

呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

本田泰人・阿部庄作
札幌医科大学医学部第三内科*

井上祐二
旭川赤十字病院呼吸器科

関根球一郎
南一条病院呼吸器科

中川 晃・五十嵐知文
市立釧路総合病院呼吸器内科

今井純生・渡辺英明
市立函館病院呼吸器科

新規注射用カルバペネム系抗生剤 biapenem (BIPM) の呼吸器感染症に対する有効性、有用性および安全性の検討を行った。

肺炎の症例 1 例において、本剤 300mg を 60 分で点滴静注したときの血中および喀痰中濃度の測定をした。本剤点滴静注直後の血中濃度は 9.08 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後には 1.90 $\mu\text{g/ml}$ であった。また最高喀痰中濃度は 30 分後に 0.72 $\mu\text{g/ml}$ に達し、BIPM の喀痰中移行率は 12.6% で、速やかな移行がみられた。

投与症例は肺炎 10 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、対象外疾患・判定不能 6 例の計 18 例であった。投与方法は、本剤を 1 回 150mg または 300mg、1 日 2~3 回投与した。投与日数は 2 日~16 日、総投与量は 1.8~9.0g であった。

臨床効果は、著効 5 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 83.3% であった。

副作用は認められ、本剤の関与が疑われる検査値異常は、GOT、GPT、 γ -GPT の上昇 2 例、Alp、LAP の上昇 1 例が認められた。

以上の結果より、BIPM は呼吸器感染症に対して有効かつ有用な薬剤であると考えられる。

Key words: Biapenem, 呼吸器感染症

Biapenem (BIPM) は日本レグリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトルと殺菌的な抗菌活性を示し、臨床各科領域での高い有用性が報告されている^{1,2)}。また、本剤は β -ラクタム骨格の 1 位にメチル基を導入したことによりヒトの腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-1) に対して極めて安定で、ほとんど分解されず、酵素阻害剤の併用を必要とせず、単剤にて使用が可能になったものである³⁾。また毒性も他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考え

られ、特に中枢神経系に対する作用はほとんど認められない⁴⁾。以上のような特徴のある本剤を呼吸器感染症に投与し、本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行った。

1. 血中および喀痰中濃度

肺炎患者 1 症例 (79 歳、男、体重 49.6g) に本剤 300mg、60 分で点滴静注し、点滴終了直後、30 分、1 時間、3 時間目に採血を行った。また同時に点滴終了直後、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間目まで蓄痰させ採取した。検体採取後すぐに安定化剤 [50% (V/V) エチレンジ

* 〒060 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

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)]を用い、濃度測定まで冷凍下 (-80℃) に保存し、速やかに測定機関である三菱油化ビーシーエル株式会社に送付し、得られた検体の薬剤濃度は同社にて *Staphylococcus aureus* IFO 14607 を検定菌としてペーパーディスク法で行った。Fig. 1 に示すように、本剤の血中濃度は、投与終了直後、30分、1時間、3時間でそれぞれ 9.08, 5.92, 3.92, 1.96 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度は、投与終了直後、30分、1時間、2時間、3時間でそれぞれ 0.46, 0.72, 0.54, 0.64, 0.60 $\mu\text{g/ml}$ であった。最高血中濃度は 9.08 $\mu\text{g/ml}$ で、3時間後には 1.96 $\mu\text{g/ml}$ まで低下した。最高喀痰中濃度は 30分後に 0.72 $\mu\text{g/ml}$ に達し、喀痰中移行率(最高喀痰中濃度/最高血中濃度)は 12.6% で、速やかな移行が認められた。

2. 臨床的検討

投与症例は平成 3 年 8 月から平成 4 年 3 月までの間に札幌医科大学医学部第三内科およびその関連施設にお

いて呼吸器感染症と診断されて入院治療を受けた患者で、本剤投与の同意を得られた 18 例に BIPM を投与した。

対象疾患は肺炎 13 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、細菌性膿胸 1 例であった。患者背景では、男性 10 例、女性 8 例で、年齢は 24~79 歳(平均 51 歳)に分布し、重症度は重症 2 例、中等症 13 例、軽症 3 例であった。基礎疾患・合併症として間質性肺炎、肺気腫、気管支喘息、慢性気管支炎、陈旧性結核、肺癌、脳梗塞、大動脈弁閉鎖不全兼狭窄症を有する例があった。

投与方法は、原則として 1 回 150mg あるいは 300mg を注射用生理食塩水 100ml に溶解し 1 日 2~3 回約 30~60 分かけて点滴静注した。1 回量 150mg 1 日 2 回投与が 1 例、300mg 1 日 3 回投与が 1 例、300mg 1 日 2 回投与 16 例で、投与期間は 2 日~16 日間、総投与量は 1.8~9.0g (平均 4.3g) であった。また、併用薬剤では、本剤の効果判定

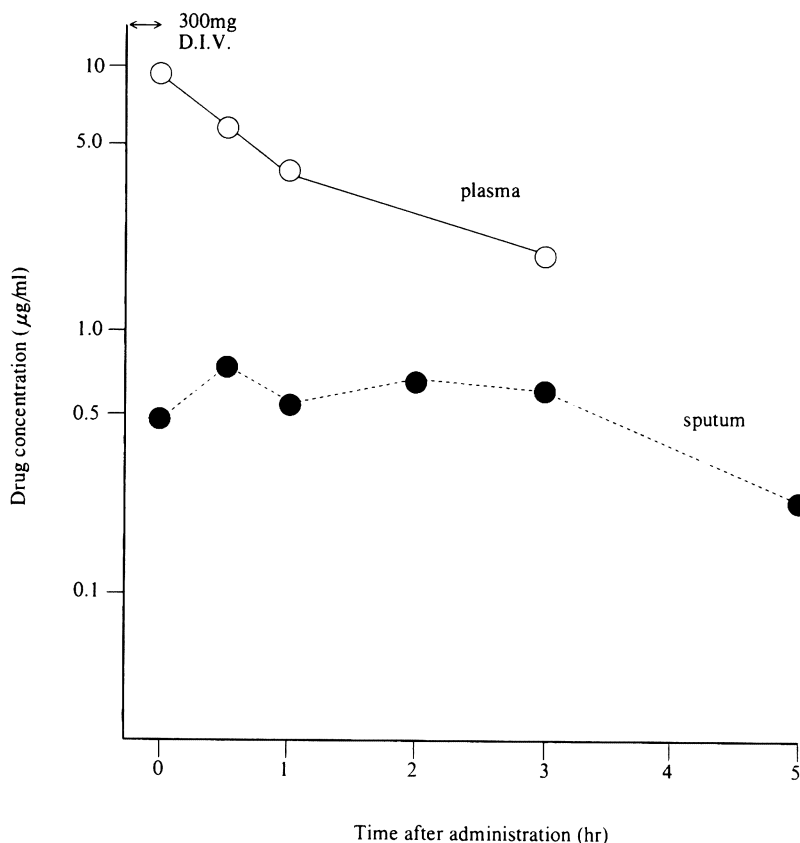


Fig. 1. Concentration of biapenem in sputum

Table 1. Clinical effects of biapenem

No.	Age Sex B.W.	Diagnosis (Underlying Disease)	Treatment			Isolate Before After	Effect		Side effects
			Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)		Clinical	Bacteriological	
1	78 M —	Pneumonia (glossal carcinoma)	300 × 3	2	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (##) N.D.	Unknown	Unknown	None
2	39 F 59.0	Pneumonia	300 × 2	8	4.5	(—) (—)	Excellent	Unknown	None
3	37 F 48.0	Pneumonia	300 × 2	8	4.5	(—) (—)	Good	Unknown	None
4	23 F 48.0	Pneumonia	300 × 2	7	3.9	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##) (—)	Excellent	Eradicated	None
5	29 M 57.0	Pneumonia	300 × 2	11	6.6	(—) (—)	Good	Unknown	None
6	77 M —	Pneumonia (multi-infarct dementia)	300 × 2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (++)	Fair	Unchanged	None
7	36 F 55.0	Pneumonia (multi-infarct dementia)	150 × 2	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+)	Good	Replaced	None
8	77 F 32.0	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	300 × 2	4	2.1	<i>H. influenzae</i> (###) N. D.	Poor	Unknown	Alp ↑ LAP ↑
9	37 F 49.0	Pneumonia	300 × 2	10	5.4	(—) (—)	Good	Unknown	None
10	42 M 65.5	Pneumonia	300 × 2	11	6.3	<i>H. paraphrophilus</i> (++) N.D.	Excellent	Unknown	None
11	79 M 49.6	Pneumonia (lung cancer)	300 × 2	15	9.0	(—) (—)	Unknown	Unknown	None
12	71 M 38.0	Pneumonia (aortic insufficiency)	300 × 2	16	9.0	(—) (—)	Excellent	Unknown	GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑
13	67 M 51.0	Pulmonary tuberculosis (interstitial pneumonia, pulmonary emphysema)	300 × 3	4	3.6	<i>M. tuberculosis</i>	Unknown	Unknown	None
14	35 M 60.0	Mycoplasma pneumonia	300 × 2	4	1.8	(—) (—)	Unknown	Unknown	None
15	24 F 46.0	Mycoplasma pneumonia	300 × 2	7	3.6	(—) (—)	Unknown	Unknown	None
16	63 M 47.0	Pyothorax (bronchiectasis, old tbc., DM)	300 × 2	3	1.8	(—) N.D.	Unknown	Unknown	None
17	45 M 64	Pulmonary suppuration	300 × 2	12	7.2	(—) N. D.	Good	Unknown	GOT ↑ GPT ↑
18	57 F 45.5	Chr. bronchitis + RTI (chr. pulmonary emphysema, bronchial asthma)	300 × 2	11	6.6	<i>B. catarrhalis</i> (++) (—)	Excellent	Eradicated	None

N.D.: not done

に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤などとの併用は行わなかった。

臨床効果の判定は、体温、咳嗽、喀痰量とその性状などの臨床症状、胸部X線所見、白血球数、赤沈値、CRPなどの検査所見、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音などの改善度により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行い、本剤の対象外疾患であることが判明した場合は判定不能とした。細菌学的効果の判定は、分離された細菌で起炎菌と確定した検出菌の消長により、消失、減少または部分消失、存続、菌交代、不明と判定した。本剤による副作用は、投与前後の自他覚症状の変化により観察し、臨床検査値異常は、白血球数、色素量、白血球数およびその分類、血小板数などの血液学的検査、GOT、GPT、Alpなどの肝機能検査さらにBUN、クレアチニン、尿所見、電解質などの異常値出現の有無を観察した。

以上、臨床的効果、細菌学的効果、副作用の有無、臨床検査値の異常の出現の有無とその程度により総合的に判断を行い、有用性について、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、および判定不能の5段階に評価した。

各症例に対するBIPMの投与成績の一覧をTable 1に示す。対象症例の年齢、性、診断名、基礎疾患・合併症、投与量、検出菌の推移、臨床効果、細菌学的効果、副作用について一括表示している。

投与した18例のうち、判定不能は6例あり、その内容は、症例1、症例11がそれぞれ舌癌、肺癌と重篤な基礎疾患の悪化による判定不能、症例13は入院時喀痰より結核菌が培養されたことにより肺結核と診断したため効果判定から除外、症例14、症例15はマイコプラズマ肺炎と診断したため効果判定から除外、症例16は抗生剤の全身投与にて効果が期待できないため効果判定から除外した。

臨床効果を判定し得た12例は、著効5例、有効5例、やや有効1例、無効1例で有効率は83.3%であった。疾患別の臨床効果は、肺炎10例では著効4例、有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率は80.0%であった。肺化膿症の1例は有効、慢性気管支炎の急性増悪1例は著効であった。

細菌学的効果は、Table 1に示すように7症例から検出された分離菌は *Streptococcus pneumoniae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Haemophilus influenzae* 3株、*Haemophilus paraphrophilus* 1株、*Branhamella catarrhalis* 1株の計8株で、本剤投与によって消失2例、菌交代1例、不変1例で、残る3症例は投与後菌検査未実施のため不明であり、消失率は75%であった。*S. pneumoniae*、*H.*

influenzae、*B. catarrhalis*、各1株は消失、*H. influenzae* 1株は *E. cloacae* に菌交代、*P. aeruginosa* 1株は不変であった。

本剤の喀痰中移行は、既存のカルバペネム系薬剤と同様に、セフェム系薬剤と比べ若干低いものの、強力な抗菌力により十分な効果が期待される。

今回実施した18症例中、臨床評価対象症例は12例であり、内訳は肺炎10例、肺化膿症1例、慢性気管支炎の急性増悪1例であった。この肺炎10例のうち呼吸器に基礎疾患や障害を有しない、いわゆる市中肺炎が症例6と8を除く8例でこれらの成績は著効4例を含む全例が有効以上であり、非常に高い臨床効果が認められた。肺炎の残り2症例のうち1例(症例6)は、脳梗塞の後遺症により、左下肺野の遷延化した肺炎像を呈しており、喀痰より *P. aeruginosa* が検出された。本剤300mg 1日2回14日間投与により発熱の抑制を認め *P. aeruginosa* は消失しなかったが、臨床効果はやや有効と判定した。他の1例(症例8)は、基礎疾患に肺気腫があり、本剤300mg 1日2回4日間投与により臨床症状および胸部X線像共に改善が認められず無効と判定した。本剤投与後、CAZ 2g/日とOFLX 300mg/日を9日間投与し臨床効果は著効であった。

症例6と8は、難治性肺感染症と判断された。

肺化膿症の1例は、呼吸器に基礎疾患は無く本剤300mg 1日2回12日間投与により臨床症状および胸部X線像共に改善が認められ有効と判定した。

慢性気管支炎の急性増悪の1例は、本剤300mg 1日2回11日間投与を行い投与後3日目にWBC、CRPおよび喀痰の著明改善を認め著効と判定した。

新薬シンポジウム²⁾の成績においてBIPMは肺炎で266/296(89.9%)と高い有効率を示し、細菌学的効果(内科全体)も210/247(85.0%)と高い消失率を示したと報告されている。

今回の我々の成績もほぼ同様な成績であり、本剤は呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

また、3例に臨床検査値異常が認められるもののセフェム系薬剤にも比較的良く認められる異常項目で程度も軽度であり、投与後速やかに正常値に回復しており特に問題とするにあたらなないと考えられた。

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: 994~1000, 1990
- 2) 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

- 3) 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
- 4) Hikida M, Matsukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1β -methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of γ -aminobutyric acid benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob. Agents Chemother* 37: 199 ~ 202, 1993

Clinical study of biapenem for respiratory infections

Yasuhito Honda and Shosaku Abe

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine.
Minami-1-jo, Nishi-16-chome, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Yuji Inoue

Department of Respiratory Diseases, Asahikawa red Cross Hospital

Kyuichiro Sekine

Department of Respiratory Diseases, Minami-1-jo Hospital

Akira Nakagawa and Tomofumi Igarashi

Department of Respiratory Diseases, Municipal Kushiro General Hospital

Sumio Imai and Hideaki Watanabe

Department of Respiratory Diseases, Municipal Hakodate Hospital

We studied the efficacy, usefulness, and safety of biapenem (BIPM), a new injectable carbapenem antibiotic for the treatment of respiratory infections.

One patient with pneumoniae was given 300mg of BIPM by i.v. drip infusion over 60 minutes. The BIPM concentration in blood was 9.08 $\mu\text{g/ml}$ immediately after the drip infusion, and 1.90 $\mu\text{g/ml}$ after 3 hours. The maximum concentration in sputum was 0.72 $\mu\text{g/ml}$ which was observed at 30 minutes after the infusion, and the transfer of BIPM into the sputum was 12.6%, these findings suggesting a rapid transfer into the sputum.

BIPM in a dose of 150mg or 300mg was administered two or three times per day to a total of 18 patients including 10 with pneumonia, one with lung abscess, and one with acute exacerbation of chronic bronchitis. The remaining six patients were unevaluable or had diseases other than subjected. The patients were treated for 2 to 16 days, and the total amount of BIPM administered ranged from 1.8 to 9.0g.

Clinical response was excellent in five patients, good in five, fair in one and poor in one. The efficacy rate was 83.3%.

No side effects were observed. Abnormal laboratory findings attributable to this drug were elevations of GOT, GPT and γ -GPT in two patients and elevations of Alp and LAP in one patient.

From the results, we can conclude that BIPM is effective and useful for the treatment of respiratory infections.