

耳鼻咽喉科領域感染症における biapenem の基礎的・臨床的検討

松崎 勉・原口兼明・宮崎康博・古田 茂・大山 勝
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

坂本邦彦・大野文夫・福島泰裕
鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

鯉坂孝二
天辰病院耳鼻咽喉科

鈴木晴博
市比野温泉病院耳鼻咽喉科

花田武浩
国分中央病院耳鼻咽喉科

カルバペネム系新合成注射用抗生物質 biapenem(BIPM)の有用性について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討では、本剤一回 300mg を 50 分で点滴静脈内注射し、上顎洞粘膜組織内濃度及び血清中濃度を bioassay にて測定した。投与後 55、105 分後での上顎洞粘膜組織内濃度は、0.68、1.68 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は 4.14、3.98 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率(血清比)は、16.4、42.2% であった。

2. 臨床的検討では、中耳炎 2 例、副鼻腔炎 3 例、扁桃炎 4 例、扁桃周囲膿瘍 5 例、急性化膿性耳下腺炎 2 例、急性咽頭側索炎 1 例、急性喉頭蓋炎 1 例の合計 18 例に本剤一回 300mg を一日 2 回 30～60 分で点滴にて静脈内投与した。臨床的效果は、著効 6 例、有効 6 例、やや有効 4 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率は 70.6% であった。細菌学的効果は、菌消失率 88.9% であった。

3. 本薬剤との関連性の認められた臨床検査値の異常は、GOT、GPT 軽度上昇例の 1 例、血小板増加の 1 例のみで、副作用は発疹を 1 例に認めたが、すぐに消失し継続投与可能であった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して極めて有用な薬剤であると思われた。

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

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発されたカルバペネム系新合成注射用抗生物質であり、カルバペネム骨格の 4 位にメチル基、3 位にヒラズロトリアゾリウム基が導入されている。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また、 β -ラクタマーゼに対し極めて安定であり、腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に極めて安定なカルバペネム剤で DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要とせ

ず、単剤にて使用可能となっている。また、中枢神経系に対する作用もほとんど認められない¹⁻³⁾。一方、その体内動態の研究では、本剤は各組織へ速やかに移行・分布し、消失も比較的速やかで、組織特異的な滞留も認められない。臨床試験成績でも忌むべき副作用は認められておらずその有用性が期待されている。

今回、我々は本剤の有用性について基礎的検討と耳鼻咽喉科領域各種感染症例に対する臨床的效果について検討したのでその成績について報告する。

* 〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

Table 1. Concentration of biapenem after 300mg I. V.

Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/g}$)		Ratio (%) Tissue/Serum
	Serum	Maxillary sinus mucosa	
55	4.14	0.68	16.4
105	3.98	1.68	42.2

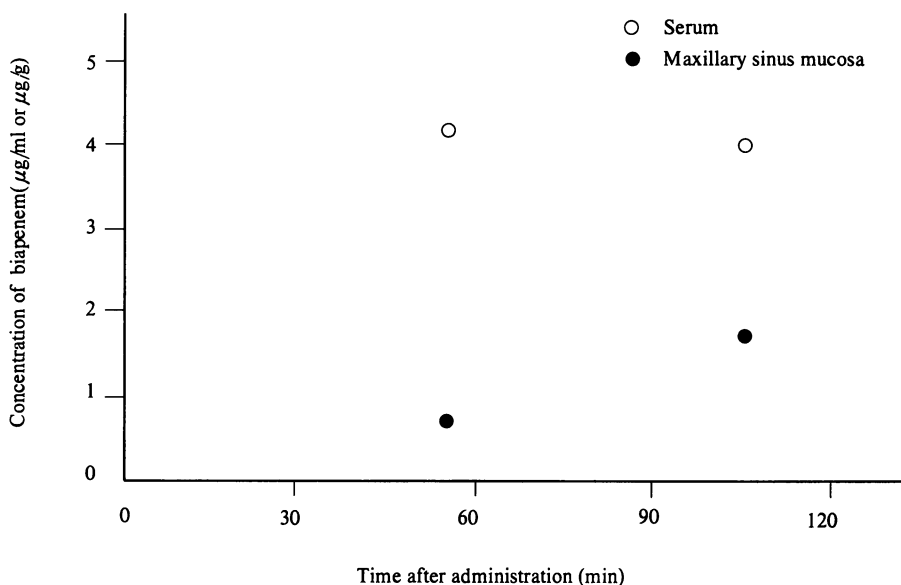


Fig. 1. Concentration of biapenem after 300mg I. V.

I. 基礎的検討

1. 対象と方法

平成4年6月から7月までに、副鼻腔の手術を目的に鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科に入院し、治験の同意が得られた成人2名に対し、手術前に本剤300mgを生理食塩水100mlに溶解後50分で点滴静注し、55、105分後に上顎洞粘膜を採取した。また同時に末梢静脈血を採取し血清を分離した。採取した検体は、速やかに安定化剤 [50% (V/V) エチレングリコール: 1M 3-(N-モルフォリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS) 緩衝液 (pH7.0)=1:1 (V/V)] を等量加え、混和後測定まで冷凍下に保存し、Bioassayにてその濃度を測定した。Bioassayは、*Staphylococcus aureus* IFO14607を試験菌としたペーパーディスク法で測定した。

2. 結果

本剤300mg点滴静脈内投与後の上顎洞粘膜内濃度、血清中濃度はTable 1に示す如くである。投与後55、105分後での上顎洞粘膜組織内濃度は、0.68、1.68 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は4.14、3.98 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率(組織内濃度/血清中濃度)は、16.4、42.2%であった(Fig. 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

平成3年12月より平成5年1月までに、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科及びその関連施設を受診し、治験の同意を得られた総数18名の患者を対象にBIPMを投与し臨床的検討を行なった。その内訳は、慢性中耳炎急性増悪2例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪1

Table 2. Clinical summary of biapenem

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$) Before ↓ After	Biological effect	Clinical efficacy	Adverse reaction
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dose(g)				
1	65 F	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	0.3 \times 2	7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.05) <i>A. lwoffii</i> (0.78) ↓ <i>S. aureus</i> (0.1)	Persisted	Good	
2	41 M	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	0.3 \times 2	5	3.0	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.2) ↓ (-)	Eradicated	Fair	
3	62 F	Acute paranasal sinusitis	0.3 \times 2	4	2.4	α - <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
4	46 M	Acute paranasal sinusitis	0.3 \times 2	4	2.1	α - <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
5	32 M	Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	0.3 \times 2	5	2.7	(-) ↓ (-)	Unknown	Poor	
6	26 F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	4	1.8	<i>H. haemolyticus</i> (0.39) <i>P. anaerobius</i> (6.25) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
7	29 F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	4	1.8	(-) ↓ (-)	Unknown	Fair	Eruption (Moderate)
8	19 F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	3	1.8	<i>H. parainfluenzae</i> (0.78) ↓ <i>H. parainfluenzae</i> (≤ 0.025)	Persisted	Fair	
9	46 M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	4	1.8	<i>P. bivia</i> (0.1) ↓ (-)	Eradicated	Good	
10	44 M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	4	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (0.78) α - <i>Streptococcus</i> (0.78) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
11	37 M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	4	2.4	<i>P. buccae</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	Eradicated	Good	GOT29 \rightarrow 59 GPT27 \rightarrow 66
12	39 M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2 0.6 \times 2	8	8.7	(-) ↓ N.D.	Unknown	Fair	
13	17 M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	5	3.0	<i>F. necrophorum</i> (≤ 0.025) ↓ <i>K. oxytoca</i> (0.1)	Replaced	Good	Platelet 21.9 \rightarrow 53.6
14	22 F	Acute pharyngo-laryngitis	0.3 \times 2	4	2.4	<i>P. aeruginosa</i> (0.39) <i>S. marcescens</i> (0.05) <i>A. calcoaceticus</i> (0.1) <i>K. pneumoniae</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Good	
15	38 F	Acute epiglottitis	0.3 \times 2	7	3.9	(-) ↓ N. D.	Unknown	Good	
16	40 M	Acute parotiditis	0.3 \times 2	3	1.5	N. D.	Unknown	Excellent	
17	75 M	Purulent parotiditis	0.3 \times 2	5	3.0	(-) ↓ (-)	Unknown	Excellent	
18	28 M	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	3	1.5	α - <i>Streptococcus</i> (1.56) ↓ α - <i>Streptococcus</i> (3.13) <i>H. influenzae</i> (0.39) <i>V. parvula</i> (0.78)	Unevaluable	Unevaluable	

N.D. : not done

Table 3. Clinical efficacy of biapenem classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic otitis media (Acute exacerbation)	2		1	1		1/2
Acute paranasal sinusitis	2	2				2/2
Chronic paranasal sinusitis (Acute exacerbation)	1				1	0/1
Acute tonsillitis	3	1		2		1/3
Peritonsillar abscess	5	1	3	1		4/5
Acute pharyngolaryngitis	1		1			1/1
Acute epiglottitis	1		1			1/1
Acute purulent parotiditis	2	2				2/2
Total	17	6	6	4	1	12/17(70.6)

Table 4. Bacteriological response of biapenem

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	1	1	1/2
α - <i>Streptococcus</i>	3	3		3/3
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1
Sub-total	6	5	1	5/6 (83.3)
<i>A. lwoffii</i>	1	1		1/1
<i>H. haemolyticus</i>	1	1		1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1		1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2		2/2
<i>S. marcescens</i>	1	1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
Sub-total	8	7	1	7/8 (87.5)
<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
<i>P. bivia</i>	1	1		1/1
<i>B. buccae</i>	1	1		1/1
<i>F. necrophorum</i>	1	1		1/1
Sub-total	4	4		4/4 (100)
Total	18	16	2	16/18 (88.9)

例，急性扁桃炎4例，扁桃周囲膿瘍5例，急性化膿性耳下腺炎2例，急性咽頭側索炎1例，急性喉頭蓋炎1例の合計18例であった。性別は，男性11例，女性7例で，年齢は17歳から75歳であった。投与方法は原則として

1回300mg，1日2回点滴静脈内投与としたが，1回600mg，1日2回投与した症例が1例あった。投与期間は3日から8日間であった。臨床効果の判定は，自・他覚所見，検査所見の推移，副鼻腔炎においてはX線検査，

分離菌の消長などを総合的に勘案して、本治験のために組織された判定委員会により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。また、副作用出現の有無や臨床検査値の異常変動をもとに安全性や総合的な有用性についても検討した。

細菌学的検討は、投与開始前及び終了後に患部よりシードスワブ1, 2号を用いて採取し、ただちに輸送用培地(シードスワブ1, 2号, ケンキポーター)にて、三菱油化ビーシーエルに送付し、菌の分離・同定、菌量及び日本化学療法学会標準法による感受性(MIC)を測定した。細菌学的効果の判定は、主治医の判断により消失(陰性化)、減少または部分消失、菌交代、存続(不変)、不明の5段階で判定した。

2. 成績

BIPMを投与した耳鼻咽喉科領域感染症18症例の治験成績はTable 2に示す通りである。併用薬違反のため判定不能とした症例No. 18を除外した17症例の各疾患別の臨床効果をTable 3に示した。全症例の臨床効果は、著効6例、有効6例、やや有効4例、無効1例であり、著効+有効例は17例中12例で有効率70.6%を示した。

各疾患別の検討では、慢性中耳炎急性増悪2例では、有効1例であった。やや有効の1例は、細菌学的検討では、*S. aureus*と*Corynebacterium* sp.の混合感染例であったが、菌の消失をみた。急性副鼻腔炎では、2例中著効2例で、慢性副鼻腔炎急性増悪の1例は、無効であった。急性扁桃炎3例では、著効1例、やや有効2例で、扁桃周囲膿瘍5例では著効1例、有効3例、やや有効1例であった。急性咽喉頭炎、急性喉頭蓋炎の各1例ではそれぞれ有効であった。また、急性化膿性耳下腺炎2例では2例ともに著効を示した。

細菌学的効果について菌の消長が不明な症例を除いた成績は、Table 4に示すとおりである。グラム陽性菌群では、6株分離され5株が消失し、消失率83.3%で、グラム陰性菌群では、*P. aeruginosa* 2株を含め8株中7株が消失し、消失率87.5%であった。また、嫌気性菌が4例に分離され4例ともに消失した。全体での菌消失率は88.9%であった。

臨床検査値異常としてGOT, GPT軽度上昇例の1例、血小板増加の1例が認められたがいずれも軽微であった。副作用は発疹を1例に認めたが、すぐに消失し薬剤の継続投与は可能であった。

III. 考 按

耳鼻咽喉科領域の感染症における最近の検出菌は、急性、慢性、あるいは疾患別にそれぞれ特徴がみられ、グラム陽性菌からグラム陰性菌の検出率の増加、さらに嫌気性菌の関与などの特徴がみられる⁴⁾。

今回、日本レダリー株式会社で開発されたカルバペネム系新合成注射用抗生物質BIPMは、既存のカルバペネム系抗生物質と同様、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また、 β -ラクタマーゼに対し極めて安定であり、現在、市販されている同型薬剤と比較すると、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに極めて安定でDHP-I阻害剤を必要としない、あるいは腎毒性が弱いために腎毒性低減剤を必要としない、それにより単剤にて使用可能となっているという特徴がある¹⁻³⁾。

BIPMの基礎的検討では、上顎洞粘膜組織内濃度とその時点での血清中濃度を測定した。その結果、本剤300mg点滴静脈内投与後55, 105分後での上顎洞粘膜組織内濃度は、0.68, 1.68 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は4.14, 3.98 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率(組織内濃度/血清中濃度)は、16.4, 42.2%であった。これらの組織移行成績は、他のカルバペネム系抗生物質同様、やや組織移行率が低い傾向であった。しかしながら、主要検出菌に対する本剤のMICと照らしあわせて考えると、抗菌力を発揮できる充分量が病巣へ移行していると思われる。

一方、臨床的検討では本剤投与の耳鼻咽喉科領域感染症17症例において、著効6例、有効6例、やや有効4例、無効1例で有効率70.6%良好な臨床効果を示した。各疾患別の有効率は、慢性中耳炎急性増悪1/2, 50%、急性副鼻腔炎2/2, 100%、慢性副鼻腔炎急性増悪0/1、急性扁桃炎1/3例、33.3%、扁桃周囲膿瘍4/5, 80%、化膿性耳下腺炎2/2, 100%、また、急性咽喉頭炎、急性喉頭蓋炎の各1例は著効であった。これら中耳炎、副鼻腔炎に対する有効率は、最近の注射用セフェム剤cefclidin(CFCL)、cefepime(CFPM)とほぼ同程度である^{5,6)}。

また、細菌学的効果は、分離されたグラム陽性菌6株のうち*S. aureus*の1株を除く5株において消失し、グラム陰性菌8株では、*H. parainfluenzae*の1株を除く7株が消失、嫌気性菌では4株全てが消失した。全体での菌消失率は、88.9%と良好な成績が得られ、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を表していた。これは、最近の注射用セフェム剤CFCL, CFPM, カルバペネム系のmeropenem(MEPM)と全く遜色ない成績といえる⁵⁻⁷⁾。また、今回の検討では、*P. aeruginosa*が2株検出され2株とも消失しており、これは、本剤の*P. aeruginosa*にたいする優れた抗菌力を反映していると思われる。

安全性については、臨床検査値異常としてGOT, GPT軽度上昇例の1例、血小板増加の1例が認められたがいずれも軽微であった。副作用は発疹を1例に認めたが、

すぐに消失し薬剤の継続投与は可能であり、安全な薬剤と考えられた。

本剤は、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに極めて安定なカルバペネム剤で、他の同系薬剤同様幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有しながら毒性がやや弱いという特徴を持ち、今回の組織移行・臨床効果及び安全性の成績と考え合わせると、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して極めて有用性の高い薬剤になるものと考えられる。

文 献

- 1) 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(6): 994~1000, 1990
- 2) 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(2): 481~483, 1992
- 3) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eru. J. Clin. Microbial Infect. Dis.* 9: 625~629, 1990
- 4) 大山 勝: 感染症の変貌と化学療法, 耳鼻科. 抗生物質から化学療法の領域 1: 75~79, 1985
- 5) 大山 勝他 (5施設): 耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefclidin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-4): 660~666, 1992
- 6) 鶴丸浩士他 (6施設): 耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefepime の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 39(S-2): 326~331, 1991
- 7) 大山 勝他 (5施設): 耳鼻咽喉科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-1): 725~731, 1992

A clinical trial of biapenem on infectious diseases of the otolaryngological field

Tsutomu Matsuzaki, Kaneaki Haraguchi, Yasuhiro Miyazaki,
Shigeru Furuta and Masaru Ohyama

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka Kagoshima-shi 890, Japan

Kunihiko Sakamoto, Fumio Ohno and Yasuhiro Fukushima
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

Koji Ajisaka
Department of Otolaryngology, Amatatsu Hospital

Haruhiro Suzuki
Department of Otolaryngology, Ichihino-onsen Hospital

Takehiro Hanada
Department of Otolaryngology, Kokubu-chuo Hospital

Pharmacokinetic, clinical and bacteriological studies were carried out with biapenem(BIPM) on infectious diseases of the otolaryngological field.

The results were as follows:

The levels of BIPM in the maxillary sinus mucosa and in serum were $0.68 \mu\text{g/g}$, $1.68 \mu\text{g/g}$ and $4.14 \mu\text{g/ml}$, $3.98 \mu\text{g/ml}$, respectively, at 55, 105 min following the intravenous drip infusion of the drug at a dose of 300mg.

In the clinical study, 18 patients with otolaryngological infection were given BIPM at a dose of 300mg, 2 times a day by intravenous drip infusion. The overall efficacy rate was 70.6% in 17 cases, excellent in 6, good in 6, fair in 4 and poor in 1 cases. The bacteriological eradication rate was 88.9% in 16 of 18 strains isolated from the subjects. Adverse effects were observed in 3 cases. One was eruption and another was a slight elevation in GOT and GPT in one case, and a slight elevation in platelet.

From the above results, BIPM was considered to be a useful antibiotic in the treatment of otolaryngological infectious diseases.