11	1.3	5.5
	A	471	15.2	6800	1	27.2	15	21	145	14	0.9	0.1
13	B	463	14.5	6300	5	12.7	15	13	110	21	1.0	2.7
	A	423	13.4	3600	3	17.2	27	22	288	27	1.0	0.1
14	B	498	15.8	7300	11	28.4	15	4	458	10	0.9	0.1
	A	487	15.0	5300	9	27.0	22	12	447	16	0.7	0.1
15	B	397	10.1	8600	1	32.2	44	32	6.8	6.4	0.84	11.0
	A	412	10.4	5300	1	27.7	34	20	7.1	12.5	0.71	0.01
16	B	458	14.0	7700	17	18.8	13	17	8.2	15.1	0.83	1.01
	A	466	14.4	6700	6	18.5	49	52	9.0	15.8	0.83	0.31
17	B	431	10.5	5000	2	22.4	17	22	243	18.4	0.6	6+
	A	426	10.2	3100	2	32.9	22	13	237	17.0	0.5	2+
18	B	476	14.6	11000	2	43.8	32	33	241	18.7	0.6	2+
	A	436	13.2	4800	7	43.5	26	23	189	16.0	0.5	—
19	B	490	15.6	5800	5	10.1	31	37	278	7.2	0.8	4.0
	A	509	16.5	8600	1	22.1	40	51	289	14.4	0.6	2.6
20	B	475	13.5	5200	3	28.6	28	14	287	10.9	0.5	0.5
	A	420	12.2	4700	6	27.7	34	21	211	13.3	0.5	0.7

B: before A: after

により起炎菌が推定された18症例、19株の菌種別細菌学的効果をTable 5に示した。起炎菌として *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* がともに6株、次いで *H. influenzae* 4株、*B. catarrhalis* 2株、*S. aureus* 1株が分離された。*P. aeruginosa* 1株のみ 10^8 CFU/ml から 10^6 CFU/ml に菌減少した他はすべて除菌された(菌消失率94.7%)。

1例に *P. aeruginosa* 10^8 ml から *Xanthomonas maltophilia* 10^4 ml へ菌交代現象がみられた。19株の起炎菌のうち12

株のMICを測定したがそのうち、*H. Influenzae* の1株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と高かったものの除菌された。1株菌数減少の *P. aeruginosa* のMICは $25 \mu\text{g/ml}$ とやや高かった。

② 臨床効果

BIPMにて治療を行なった19症例に対する臨床効果をTable 6に示した。著効4例、他はすべて有効で、有効率100%と極めて優れた臨床効果であった。

③ 副作用、臨床検査値の変動に関する検討

Table 5. Bacteriological effect of biapenem

Organism	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)
<i>H. influenzae</i>	4	4			4/4
<i>S. pneumoniae</i>	6	6			6/6
<i>B. catarrhalis</i>	2	2			2/2
<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	6	5	1		5/6
Total	19	18	1		18/19(94.7)

Table 6. Clinical efficacy of biapenem in the treatment of respiratory tract infection

Diagnosis	No. of Patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Clinical efficacy (%)
Acute bronchitis	1		1			1/1
Pneumonia	4	1	3			4/4
Pulmonary suppuration	1		1			1/1
Chronic bronchitis	8	1	7			8/8
Bronchiectasis	1		1			1/1
Chronic pulmonary emphysema	1	1				1/1
DPB	3	1	2			3/3
Total	19	4	15			19/19(100)

DPB : diffuse panbronchiolitis

症例5のKartagener症候群の患者、39歳、男性に一時下痢を認めたが、25日間にわたる継続投与が可能であった。この症例については代表的症例として後に詳述する。4例に好酸球の増加を認めたが軽度でありいずれも正常に復した。2例に肝機能(GOT, GPT, γ -GTP等)の上昇をみたがいずれも軽微であり正常値に復した。これらの他にBIPMによると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

4) 代表的症例の検討

① *P. aeruginosa*感染症(1) Fig. 3.

症例1 びまん性汎細気管支炎 65歳、女性

20歳頃から喀痰、咳嗽の増加、呼吸困難が認められ、急性増悪を繰り返し、当科にてDPBと診断された。今回*P. aeruginosa*による急性増悪がみられ、本剤を1回300mg、1日2回、7日間投与した。はじめ菌数は 3×10^8 /mlであったが次第に減少し、投与終了時点で 2×10^6 /mlとなった。喀痰量の著減、膿性度の低下、咳嗽数の減少、下熱等臨床症状の改善とともに、炎症反応の

改善も認め、有効と判定した。本剤に対するMICは25 μ g/mlで、最高喀痰中濃度の0.38 μ g/mlよりはるかに高く、菌の完全な消失は考えにくかったものの、菌数減少は認められた。なお本症例の投与前のグラム染色で*H. influenzae*の関与も強く疑われたが、実際の培養では証明されなかったが、*H. influenzae*が起炎菌のうちの1つであった可能性も付記しておく。

② *P. aeruginosa*感染症(2) Fig. 4.

症例4 慢性気管支炎 74歳、男性

基礎疾患としてstage III bの肺小細胞癌を有する。抗癌剤による化学療法を施行後、しばらくして喀痰の膿性化と増加が認められた。培養で緑膿菌が 7×10^8 /ml検出され、本剤を1回300mg、1日2回、11日間投与した。投与後3日目で菌は消失、その後臨床症状、炎症反応も改善した。BIPMの本菌に対するMICは0.78 μ g/mlと比較的良かったが、最大喀痰中濃度は0.64 μ g/mlとMICにほぼ近く、本剤が*in vivo*で効果的であることも合わせ、有効であった理由と考えられた。

③ *S. pneumoniae* 感染症 Fig. 5.

症例 5 肺化膿症 (Kartagener 症候群) 39 歳, 男性
7 歳時, 右胸心を指摘される。18 歳頃某医で Kartagener 症候群と診断された。23 歳頃より *H. influenzae*, *S. pneumoniae* 等による下気道感染症を繰り返すようになった。今回は 91 年 4 月初めより熱発, 某医で ofloxacin を投与され一旦下熱するも, 再度 38~39℃ の発熱出現と喀痰量の増加がみられ当科に紹介された。胸部 X 線写真上左下肺野に化膿性病変を認め入院となった。入院時の喀痰グラム染色で *S. pneumoniae* が起炎菌と推定され, 本剤の投与を開始 (1 回 300mg, 1 日 2 回投与), *S. pneumoniae* は 10^6 CFU/ml に分離されたが, 翌日には除菌された。なお本菌は Neufeld 膨化試験で肺炎に多い II 型であった。当初の 39℃ 前後の発熱も次第に下熱, 投与 5 日目まで平熱に戻り喀痰量も入院当初 150ml あったが次第

に減少, 退院時には 20ml 前後になり, 膿性度も低下した。炎症反応も入院当初 CRP が 26.3, 白血球数は $20800/\text{mm}^3$ と激しかったが, 治療後著明に低下し改善した。

また完治するまで 25 日間にわたり長期間投与した。最高喀痰中濃度が $0.232\mu\text{g}/\text{ml}$ とそれほど移行が良くないにもかかわらず, *S. pneumoniae* に対する BIPM の MIC は $0.006\mu\text{g}/\text{ml}$ と極めて良好であったことから, 本剤が有効であったと思われる。なお本症については真崎らが詳細に報告しており⁶⁾, 参照されたい。

④ *B. catarrhalis* 感染症 Fig. 6.

症例 10 慢性気管支炎 63 歳, 女性

基礎疾患に慢性肺気腫と, 酸素吸入が必要な, やや重症な慢性呼吸不全があり, 長期にわたり入院中の患者である。上気道炎症出現後, 呼吸困難感, 喀痰量の

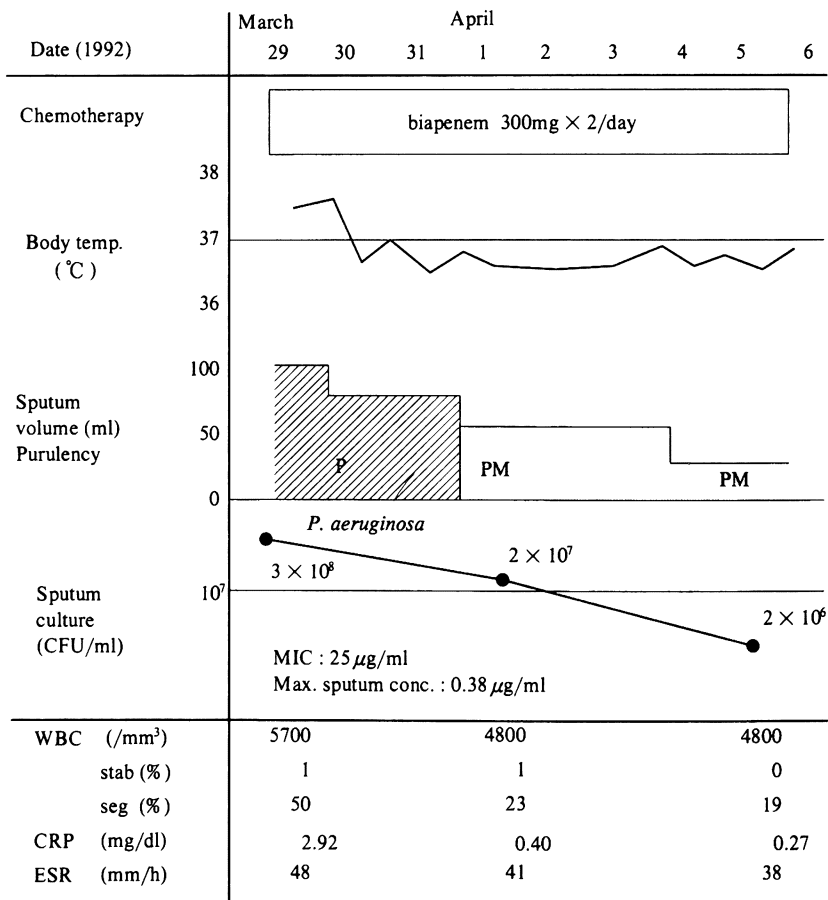


Fig. 3 Case 1 65y.o. Female, Diffuse panbronchiolitis

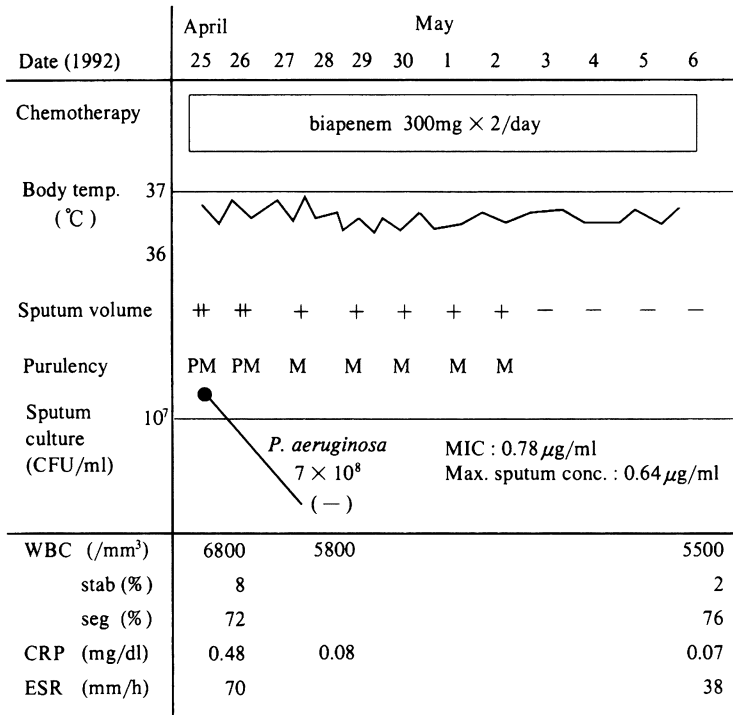


Fig. 4 Case 4 74y.o. Male, Chronic bronchitis (Lung cancer ; small cell ca.)

グラム陰性双球菌の貧食像が明確であったため、BIPMを1回150mg、1日2回点滴静注を開始した。入院当初の喀痰で *B. catarrhalis* が 3×10^8 /ml 分離培養され、本剤に対する MIC 成績は $0.013 \mu\text{g/ml}$ と良好であり、投与後直ちに除菌された。また臨床症状、炎症反応も改善がみられ有効と判断した。

III. 考 察

IPM/CS の開発以来、その後いくつかの carbapenem 系抗生剤が開発されてきたが^{7,8)}、いずれもグラム陽性球菌の *S. aureus* からグラム陰性桿菌の *P. aeruginosa* まで幅広い抗菌スペクトラムを有することが最大の特徴である。しかし問題点として imipenem や panipenem の単独では腎 dehydropeptidase-I の加水分解作用に不安定なため腎毒性を軽減するための酵素阻害剤としてそれぞれ cilastatin や betamipron の配合を必要としている。この点 meropenem と同様 BIPM は腎 dehydropeptidase-I に対して極めて安定でほとんど分解されないため、単剤での使用が可能になった。また IPM/CS は中枢神経系への作用がみられ高齢者の脳血管障害患者等に時に痙攣発作等の発現をみることがあるが、本剤は動物実験からみると IPM

や他の β -lactam 剤に比べ痙攣誘発作用は極めて弱く安全性に優れていると報告されている¹⁾。また本剤は薬剤としての安定性が高く、*in vitro* の抗菌力が優れているばかりではなく、*in vivo* における治療効果も優れていることが指摘されている⁹⁾。今回の私共の成績はまさにそれを裏付けるように全例に有効で、細菌学的効果、安全性にも優れた結果が得られた。

今日、呼吸器感染症の重要な起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus* そして *P. aeruginosa* であるが¹⁰⁾、今回検討された症例でも、これらの何れかが起炎菌であった。BIPM はこれら全てに抗菌力を有することが示されており、同じ carbapenem 剤である IPM が *H. influenzae* に対してやや抗菌力が他の β -lactam 剤に対して劣り、実際の呼吸器感染症で本菌による感染の場合、時に菌が消失せず、臨床効果も不十分なことがあった。BIPM の *H. influenzae* に対する MIC 成績は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 43 株中 4 株あり、今回検討した第 3 世代セフェム剤など他の β -lactam 剤と比べても劣っていたが、IPM よりは 1 管優れた成績であった。今回、4 症例で 4 株の *H. influenzae* が起炎菌として認められたが、

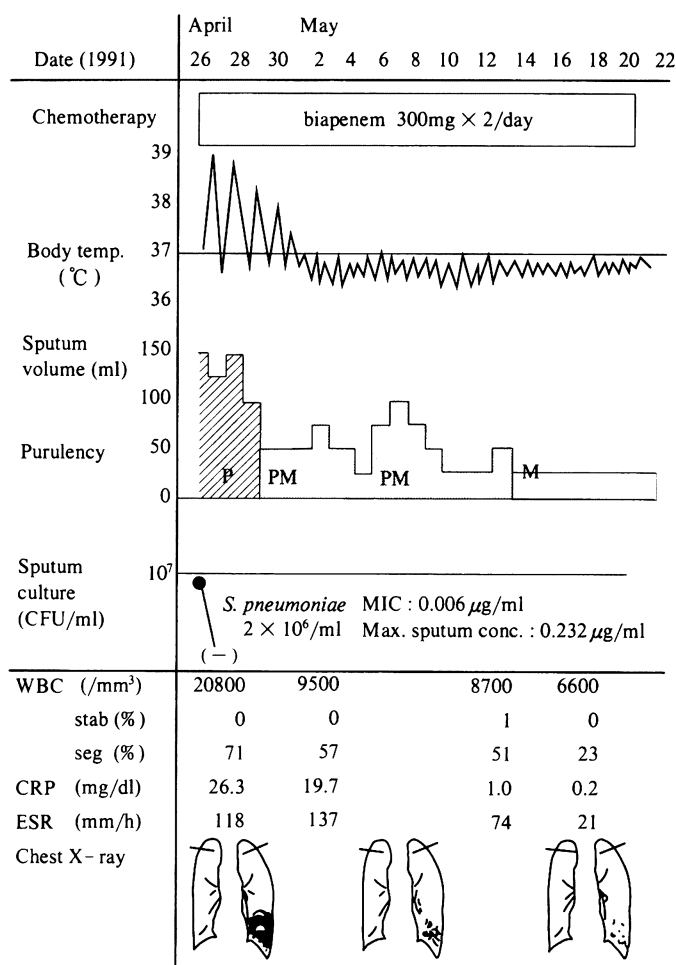


Fig. 5 Case 5 39y.o. Male, Pulmonary suppuration (Kartagener syndrome)

全株とも除菌できた。4株中測定された3株のMICは、2株がともに0.39 µg/ml、1株は12.5 µg/mlであった。今回MICが12.5 µg/mlと高い株も消失が可能であった理由の一つに *in vivo*での抗菌活性が強かったと推定される。

S. pneumoniae、*B. catarrhalis*に対しても、BIPMの投与によりすべて除菌できた。*B. catarrhalis*が起炎菌の症例5、*S. pneumoniae*の症例10を本剤が有効な代表的症例として取上げたが、特に後者のKartagener症候群の肺化膿症症例は重篤であって、本剤が有効な症例中でも特に象徴的、印象的であった。多くの臨床分離株において、これら2菌種に対するBIPMの強力な抗菌力については成績の項で述べたとおりであるが、今回起炎菌とし

て分離された2株の*B. catarrhalis*に対するMIC成績はともに0.013 µg/mlと極めて低かった。起炎菌として分離された*S. pneumoniae*6株中、5株のMICを測定したが0.003 µg/ml以下が2株、0.006が1株、0.013が1株そして0.2が1株とばらついたものすべて0.2 µg/ml以下で、喀痰中濃度の成績から考えても十分有効であった。ただ本菌45株中のMIC成績で1株に0.78 µg/mlとやや高い株が存在したが、β-lactam剤に対して本菌の一部に耐性化が進んでおり、今後注意深く見守る必要がある。

今回*S. aureus*感染症は肺炎の1例のみであり、またMICの測定がなされておらず、この症例のみで断ずることはできないが、*in vitro*の抗菌活性でみると、MICは

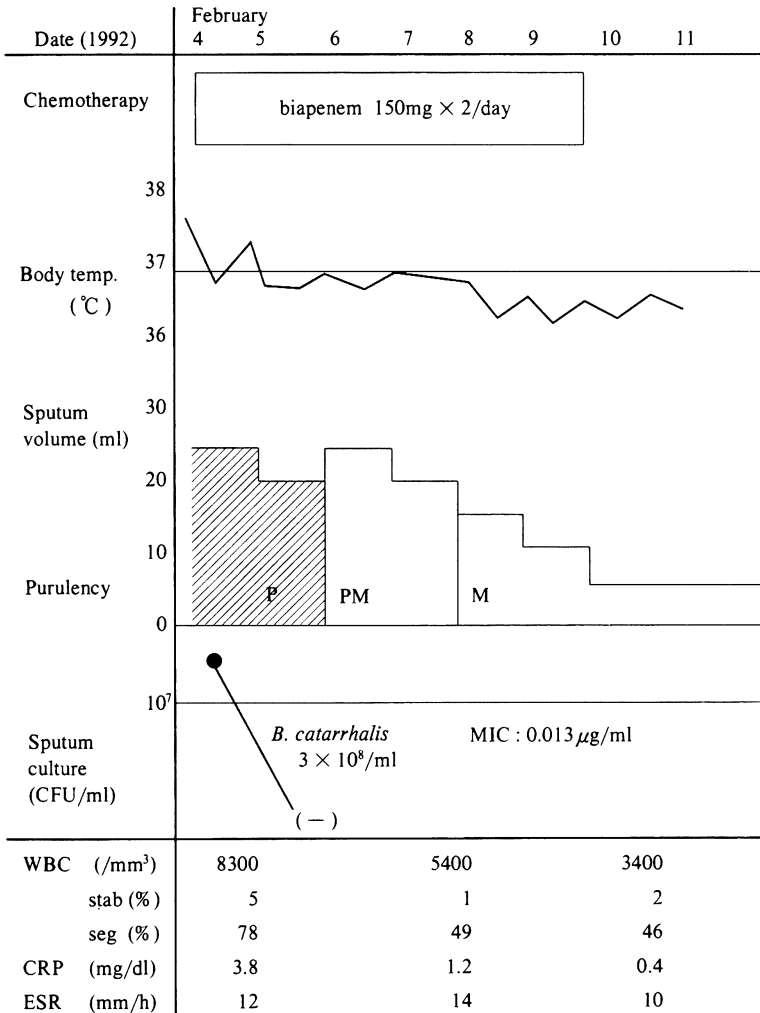


Fig. 6 Case 10 63y.o. Female, Chronic bronchitis (CPE, Chronic respiratory failure)

他の carbapenem 剤より若干劣るものの、MIC₅₀は 0.1 µg/ml で他の抗 *S. aureus* 抗菌剤に対しても優れており、MRSA のかなりの菌株にも十分抗菌力を有していた。これらの結果から *S. aureus* に対し有効な薬剤の一つと言えようが、一部高度耐性菌株が存在しており治療上の限界があり得ると思われる。 *P. aeruginosa* に対しては、BIPM は現在までに開発された薬剤の内、最も抗菌力の優れた薬剤の一つといえる。今回 *in vitro* で検討したすべての薬剤に対して抗菌活性で優れており、これは今回の臨床成績に反映され、 *P. aeruginosa* が起炎菌であった 6 症例中、5 症例は除菌され、また 1 症例は菌減少が

明確であり、すべて有効であった。

以上 5 大呼吸器病原細菌に関して BIPM の有効性について検討したが、本剤は抗菌力も偏ることなくバランスがとれ、臨床効果についても今回の検討では、安全性も高く、極めて優れており、今後緑膿菌感染症を含む呼吸器感染症においてその使用効果が大きい期待される薬剤と結論される。

文 献

1) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1β - methyl carbapenem. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 199~202,

- 1993
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅: 喀痰内細胞叢定量培養法(喀痰定量培養法 - $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
 - 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 4) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
 - 5) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義(β -ラクタム剤について)。Chemotherapy 34(3): 250~261, 1986
 - 6) 真崎宏則, Kamurdin Ahmed, 藤下幹夫, 隆杉正和, 力富直人, 大石和徳, 高橋 淳, 永武 毅, 松本慶蔵: *S. pneumoniae* 肺膿瘍を合併した Kartagener 症候群の 1 例。感染症学雑誌 67: 355~360, 1993
 - 7) 高橋 淳, 隆杉正和, 秋山盛登司, 田尾 操, 真崎宏則, 石川秀文, 永武 毅, 松本慶蔵: 呼吸器感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 39(S-3): 428~440, 1991
 - 8) 田尾 操, 田中宏史, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 慢性呼吸器感染症における Meropenem の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(S-1): 421~431, 1992
 - 9) Peterson P J, Jacobs N V 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: 203~207, 1991
 - 10) 永武 毅: 呼吸器感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 8: 2333~2343, 1992

Laboratory and clinical evaluation of biapenem, a new carbapenem antibiotic

Masakazu Takasugi, Atsusi Takahashi, Mikio Taguchi, Hidehumi Ishikawa,
Hironori Masaki, Hidehiko Takahashi, Akemi Ohmori, Kiwao Watanabe,
Tsuyoshi Nagatake and Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
12-4, Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Hiroshi Tanaka

Department of Internal Medicine, Kawatana National Hospital

Biapenem(BIPM) is a new carbapenem antibiotic, which characterized by its wide spectrum and chemical stability against dehydropeptidase - I. We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infection.

MIC₅₀ and MIC₉₀ of BIPM at 10⁶ CFU/ml were 0.78 and 3.13 µg/ml against *Haemophilus influenzae* (42 strains), 0.05 and 0.01 µg/ml against *S. pneumoniae* (45 strains), 0.1 and 0.1 µg/ml against *B. catarrhalis* (42 strains), 0.1 and 50 µg/ml against *S. aureus* (53 strains), and 0.1 and 25 µg/ml against *P. aeruginosa* (50 strains), respectively.

The peak sputum levels of BIPM ranged 0.26 to 0.76 µg/ml in four patients and the ratios of peak sputum levels to peak serum levels were 2.18 to 6.05% in the same patients.

Nineteen patients with respiratory infections were administrated BIPM and the results were four cases were excellent and all the others were good. Only one patients (case 5) developed mild diarrhea but he could continue taking the drugs.

Causative organisms were *S. pneumoniae* (6 strains), *P. aeruginosa* (6), *H. influenzae* (4), *B. catarrhalis* (2) and *S. aureus* (1). All strains were eradicated except one strain of *P. aeruginosa* which was reduced in number after BIPM administration.

The bacteriological effect was 94.7% and the clinical efficacy was 100%.

From these results, we could conclude that BIPM was a very effective new carbapenem antibiotic for the treatment of respiratory infections with high safety.