

外科領域における biapenem の基礎的、臨床的検討

田中日出和・岩井重富・佐藤 毅・国松正彦・古畑 久・加藤高明・
千島由朗・新井尚之・増田英樹・藤井雅志・田中 隆
日本大学医学部第三外科学教室*

新注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について外科領域における基礎的・臨床的検討を行った。

外科臨床分離株 *Staphylococcus aureus* (27株), *Coagulase-negative Staphylococcus* (27株), *Escherichia coli* (27株), *Klebsiella pneumoniae* (27株), *Enterobacter cloacae* (27株), *Pseudomonas aeruginosa* (27株)について BIPM の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い 10^6 cells/ml 接種で, imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ) および piperacillin (PIPC) を対照薬として最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

本剤の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対する MIC₉₀ はすべて 1.56 µg/ml であり, IPM とほぼ同等, CAZ, PIPC と比べ優れた抗菌力を示した。CNS の MIC₉₀ は 100 µg/ml であり他剤と同様抗菌力は弱かった。

P. aeruginosa での MIC₉₀ は 25 µg/ml で対象薬のうち最も優れた抗菌力を示した。

体液組織移行については, 総胆管結石術後 T-tube 挿入症例で同意の得られた肝機能正常な 4 例に本剤 300mg を 30 分かけて点滴静注し, 経時的に血液および胆汁を採取し, 濃度測定を行った。

血漿中移行は, 点滴終了直後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間後のそれぞれの値は 33.1 ± 22.4 , 9.0 ± 2.3 , 5.8 ± 2.3 , 2.4 ± 1.4 , 0.9 ± 0.3 µg/ml (Mean ± SD) であった。胆汁中移行は, 点滴終了直後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間後のそれぞれの値は 4.1 ± 4.7 , 5.7 ± 6.1 , 4.5 ± 4.4 , 2.0 ± 1.4 , 0.6 ± 0.3 µg/ml (Mean ± SD) であった。

臨床的検討は, 本剤投与の同意の得られた外科領域感染症 14 例 (腹膜炎 9 例, 腹壁膿瘍 1 例, 胆管炎 1 例, 胆嚢炎 1 例, 肺炎 2 例) に本剤 1 回 300mg, 1 日 2 回投与を行った。

臨床効果は著効 7 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 判定不能 1 例であった。有効率は 12/13 (92.3%) であった。本剤に起因すると思われる自他覚的副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。以上より本剤は外科領域感染症に対する, 高い有用性が示唆された。

Key words: Biapenem, 薬剤感受性, 体液組織 (血液, 胆汁) 移行性, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社により開発された新規カルバペネム系注射用抗生物質である。BIPM は母核の 4 位に methyl 基を導入することにより, 既存のカルバペネム系抗生物質と異なり腎に多く存在する dehydropeptidase-I (DHP-I) に対して極めて安定となり, DHP-I 阻害剤や腎毒性軽減剤などを必要とせず単剤にて使用可能であり, 中枢神経系への作用も imipenem (IPM) と比べて弱いことが特長とされている^{1,2)}。

また, BIPM は IPM と同様にグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を示し,

特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に強い抗菌力を示すとされている³⁾。

以上の特徴を持った BIPM を外科系臨床分離株に対する抗菌力について検討を加えるとともに, 本剤を臨床的に使用し, 血漿中及び胆汁中濃度を測定した。また, 外科領域感染症患者に投与し本剤の有効性と安全性の検討を行ったので報告する。

I. 実験方法

1. 外科臨床保存株に対する抗菌力

外科臨床分離株保存菌 *Staphylococcus aureus* (27 株),

* 〒173 東京都板橋区大谷口上町 30-1

Coagulase - negative *Staphylococcus* (CNS) (27 株), *Escherichia coli* (27 株), *Klebsiella pneumoniae* (27 株), *Enterobacter cloacae* (27 株), *Pseudomonas aeruginosa* (27 株) に対する BIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ) および piperacillin (PIPC) を対照薬とし日本化学療法学会標準法⁴⁾ に従い 10^6 cells/ml 接種により行った。

2. 血漿中及び胆汁中濃度測定

1991年3月から1992年3月までに総胆管結石症にて T-

tube ドレナージ術施行し, 本剤投与の同意の得られた肝機能が正常な患者4名において検討した。方法は本剤300mgを生食水100mlに溶解し約30分で点滴静注し, 投与終了直後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間後に血液及びT-tubeにより排出された胆汁を経時的に採取し, BIPMの血漿中及び胆汁中濃度を測定した。

採取した各検体は, 薬剤安定化のため検体と同容量の50%エチレングリコール:1Mモルフォリノプロパンスルホン酸(MOPS) [1:1]緩衝液(pH7.0)を加え, 急速凍結処理を行った。

Table 1. Antibacterial activity of biapenem and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	biapenem	0.10 ~ 100	0.10	1.56
	imipenem	\leq 0.05 ~ 100	\leq 0.05	0.05
	panipenem	\leq 0.05 ~ 100	\leq 0.05	0.39
	meropenem	0.10 ~ 100	0.20	3.13
	ceftazidime	6.25 ~ >100	12.5	>100
	piperacillin	0.78 ~ >100	3.13	>100
Coagulase - negative <i>Staphylococcus</i> (27)	biapenem	\leq 0.05 ~ >100	12.5	100
	imipenem	\leq 0.05 ~ >100	1.56	100
	panipenem	\leq 0.05 ~ >100	50	100
	meropenem	\leq 0.05 ~ >100	6.25	100
	ceftazidime	3.13 ~ >100	25	>100
	piperacillin	0.20 ~ >100	25	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	biapenem	\leq 0.05 ~ 3.13	0.20	1.56
	imipenem	\leq 0.05 ~ 3.13	0.20	0.78
	panipenem	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	meropenem	\leq 0.05 ~ 6.25	\leq 0.05	\leq 0.05
	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 3.13	0.20	0.39
	piperacillin	0.78 ~ 100	6.25	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	biapenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.10 ~ 1.56	0.39	1.56
	panipenem	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	meropenem	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	\leq 0.05
	ceftazidime	0.10 ~ 50	0.39	3.13
	piperacillin	3.13 ~ >100	12.5	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (27)	biapenem	\leq 0.05 ~ 1.56	1.56	1.56
	imipenem	\leq 0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
	panipenem	\leq 0.05 ~ 1.56	1.56	1.56
	meropenem	\leq 0.05 ~ 0.78	0.20	0.20
	ceftazidime	0.20 ~ >100	50	>100
	piperacillin	1.56 ~ >100	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	biapenem	0.39 ~ 50	1.56	25
	imipenem	\leq 0.05 ~ >100	1.56	50
	panipenem	3.13 ~ 50	12.5	50
	meropenem	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	ceftazidime	1.56 ~ 100	12.5	50
	piperacillin	6.25 ~ >100	25	100

なお、薬剤濃度の測定は *S. aureus* IFO 14607 を検定菌とする bioassay (ペーパーディスク法) によりおこなった。

3. 臨床検討

1991年2月から1992年1月までに本剤投与の同意の得られた外科領域感染症14例に本剤を使用し、有効性、安全性の検討を行った。感染症の内訳は、腹膜炎9例、腹壁膿瘍1例、胆管炎1例、胆嚢炎1例、肺炎2例であった。

年齢は13歳から78歳までで平均44.6歳、男性7名、女性7名で、全例が入院症例であった。投与方法は1回300mg、1日2回点滴静注とした。投与期間は4~13日間で総投与量は2.4~7.8gであった。

臨床効果の判定は、薬剤投与開始後3日以内で主要症状の消失及び異常臨床検査値の正常化を認めたものを著効、7日以内のものを有効、それ以上日時を要したが効果のあったものをやや有効、効果のないものを無効と評価した。細菌学的効果は投与前後の分離菌の検索

から消失、減少又は部分消失、存続、菌交代の4段階で判定した。

また、副作用及び臨床検査値異常の有無についても、本剤投与前後の自他覚症状の推移、血液検査、尿検査所見より評価した。

II. 成 績

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

グラム陽性球菌2種、グラム陰性桿菌4種についてMICを測定し、それぞれ累積曲線よりMIC₅₀及びMIC₉₀を算出した(Table 1)。

1) *S. aureus*に対する本剤のMIC₉₀は、1.56µg/mlであった。本剤の抗菌力は、MEPM, CAZ, PIPCより強く、IPM, PAPMより弱かった。

2) CNSに対する本剤のMICは $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₉₀は100µg/mlであり、CAZ, PIPCより強く、IPM, PAPM, MEPMとほぼ同等の抗菌力を示した。

Table 2. Plasma and bile concentrations of 300mg biapenem

Plasma concentration

Case No.	Time after administration (min.)					
	0	30	60	120	240	360
1	18.4	10.0	6.4	3.3	1.1	0.4
2	—	6.4	4.2	0.7	0.8	0.2
3	22.0	11.6	8.8	3.8	1.1	0.4
4	58.8	7.9	3.8	1.9	0.4	0.2
Average ± SD	33.1 ± 22.4	9.0 ± 2.3	5.8 ± 2.3	2.4 ± 1.4	0.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1

Bile concentration

Case No.	Time after administration (min.)					
	0	30	60	120	240	360
1	0.6	2.6	2.5	1.1	0.5	0.1
2	5.2	3.8	2.3	1.6	0.6	0.1
3	10.3	14.7	11.0	4.1	1.0	0.4
4	0.4	1.5	2.0	1.2	0.3	N.D.
Average ± SD	4.1 ± 4.7	5.7 ± 6.1	4.5 ± 4.4	2.0 ± 1.4	0.6 ± 0.3	0.2 ± 0.2

ND: not detected

Table 3. Clinical response to biapenem treatment

Case No.	Name Age(yr) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Daily dose	Duration (days)	Total dose	Adjuvant therapy	Efficacy	Side effect
1	M.H. 19 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	4	2.4g	Appendectomy	Excellent	none
2	T.M. 73 M	Abdominal abscess (Colon cancer)	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	300mg × 2	10	6.0g	Drainage operation	Good	none
3	M.O. 39 M	Pneumonia (Esophageal cancer)	<i>H. influenzae</i> NF-GNR	300mg × 2	7	4.2g	—	Excellent	none
4	T.O. 37 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	6	3.6g	Appendectomy	Excellent	none
5	K.S. 41 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	6	3.6g	Appendectomy	Excellent	none
6	T.H. 65 F	Liver abscess (Gallstone)	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. vulgatus</i>	300mg × 2	12	7.2g	PTCD	Fair	none
7	M.K. 13 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	5	3.0g	Appendectomy	Excellent	none
8	T. M. 58 M	Diffuse peritonitis (Acute appendicitis)	γ-Streptococcus <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	300mg × 2	13	7.8g	Appendectomy Drainage operation	Good	none
9	O.K. 78 M	Acute cholecystitis (Cholecystochole- dolithiasis)	—	300mg × 2	5	3.0g	—	Excellent	none
10	F. M. 27 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	6	3.6g	Appendectomy	Excellent	none
11	Y.M. 39 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	7	4.2g	Appendectomy	Good	none
12	Y. K. 28 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	8	4.5g	Appendectomy	Good	none
13	K. M. 31 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	—	300mg × 2	8	4.8g	Appendectomy Drainage operation	Good	none
14	U.S. 76 M	Pneumonia (Esophageal cancer)	<i>Candida</i> sp.	300mg × 2	7	3.6g	—	Unknown	none

3) *E. coli*に対する本剤のMICは $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.20、1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力はMEPMより弱く、IPM、PAPM、CAZとはほぼ同等であったが、PIPCより強かった。

4) *K. pneumoniae*に対する本剤のMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力はIPMと同等、PAPM、MEPMより若干弱く、CAZ、PIPCより強かった。

5) *E. cloacae*に対する本剤のMIC₉₀はIPM、PAPMと同様に1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力はMEPMより弱いものの、CAZ、PIPCより強かった。

6) *P. aeruginosa*に対する本剤のMICは0.39 $\sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ1.56、25 $\mu\text{g/ml}$ で

あり、対象薬剤中最も強い抗菌力を示した。

2. 血漿及び胆汁中濃度

総胆管結石症にてT-tubeドレナージ術施行し、肝機能が正常な患者4名において本剤300mgを約30分で点滴静注し、血漿及び胆汁中濃度を測定した(Table 2)。

血漿中濃度は点滴終了時にピーク値18.4 $\sim 58.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し2時間後には平均2.4 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後には平均0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

胆汁中濃度は点滴終了時0.4 $\sim 10.3 \mu\text{g/ml}$ 、30分後1.5 $\sim 14.7 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後2.0 $\sim 11.0 \mu\text{g/ml}$ 、2、4、6時間後にそれぞれ平均値2.0、0.6、0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後30分にピーク値を示し、以後減少を示した。

なお、Case No. 2の点滴終了時における血漿中濃度は、

Table 4. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht. (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	BUN (mg/dl)
1	B	522	16.0	48.6	12200			
	A							
2	B	375	11.7	33.9	6100	67	83	24.7
	A	408	12.7	37.5	6600	23	24	25.9
3	B	382	10.6	31.5	10700	17	28	7.8
	A	439	11.7	36.3	4600	17	17	9.9
4	B	394	12.8	38.8	11600			9.3
	A							
5	B	471	12.6	39.4	10800	21	11	5.2
	A							
6	B	316	9.4	28.3	30800	31	34	14.8
	A	348	10.0		11100	24	28	16.0
7	B	439	12.1	38.1	11100	13	3	10.5
	A	470	13.5	41.1	5100	11	6	11.9
8	B	492	15.4	44.2	12700			
	A	427	12.5	38.6	4200			
9	B	398	12.7	37.3	11700	192	124	15.8
	A	321	10.3	30.4	5000	35	31	4.8
10	B	469	13.1	40.2	19500	19	28	10.7
	A							
11	B	426	11.8	36.5	16800	13	8	10.9
	A	346	9.9	29.5	5200	12	7	12.5
12	B							
	A	364	11.3	33.7	5800	20	41	19.5
13	B	440	13.4	41.5	17800	17		10.3
	A	458	13.9	43.1	9600	16	23	15.4
14	B	371	12.2	35.8	6500	7	1	20.8
	A	287	9.4	27.1	5200	17	3	11.3

B: before treatment, A: after treatment

検体処理時溶血の影響により異常低値を示したため、データとして使用しなかった。

3. 臨床使用成績

臨床使用成績の概要を Table 3 に示した。

感染症の内訳は、腹膜炎 9 例、腹壁膿瘍 1 例、胆管炎 1 例、胆嚢炎 1 例、肺炎 2 例の計 14 例であった。

臨床効果は著効 7 例、有効 5 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例(真菌感染による対象外疾患)であり、有効率は 92.3% (12/13) であった。

本剤投与症例全例において、自他覚的副作用及び臨床検査値異常 (Table 4) は認められなかった。

III. 考 察

BIPM は既存のカルバペネム系抗生物質と異なり DHP-I に対して極めて安定なため単剤にて使用可能であり、中枢神経系への作用も imipenem (IPM) と比べて弱いことが特長とされている。また、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を示し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に強い抗菌力を示すとされている。

臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、*S.aureus* において MEPM とほぼ同様、IPM、PAPM より若干弱く、*E.coli*、*K.pneumoniae*、*E.cloacae* は IPM、PAPM とほぼ同等、MEPM より若干弱い傾向を示した。しかし *P.aeruginosa* に対しては最も優れた抗菌力を示した。

本剤の血漿中移行性は、投与終了時 33.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 5.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中移行性は、投与終了時から 1 時間後まで平均 4.1~5.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の胆汁中移行性は、我々がすでに報告したカルバペネム系薬とほぼ同等であり⁵⁻⁷⁾、臨床分離菌での MIC を考慮すると胆道感染症に対する治療には十分な濃度と考えられる。外科系感染症 14 例に本剤を投与し、臨床効果は著効 7 例、有効 5 例、有効率は 92.3% (12/13) であった。

本剤投与症例全例において、自他覚的副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

近年、優れた各種抗菌薬の開発により、外科領域感染症で従来より問題となっていた腹膜炎や消化器術後

感染症に対する治療も優れた成績を示している。しかし、高齢者や悪性腫瘍患者などのいわゆる compromised host や嫌気性菌を含む複数菌感染症は、いまだに難治性感染症と考えられる。このような、難治性感染症に対しては広い抗菌スペクトルと強い抗菌力が求められる。

我々が検討を行った BIPM は、前記の特徴を踏まえ今後の外科領域感染症に対して有効性が期待できる薬剤と考えられる。

文 献

- Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 481~483, 1992
- Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1β -Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acid_A, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats. *Antimicrob Agent Chemother* 37:199~202, 1993
- Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities of LJC 10,627. *Abstracts of the 30th ICAAC (Atlanta)*: 900, 1990
- 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
- 岩井重富, 他 (3 施設): 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-4): 950~962, 1985
- 古畑 久, 他: 外科領域における新カルバペネム系抗生物質 panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 39 (S-3): 526~533, 1991
- 田中日出和, 他: 新規注射用カルバペネム系抗生物質 Meropenem の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40 (S-1): 478~485, 1992

Basic and clinical studies on biapenem in the surgical field

Hidekazu Tanaka, Shigetomi Iwai, Takeshi Sato, Masahiko Kunimatsu,
Hisashi Furuhata, Takaaki Kato, Yoshiaki Chishima, Naoyuki Arai,
Hideki Masuda, Masashi Fujii and Takashi Tanaka

Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

We performed basic and clinical studies on biapenem(BIPM). The antibacterial activity of BIPM against clinical isolates was compared with that of imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ) and piperacillin (PIPC).

MIC₉₀ was 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, 100 $\mu\text{g/ml}$ for Coagulase-negative *Staphylococcus*, 25 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa*. BIPM was nearly equal to IPM against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae*, and superior to all reference drugs against *P. aeruginosa*.

BIPM 300mg was administered intravenously by 60minutes drip infusion, and mean plasma levels were 33.1, 9.0, 5.8, 2.4, 0.9 $\mu\text{g/ml}$ at 0, 30, 60, 120, 240minutes after d.i.v.. Mean biliary levels were 4.1, 5.7, 4.5, 2.0, 0.6 $\mu\text{g/ml}$ at 0,30, 60, 120, 240minutes after d.i.v..

BIPM was administered intravenously by drip infusion to 14 patients with various infections in the field of surgery. Clinical response were excellent in 7 cases, good in 5 cases, fair in 1 case and unevaluable in 1 case, an efficacy rate of 92.3%. No side effects were noted.