

Biapenemに関する基礎的・臨床的検討

徳永勝正*・福田安嗣
熊本労災病院内科*

佐藤泰彦
熊本労災病院検査科

新規カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 基礎的検討:

臨床分離株9菌種319株に対するBIPMの抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、 10^6 CFU/ml接種で測定し、imipenem(IPM), piperacillin(PIPC), ceftazidime(CAZ)と比較した。methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)59株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)67株, *Enterococcus faecalis*22株に対するBIPMのMIC₅₀は、それぞれ4 μ g/ml, 0.125 μ g/ml, 1 μ g/mlで、IPMより1~2管劣る成績であった。*Staphylococcus epidermidis*24株に対するMIC₅₀は0.0625 μ g/mlで、IPMと同等の成績であった。*Serratia marcescens*16株, *Pseudomonas aeruginosa*63株, *Klebsiella pneumoniae*24株, *Escherichia coli*33株, *Acinetobacter calcoaceticus*11株に対するMIC₅₀はそれぞれ、1 μ g/ml, 1 μ g/ml, 0.0625 μ g/ml, 0.0625 μ g/ml, 0.125 μ g/mlでIPMより1~2管優れた成績であった。

以上の成績よりBIPMはIPMと比較し、グラム陽性菌でやや劣る抗菌力であったが、グラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示すことが示唆された。

2) 臨床的検討:

細菌性肺炎5例、塵肺+感染1例、慢性気管支炎の急性増悪1例の計7例にBIPM 300mg \times 2/日、14日間投与した。効果判定し得た6症例はいずれも速やかな改善を示し、臨床効果は全例が著効であった。細菌学的効果は、起炎菌として分離された*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus sanguis*, *P. aeruginosa*の4株全てが消失した。副作用として、軽度発疹が1例に、臨床検査値異常として末梢血好酸球増多が2例認められたが、いずれの症例も投与終了後には改善した。

Key words: Biapenem, 抗菌力, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成された新規カルバペネム系抗生物質である。本剤の製剤の特長は、4位にメチル基を導入したことで、腎テヒドロペプチターゼ-I(DHP-I)に対する安定性を増強させている¹⁾。既存の同系薬剤とは異なりDHP-I阻害剤や腎毒性軽減剤を配合しておらず、単剤での使用が可能となった製剤である。

本剤の示す抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで幅広く強力で、殺菌的に作用する。グラム陽性菌に対してはimipenem(IPM)に次ぐ強い抗菌活性を示し、グラム陰性菌および嫌気性菌に対しては、

IPM以上の強い抗菌活性を示す薬剤である^{2,3)}。

今回我々は当院にて分離された9菌種319株に対するBIPMの*in vitro*抗菌力をIPM, PIPC, CAZの3薬剤と比較検討した。また、臨床的検討として呼吸器感染症7例にBIPMを使用し、本剤の有効性、安全性を評価した。

I. 基礎的検討

1. 方法

1993年2月から1993年6月までの5か月間に当院にて分離された臨床分離株に対するBIPMおよび既存抗菌薬IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀, MIC₉₀を測定した。分離株はmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)59株、

methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)67 株, *Staphylococcus epidermidis* 24 株, *Enterococcus faecalis* 22 株, *Serratia marcescens* 16 株, *Pseudomonas aeruginosa* 63 株, *Klebsiella pneumoniae* 24 株, *Escherichia coli* 33 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 11 株の計 319 株であった。MIC 値は日本化学療法学会標準法⁴⁾ に準じて液体希釈法により、接種菌量は 10^6 CFU/ml で測定した。

2. 成績 (Table 1)

臨床分離株に対する BIPM, IPM, PIPC, CAZ の MIC 分布および MIC₅₀, MIC₉₀ をまとめた。

1) *S. aureus* (MRSA)

S. aureus (MRSA)59 株に対する BIPM の MIC は 0.0625 ~ 128 μ g/ml に分布し、MIC₅₀ は 4 μ g/ml であった。IPM, PIPC, CAZ の MIC₅₀ はそれぞれ 1, 64, 64 μ g/ml であった。

MRSA に対して BIPM は IPM より 2 管劣る抗菌力であった。

2) *S. aureus* (MSSA)

S. aureus (MSSA)67 株に対する BIPM の MIC は 0.0625 ~ 0.5 μ g/ml に分布し、MIC₅₀ は 0.125 μ g/ml であった。IPM, PIPC, CAZ の MIC₅₀ はそれぞれ 0.0625, 0.125, 16 μ g/ml であった。

Table 1. Antibacterial activity of biapenem against clinical isolated

Organism	Drugs	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MRSA) (59)	biapenem	0.0625 ~ 128	4	64
	imipenem	0.0625 ~ 128	1	64
	piperacillin	0.125 ~ >128	64	>128
	ceftazidime	16 ~ >128	64	>128
<i>S. aureus</i> (MSSA) (67)	biapenem	0.0625 ~ 0.5	0.125	0.125
	imipenem	0.0625 ~ 0.25	0.0625	0.0625
	piperacillin	0.0625 ~ 32	0.125	8
	ceftazidime	4 ~ 32	16	32
<i>S. epidermidis</i> (24)	biapenem	0.0625 ~ 64	0.0625	8
	imipenem	0.0625 ~ 64	0.0625	8
	piperacillin	0.0625 ~ 128	0.125	16
	ceftazidime	8 ~ 64	16	32
<i>E. faecalis</i> (22)	biapenem	0.0625 ~ 32	1	4
	imipenem	0.0625 ~ 2	0.5	1
	piperacillin	0.0625 ~ 8	0.5	1
	ceftazidime	0.25 ~ >128	64	>128
<i>S. marcescens</i> (16)	biapenem	0.0625 ~ 4	1	4
	imipenem	0.25 ~ 64	2	4
	piperacillin	4 ~ >128	16	>128
	ceftazidime	0.125 ~ 8	1	8
<i>P. aeruginosa</i> (63)	biapenem	0.0625 ~ 16	1	4
	imipenem	0.125 ~ 32	2	8
	piperacillin	0.0625 ~ >128	8	16
	ceftazidime	0.25 ~ 32	4	8
<i>K. pneumoniae</i> (24)	biapenem	0.0625 ~ 0.5	0.0625	0.125
	imipenem	0.0625 ~ 0.25	0.25	0.25
	piperacillin	0.125 ~ >128	8	>128
	ceftazidime	0.125 ~ 1	0.5	1
<i>E. coli</i> (33)	biapenem	0.0625	0.0625	0.0625
	imipenem	0.0625 ~ 0.25	0.125	0.125
	piperacillin	0.0625 ~ 64	0.0625	8
	ceftazidime	0.125 ~ 8	0.25	0.5
<i>A. calcoaceticus</i> (11)	biapenem	0.0625 ~ 0.25	0.125	0.25
	imipenem	0.0625 ~ 0.25	0.25	0.25
	piperacillin	4 ~ 32	16	32
	ceftazidime	2 ~ 8	4	8

MSSAに対してBIPMはIPMより1管劣る抗菌力であった。

3) *S. epidermidis*

S. epidermidis 24株に対するBIPMのMICは0.0625~64 µg/mlに分布し、MIC₅₀は0.0625 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ0.0625, 0.125, 16 µg/mlであった。

*S. epidermidis*に対してBIPMはIPMと同等の抗菌力であった。

4) *E. faecalis*

E. faecalis 22株に対するBIPMのMICは0.0625~32 µg/mlに分布し、MIC₅₀は1 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ0.5, 0.5, 64 µg/mlであった。

*E. faecalis*に対してBIPMはIPMより1管劣る抗菌力であった。

5) *S. marcescens*

S. marcescens 16株に対するBIPMのMICは0.0625~4 µg/mlに分布し、MIC₅₀は1 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ2, 16, 1 µg/mlであった。

*S. marcescens*に対してBIPMはIPMより1管優れた抗菌力であった。

6) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 63株に対するBIPMのMICは0.0625~16 µg/mlに分布し、MIC₅₀は1 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ2, 8, 4 µg/mlであった。

*P. aeruginosa*に対してBIPMはIPMより1管優れた抗菌力であった。

7) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 24株に対するBIPMのMICは0.0625~0.5 µg/mlに分布し、MIC₅₀は0.0625 µg/mlであった。IPM,

Table 2. Therapeutic effect of biapenem on respiratory tract infection

No	Age (yr) Sex Body Wt (kg)	Diagnosis	dose × times × duration (Total dose)	Bacteriological response	Body temp. (°C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease								
1	78 ♀ 33.0	pneumonia	300mg × 2 × 15days (8,400mg)	normal flora	37.6	40	25.5	10,900	excellent	Eosino ↑ 0 → 12.0 → 3.0
		pulmonary emphysema		normal flora	↓ 36.2	↓ 45	↓ (-)	↓ 3,900		
2	59 ♂ 54.0	pneumonia	300mg × 2 × 14days (8,400mg)	<i>S. intermedius</i> ##	38.4	120	24.2	13,700	excellent	-
		bronchial asthma pulmonary emphysema		↓ (-)	↓ 36.4	↓ 60	↓ (-)	↓ 4,800		
3	69 ♂	pneumonia	300mg × 2 × 15days (8,400mg)	<i>S. agalactiae</i> ##	38.2	118	8.1	9,600	excellent	Rash
		brain hemorrhage		↓ (-)	↓ 36.6	↓ 76	↓ (-)	↓ 4,700		
4	74 ♂ 52.8	peumonia	300mg × 2 × 14days (8,400mg)	normal flora	37.6	58	3.2	9,800	unknown	Eosino ↑ 2.7 → 6.3 → 8.8
		lung cancer pulmonary emphysema		normal flora	↓ 36.6	↓ 98	↓ 3.6	↓ 6,200		
5	80 ♂ 44.0	pneumonia	300mg × 2 × 15days (8,400mg)	normal flora	38.2	112	24.8	9,400	excellent	-
		old pulmonary tuberculosis pulmonary emphysema		normal flora	↓ 36.2	↓ 70	↓ (-)	↓ 5,800		
6	70 ♂ 45.0	pneumoconiosis + infection	300mg × 2 × 15days (8,400mg)	<i>S. sanguis</i> ##	38.2	64	15.3	9,800	excellent	-
		pneumoconiosis		↓ (-)	↓ 36.2	↓ 48	↓ (-)	↓ 5,400		
7	61 ♀ 40.0	Chronic bronchitis	300mg × 2 × 14days (8,400mg)	<i>P. aeruginosa</i> ##	37.6	96	14.1	13,400	excellent	-
		sinusitis		↓ (-)	↓ 36.6	↓ 48	↓ (-)	↓ 4,500		

PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ0.25, 8, 0.5 µg/mlであった。

*K. pneumoniae*に対してBIPMはIPMより2管優れた抗菌力であった。

8) *E. coli*

E. coli 33株に対するBIPMのMICは全株が0.0625 µg/mlに分布し、MIC₅₀は0.0625 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ0.125, 0.0625, 0.25 µg/mlであった。

*E. coli*に対してBIPMはIPMより1管優れた抗菌力であった。

9) *A. calcoaceticus*

A. calcoaceticus 11株に対するBIPMのMICは0.0625～0.25 µg/mlに分布し、MIC₅₀は0.125 µg/mlであった。IPM, PIPC, CAZのMIC₅₀はそれぞれ0.25, 16, 4 µg/mlであった。

*A. calcoaceticus*に対してBIPMはIPMより1管優れた抗菌力であった。

II. 臨床的検討

各種呼吸器感染症7例にBIPMを投与し、臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。

1. 対象症例, 投与方法

対象症例は1993年1月から1993年7月までに熊本労災病院内科に入院し、試験参加の同意が得られた男性

5例、女性2例の計7症例で、年齢分布は59～80歳(平均70.1歳)であった。投与症例の内訳は、後の諸検査にて肺癌であることが判明した1例を除く、細菌性肺炎4例、塵肺+感染1例、慢性気管支炎1例の計6例を有効性解析対象症例とした。

BIPM 1回300mgを生理食塩液100mlに溶解し、30分間かけて1日2回14日間点滴静注した。総投与量は全症例8.4gであった。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰量および性状、胸部X線所見、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。

細菌学的効果は投与前後の起炎菌の消長から消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。

2. 成績

1) 臨床効果 (Table 2)

細菌性肺炎4例は、いずれも本剤投与開始3日以内に自他覚所見が著しく改善し、7日以内に胸部X線所見、白血球数、CRP、赤沈値の正常化が認められたため、著効と判定した。Case 4は細菌性肺炎を疑い本剤の投与を開始したが改善を認めなかった。投与後に実施した経気管支肺生検にて扁平上皮癌が検出されたため肺癌と診断、臨床効果を判定不能とし、安全性のみの評価症例とした。Case 6の塵肺+感染およびcase 7の慢性気管

Table 3. Laboratory findings before and after treatment of biapenem

Case No.	Before After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plt (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	Before	387	9.8	34.5	10900	0	16.3	30	10	4.4	58.1	1.7	25.5	40
	After	400	10.5	37.0	3900	3.0	22.6	17	13	4.9	15.2	0.7	—	45
2	Before	370	12.3	40.1	13500	4.2	24.8	31	20	11.7	11.7	0.7	24.2	120
	After	332	10.9	34.0	4800	3.0	30.6	26	18	8.7	13.0	0.8	—	60
3	Before	329	10.0	32.2	9600	4.0	28.4	27	23	13.2	17.8	0.7	8.1	118
	After	400	12.3	38.8	4700	5.0	N.T.	28	19	9.2	15.7	0.7	—	76
4	Before	433	11.7	37.8	9800	2.7	35.9	20	13	8.8	9.1	0.5	3.2	58
	After	395	10.8	36.3	6200	8.8	31.8	13	5	9.9	13.2	0.6	3.6	98
5	Before	392	12.1	37.8	9400	0	15.0	24	20	8.0	16.1	0.8	24.8	112
	After	404	13.0	41.1	5800	3.0	19.3	20	16	9.2	17.0	0.98	—	70
6	Before	382	13.0	38.9	9800	2.8	25.8	28	12	6.2	12.8	1.0	15.3	64
	After	395	13.0	39.8	5400	3.1	28.5	28	18	6.5	15.0	0.9	—	48
7	Before	386	11.2	34.1	13400	0	22.1	15	7	8.8	10.9	0.7	14.1	96
	After	350	10.3	31.9	4500	2.9	26.8	22	18	6.4	11.8	0.83	—	48

支炎の急性増悪は、いずれも痰の喀出が7日間程度持続していたが、白血球数、CRP値、胸部X線所見等の改善が著明であったため、著効と判定した。

2) 細菌学的効果

本剤投与前の喀痰より起炎菌が検出された *S. intermedius*, *S. agalactiae*, *S. sanguis*, *P. aeruginosa* の4例4株で、いずれの菌株も投与終了後に消失した。

3) 副作用、臨床検査値異常 (Table 2, 3)

BIPMに起因すると考えられる副作用として、軽度発疹が1例に認められた (case 3)。脳幹部出血を基礎疾患に持つ症例で、併用薬剤は無かった。本剤投与開始後10日目になって全身に小発赤の発現を認め、薬剤終了とともに消失した。従来の同系薬剤の問題点であった痙攣などの中枢神経系症状は認められなかった。

臨床検査値の異常変動として、本剤に起因すると思われる好酸球増多が2例に認められた。

III. 考 察

今回我々は各種臨床分離株に対するBIPMのMICを測定し、同系薬剤のIPMおよび β -ラクタム剤のそれとを比較検討した。

BIPMはIPMと比較し、*S. aureus* (MRSA)で2管、*S. aureus* (MSSA)で1管劣っていた。しかしながら、グラム陰性菌に対しては全菌種IPMよりMICが1~2管、CAZより4~8管も優れていた。

臨床的検討では判定し得た呼吸器感染症6例全例が著効であった。細菌学的効果は起炎菌として分離された *S. intermedius*, *S. agalactiae*, *S. sanguis*, *P. aeruginosa* の4株全てが消失した。基礎的検討から得られた *P. aeruginosa* に対するBIPMのMIC₅₀、MIC₉₀が1, 4 μ g/mlと低値であったこと、さらに中島らの臨床第I相試験成績⁵⁾から本剤の血中および尿中への移行濃度が、本剤の各種菌株に対するMIC値を大きく上回っていることなど、

本剤の製剤的特長が臨床成績に反映した結果であると考えられた。

副作用として軽度皮疹を、臨床検査値異常として好酸球の増多を2例に認めたが、いずれも本剤に特有な症状ではなかった。

以上の基礎的、臨床的成績より、BIPMは呼吸器感染症に対する有用性が期待される薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 : 481~483, 1992
- 2) 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 and Chemother* 34 : 994~1000, 1990
- 3) 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
- 4) 日本化学療法学会 MIC測定法改訂委員会: 最小発育濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K: Pharmacokinetics and safety of L-627, a new parenteral carbapenem, in healthy volunteers. 32th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (Abstract)

Basic and clinical studies of biapenem

Katsumasa Tokunaga, Yasuhiko sato* and Yasutsugu Hukuda

Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

1670 Takehara-machi, Yatsushiro 866, Japan

* Clinical laboratories, Kumamoto Rosai Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic.

1) Antibacterial activity :

The MIC of BIPM against 319 clinical isolates of 9 species were compared with those of imipenem(IPM), piperacillin(PIPC), ceftazidime(CAZ).

59 strains of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) against BIPM showed susceptible distribution of 0.0625 ~ 128 $\mu\text{g/ml}$ (with the peak of 4 $\mu\text{g/ml}$), 67 strains of methicillin - sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.0625 ~ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (0.125 $\mu\text{g/ml}$), and 22 strains of *Enterococcus faecalis* 0.0625 ~ 32 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\mu\text{g/ml}$), exhibiting one or two fold less activity of BIPM than that of IPM.

24 strains of *Staphylococcus epidermidis* showed a distribution of 0.0625 ~ 64 $\mu\text{g/ml}$ with the peak of 0.0625 $\mu\text{g/ml}$.

63 strains of *Pseudomonas aeruginosa* showed a distribution of 0.0625 ~ 16 $\mu\text{g/ml}$ (with the peak of 1 $\mu\text{g/ml}$), 16 strains of *Serratia marcescens* 0.0625 ~ 4 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\mu\text{g/ml}$), 24 strains of *Klebsiella pneumoniae* 0.0625 ~ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (0.0625 $\mu\text{g/ml}$), 33 strains of *E. coli* 0.0625 $\mu\text{g/ml}$ (0.0625 $\mu\text{g/ml}$), and 11 strains of *Acinetobacter calcoaceticus* 0.0625 ~ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ (0.125 $\mu\text{g/ml}$), exhibiting that the antibacterial activity of BIPM was superior to IPM.

2) Clinical study :

BIPM was administered to 7 patients (bacterial pneumonia in 5, pneumoniosis+infection in 1, and chronic bronchitis in 1) at a dose of 0.6g per day for 14 days.

The clinical efficacy was excellent in 6 cases and unknown in 1 case.

Adverse reaction was observed with rash in 1 case.

Abnormal laboratory finding were observed with eosinophilia in 2 cases.