

耳鼻咽喉科領域感染症における biapenem の基礎的・臨床的検討

芳川 洋・桜井 淳・市川銀一郎
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科*

和田昌士
東京労災病院耳鼻咽喉科

板橋隆嗣
江東病院耳鼻咽喉科

新規カルバペネム系注射用抗生物質 biapenem(BIPM)について、基礎的および臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 組織移行性検討

本剤 300mg を点滴静脈内投与 60～120 分後に中耳粘膜、上顎洞粘膜、鼻茸および血漿を採取し、各組織内濃度を測定し組織移行性を検討した。中耳粘膜への移行は投与終了 60 分後で 1.57 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜への移行は投与終了 60 分後で 1.57～2.66 $\mu\text{g/g}$ 、投与終了 80 分後で 1.00 $\mu\text{g/g}$ であった。また、鼻茸への移行は投与終了 60 分後で 2.45 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床的検討

慢性中耳炎 3 例、慢性中耳炎急性増悪 4 例、急性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 2 例、急性扁桃炎 5 例、扁桃周囲炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 4 例、鼻咽腔炎、感染性粉瘤および歯肉膿瘍各 1 例の計 26 例であった。投与方法は 1 日 300～1200mg、2～14 日間静脈内投与した。臨床効果判定不能症例 2 例を除く 24 例での臨床効果は著効 16 例、有効 6 例、やや有効および無効が各 1 例で、有効率は 91.7% であった。細菌学的には起炎菌の判明した全症例で除菌された。副作用は認められず、臨床検査値異常として、1 例に好酸球増多が認められた。

今回、BIPM の有用性を検討する目的で基礎的検討および耳鼻咽喉科領域諸感染症に対する臨床的検討を行ったのでその結果を報告する。

Key words: Biapenem, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内移行, 臨床的検討

I. 基礎的検討

1. 組織移行性

1) 対象と方法

平成 3 年 10 月から平成 4 年 7 月までに、順天堂大学耳鼻咽喉科に入院し、治験の同意が得られた手術患者を対象に、biapenem(BIPM)の各組織への移行性を検討した。本剤 300mg を投与した後に中耳粘膜(2 例)、上顎洞粘膜(4 例)、鼻茸(1 例)および血漿を採取した。各組織試料は表面に付着した血液を生理食塩液で軽く洗浄し、あらかじめ準備した MOPS 安定化剤をおよそ等容量加え、速やかに凍結した。なお、検体は摘出後測定まで -80℃で保存した。

BIPM の濃度測定は *Staphylococcus aureus* IFO14607 株を

検定菌とする Bioassay 法にて測定した。

2) 成績

結果を Table 1 に示す。中耳粘膜への移行は投与終了 60 分後で 1.57 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜への移行は投与終了 60 分後で 1.57～2.66 $\mu\text{g/g}$ 、投与終了 80 分後で 1.00 $\mu\text{g/g}$ であった。また、鼻茸への移行は投与終了 60 分後で 2.45 $\mu\text{g/g}$ であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 対象症例

順天堂大学耳鼻咽喉科および関連施設において平成 3 年 10 月より平成 5 年 9 月までの間、入院患者で治験参加の同意が得られた中耳炎 7 例(慢性 3 例、慢性的急性

Table 1. Concentration of biapenem in plasma and tissue

No.	Case	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Sampling time after administration (min)	Concentration of biapenem			
						plasma ($\mu\text{g/ml}$)	maxillary sinus mucosa ($\mu\text{g/g}$)	middle ear mucosa ($\mu\text{g/g}$)	nasal polyp ($\mu\text{g/g}$)
1	H.K.	59	F	43.0	60	3.66	2.66		2.45
2	T.A.	53	M	65.0	60	7.62	1.57		
3	M.U.	16	F	84.5	67	11.40	N.D.		
4	T.M.	30	M	58.0	80	0.30	1.00		
5	T.K.	48	M	83.0	60	13.30		1.57	
6	S.H.	64	M	65.0	120	4.28		N.D.	

増悪4例)、副鼻腔炎6例(急性1例、慢性3例、慢性の急性増悪2例)、急性扁桃炎5例、扁桃周囲炎1例、扁桃周囲膿瘍4例、鼻咽腔炎、感染性粉瘤および歯肉膿瘍各1例の計26例に対して本剤を使用し、その臨床効果、安全性および有用性を検討した。性別は男性15例、女性11例、年齢は16歳から64歳(平均38.0歳)であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

BIPMを1回150mg~600mgを1日2回、生理食塩水100mlに溶解して、30~60分かけて点滴静注した。なお、投与前には必ず皮内テストを施行し、陰性であることを確認した後本剤を投与した。投与期間は2日~14日間で総投与量は1.2g~7.5gであった。なお、本剤投与中には他の抗菌剤、ステロイド剤、 γ グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

3) 臨床効果判定

臨床効果の判定は本薬剤投与前後における自他覚症状の推移および分離菌の消長にもとづき、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階と、判定不能に分けた。細菌学的効果判定は、本剤投与前後の分離菌の消長により、消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)の4段階および不明(unknown)に判定した。

4) 副作用、臨床検査値異常

本剤投与前後の自他覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2. 成績

1) 臨床効果

対象症例26例の概要をTable 2に示した。臨床効果は投与前に真菌が分離された症例(症例No. 7)および投与

回数不足(症例No. 26)の2例を除く24例で判定可能であった。疾患別臨床効果はTable 3に示した如く、慢性中耳炎2例では、著効2例、慢性中耳炎急性増悪4例では、著効2例、有効2例、急性副鼻腔炎1例では、著効1例、慢性副鼻腔炎3例では、著効2例、有効1例、慢性副鼻腔炎急性増悪2例では、著効1例、やや有効1例、急性扁桃炎5例では、著効4例、有効1例、扁桃周囲炎1例では、無効1例、扁桃周囲膿瘍4例では、著効4例、感染性粉瘤および急性歯肉膿瘍各1例では、共に有効であった。全体では、著効16例、有効6例、やや有効および無効が各1例であり、有効率は91.7%であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果をTable 4に示した。投与前に14例から18株、16菌種が検出され、いずれも除菌された。また、投与後に新たに出現した菌も検出されなかった。

3) 副作用、臨床検査値異常

Table 2で示したように、副作用は全症例で出現しなかった。臨床検査値異常として1例に好酸球増多(症例No. 24)を認めたが、軽度の一過性上昇であり、特に処置を必要とするような臨床問題となる異常ではなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科の日常診療において感染症患者の占める割合は大変大きく、これら疾患からの分離菌は多岐にわたっている。主として、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* などであり、またグラム陰性菌では *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* などがあげられる。また、最近の検出

Table 2-1. Clinical summary of biapenem

Case No.	Age Sex	Diagnosis (severity)	Dose(mg×times) Duration (days) Total dose (g)	Isolated organisms	Effect		Side effects	Remarks
					Bacteriological	Clinical		
1	64 M	Chronic otitis media acute exacerbation (Moderate)	150 × 2 4 1.2	(-)	Unknown	Excellent	(-)	
2	42 M	Chronic otitis media acute exacerbation (Moderate)	300 × 2 4 2.1	(-)	Unknown	Excellent	(-)	
3	51 M	Chronic otitis media acute exacerbation (Moderate)	300 × 2 5 3.0	<i>K. oxytoca</i> <i>P. penneri</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	
4	23 F	Chronic otitis media acute exacerbation (Moderate)	300 × 2 9 5.1	CNS ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	
5	48 M	Chronic otitis media (Moderate)	300 × 2 9 5.1	(-)	Unknown	Excellent	(-)	
6	41 M	Chronic otitis media (Moderate)	150 × 2 14 4.2	(-)	Unknown	Excellent	(-)	
7	64 M	Chronic otitis media (Moderate)	300 × 2 5 2.4	<i>C. parapsilosis</i>	Unknown	Unknown	(-)	
8	59 F	Chronic sinusitis acute exacerbation (Moderate)	300 × 2 4 2.1	(-)	Unknown	Good	(-)	
9	42 F	Chronic sinusitis acute exacerbation (Moderate)	300 × 2 4 2.4	(-)	Unknown	Fair	(-)	
10	30 M	Chronic sinusitis (Severe)	300 × 2 8 4.8	<i>Campylobacter</i> sp. ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
11	16 F	Chronic sinusitis (Mild)	150 × 2 8 2.4	Unknown	Unknown	Excellent	(-)	
12	53 M	Chronic sinusitis (Moderate)	300 × 2 7 3.9	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	
13	51 M	Acute sinusitis (Moderate)	300 × 2 5 3.0	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	

Table 2-2. Clinical summary of biapenem

Case No.	Age Sex	Diagnosis (severity)	Dose(mg×times) Duration (days) Total dose (g)	Isolated organisms	Effect		Side effects	Remarks
					Bacteriological	Clinical		
14	53 F	Peritonsillar abscess (Moderate)	600 × 2 5 6.0	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>P. melaninogenica</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
15	25 M	Peritonsillar abscess (Moderate)	300 × 2 9 5.1	<i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
16	20 M	Peritonsillar abscess (Moderate)	300 × 2 6 3.3	Unknown	Unknown	Excellent	(-)	
17	25 F	Peritonsillar abscess (Moderate)	300 × 2 10 5.7	(-)	Unknown	Excellent	(-)	
18	22 F	Peritonsillitis (Moderate)	300 × 2 4 2.1	Unknown	Unknown	Poor	(-)	
19	50 F	Acute tonsillitis (Moderate)	300 × 2 7 3.8	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
20	29 F	Acute tonsillitis (Moderate)	450 × 2 5 4.05	α - streptococci ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
21	20 F	Acute tonsillitis (Moderate)	300 × 2 5 2.7	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
22	18 F	Acute tonsillitis (Moderate)	300 × 2 6 3.6	Unknown	Unknown	Excellent	(-)	
23	20 F	Acute tonsillitis (Moderate)	300 × 2 4 2.1	α - streptococci <i>V. parvula</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	
24	58 M	Acute infections atheroma (Moderate)	300 × 2 6 3.3	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>P. anaerobius</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	Eosino- phill ↑
25	40 M	Acute gingival abscess (Moderate)	300 × 2 13 7.5	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)	
26	23 F	Acute nasopharyngitis (Moderate)	300 × 2 2 1.2	Unknown	Unknown	Unknown	(-)	

Table 3. Clinical efficacy

Diagnosis	No. of Cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Chronic otitis media	3	2				1	2/2
Chronic otitis media (acute exacerbation)	4	2	2				4/4
Sub-total	7	4	2			1	6/6
Acute sinusitis	1	1					1/1
Chronic sinusitis	3	2	1				3/3
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	2	1		1			1/2 (50.0)
Sub-total	6	4	1	1			5/6 (83.3)
Acute tonsillitis	5	4	1				5/5
Peritonsillitis	1				1		0/1
Peritonsillar abscess	4	4					4/4
Sub-total	10	8	1		1		9/10 (90.0)
Acute nasopharyngitis	1					1	—
Acute infections atheroma	1		1				1/1
Acute gingival abscess	1		1				1/1
Total	26	16	6	1	1	2	22/24 (91.7)

菌は、病型別あるいは疾患別にそれぞれ特徴がみられる。このような点から、本領域感染症の治療にあたり、感染初期に適切な抗菌療法を行う必要がある。

今回、日本レダグリー株式会社で開発された BIPM は他の carbapenem 剤と同様に幅広いスペクトルと強い抗菌作用を有し¹⁻³⁾、特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力と *in vivo* の抗菌活性に優れている特徴を持つ⁴⁾。そこで今回我々は、各種耳鼻咽喉科領域感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を検討するために、一定の実施要綱をもとに基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的には BIPM の吸収および組織移行性について少数例であるが検討した。血中濃度は BIPM の通常使用量である 300mg 投与後 60~120 分の間で、0.3~13.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。この結果は、本剤の健康成人に対して行った第 I 相臨床試験の結果⁵⁾と比較して低い値となっているが、これは血液処理の際に安定化剤を加えずに行ったためと思われる。各種組織については安定化剤を加えて行った結果であるが、上顎洞粘膜移行は投与後 60~80 分で 1.00~2.66 $\mu\text{g/g}$ (平均 1.74 $\mu\text{g/g}$)、中耳粘膜お

よび鼻茸への移行では投与後 60 分でそれぞれ 1.57 $\mu\text{g/g}$ 、2.45 $\mu\text{g/g}$ であった。この結果は他施設の結果とほぼ一致する。先に述べた本領域主要菌種に対する本剤の感受性⁶⁾を本検討の各組織内濃度と単純に比較するとほぼ満足してよい結果と考える。また、本剤と同系統の薬剤である meropenem における臨床試験^{7,8)}で行われた各種組織への移行濃度をみると、中耳粘膜組織では投与開始後 58~130 分で 0.69~7.83 $\mu\text{g/g}$ (平均 2.71 $\mu\text{g/g}$)、上顎洞粘膜組織では投与開始後 45~160 分で 0.35~8.10 $\mu\text{g/g}$ (平均 1.77 $\mu\text{g/g}$) とほぼ同等な濃度を示していることから、本剤の 1 回投与量 300mg は妥当と思われる。

臨床的検討においては、全体での有効率 91.7% と非常に高い結果となった。この中でも特に、一般的に病態が固定した状態で高い有効率が期待できないとされている慢性化膿性中耳炎 2 例に対してはいずれも著効であり、また、慢性化膿性中耳炎の急性増悪 4 例についても全例で有効以上と非常に良好な成績が得られたことは注目すべき点である。副鼻腔炎に対しても著効率 66.7% と非常に高い結果となった。また、扁桃炎・扁桃周囲膿

Table 4. Bacteriological response to biapenem

Isolates	No. of strains	Bacteriological response				Eradication rate(%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	1				1/1
CNS	1	1				1/1
<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>S. intermedius</i>	1	1				1/1
α - streptococci	2	2				2/2
<i>P. anaerobius</i>	1	1				1/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	2				2/2
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				1/1
G(+) Sub-total	11	11				11/11(100)
<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
<i>P. penneri</i>	1	1				1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1				1/1
<i>Campyrobacter</i> sp.	1	1				1/1
<i>P. melaninogonica</i>	1	1				1/1
<i>V. parvula</i>	1	1				1/1
G(-) Sub-total	7	7				7/7(100)
Total	18	18				18/18(100)

瘍およびその他の本領域感染症に対しても有効率90%以上を示しており、本剤の疾患別による有効率には特に差は認められなかった。

先に述べたごとく、我々が行った試験においても多岐にわたる起炎菌が検出されたが、これら起炎菌はすべて消失した。これは本剤の幅広い抗菌スペクトル、抗菌作用を裏づける結果と考える。

副作用は、我々のBIPM使用例では認められず、臨床検査値異常では好酸球増多が1例で認められたのみであった。しかしながら、本邦で行われた臨床試験では2.2%に副作用が認められ、その主なものは発疹等のアレルギー症状のほか下痢などの消化器症状である⁶⁾。また、臨床検査値の異常変動として、GOT、GPTの上昇のほか好酸球増多などが主として認められていることから⁶⁾、本剤を使用する際は十分な配慮と適正な使用が望まれる。

以上述べたごとく、BIPMはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで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、臨床的にも安全性を含め極めて有用性

の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and β - lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418 ~ 1423, 1992
- 2) 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
- 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: 994 ~ 1000, 1990
- 4) Petersen P J, Jacobs N V and Testa R T: *In vitro* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 203 ~ 207, 1991

- 5) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura M and Sasaki T: Phase I study of L-627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 31: 70~76, 1993
- 6) 守殿貞夫, 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。L-627, 神戸, 1993
- 7) 馬場駿吉, 他(25施設): 化膿性中耳炎に対する Meropenem の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 38: 496~508, 1992
- 8) 三宅浩郷, 他(25施設): 副鼻腔炎に対する Meropenem の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 38: 509~523, 1992

Basic and clinical evaluation of biapenem in the otorhinolaryngological field

Ginichiro Ichikawa, Atsushi Sakurai and Hiroshi Yoshikawa

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine

2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Masashi Wada

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Rosai Hospital

Takatsugu Itabashi

Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

Basic and clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem, in otorhinolaryngological infections were performed with the following results.

1. Plasma and tissue (middle ear mucosa, maxillary sinus mucosa and nasal polyp) concentration of BIPM were determined. The concentration of BIPM were 1.00 ~ 2.66 $\mu\text{g/g}$ in maxillary sinus mucosa (60~80min), 1.57 $\mu\text{g/g}$ in middle ear mucosa (60min) and 2.45 $\mu\text{g/g}$ in nasal polyp(60min) after 300mg i.v..

2. Clinical study results

BIPM (300~1200mg per day) was given to 26 patients, 3 cases of chronic otitis media, 4 cases of chronic otitis media acute exacerbation, 1 case of acute sinusitis, 3 cases of chronic sinusitis, 2 cases of chronic sinusitis acute exacerbation, 5 cases of acute tonsillitis, 1 case of peritonsillitis, 4 cases of peritonsillar abscess and others with acute nasopharyngitis, acute infections atheroma, acute gingival abscess, for 2~14days. Clinical response was excellent in 16, good in 6, fair in 1 and poor in 1 of the 24 patients available for evaluation. The efficacy rate was 91.7%. All of clinical isolates were eradicated. No side effects were observed. One patient developed temporary eosinophilia which was possibly related to the drug.

From above results, we consider BIPM to be one of the most useful antibiotics for otorhinolaryngological infections.