

## 呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

武部和夫

弘前大学医学部第三内科\*

増田光男

青森市民病院第一内科

上原 修・落合 滋

大館市立総合病院第三内科

中畑 久

弘前市立病院内科

田村豊一・遠藤勝実・金原市郎

北秋中央病院内科

遅野井 健・黒田裕久・福本義裕

水戸協同病院内科

呼吸器感染症に対して新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM) 300mg を 1日2回5~20日間点滴静注した。その結果、細菌性肺炎13例中著効4例、有効8例、無効1例であり、慢性気管支炎の1例では有効であった。全体の有効率は92.9%であった。副作用は1例に腹痛、下痢が認められた。臨床検査値異常は1例で軽度の好酸球増多が認められた。

**Key words:** Biapenem, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社により開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は腎デヒドロペプチターゼ-I (DHP-I)に極めて安定であることから、単剤での使用が可能である<sup>1)</sup>。毒性も全般的に他のカルバペネム系薬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殆ど認められない<sup>2)</sup>。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スペクトラムと極めて強い抗菌力を有し、その抗菌作用は殺菌的である。特にグラム陰性菌に対して抗菌力が強く、*Pseudomonas aeruginosa*に対しては imipenem(IPM)より優れた抗菌活性を示している<sup>3)</sup>。

全国集計成績において、内科での臨床効果は89.2%の有効率であり、分離菌別細菌学的効果では85.0%の菌消失率が認められた<sup>4)</sup>。

以上の様な特徴のある本剤を呼吸器感染症16例に投

与し、本剤の臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無など、有効性と安全性の検討を行った。対象症例は1991年11月から1992年6月までの間に、弘前大学医学部第三内科関連病院で呼吸器感染症と診断され、本剤投与の同意を得られた16例に投与した。その内訳は細菌性肺炎13例、慢性気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、間質性肺炎1例であった。投与患者は男性8例、女性8例で、年齢は51歳から79歳までであった。薬剤投与方法は1回300mgを1日2回点滴静注し、投与期間は5日から20日間であった。

本剤の効果判定は投与後の解熱の程度、咳嗽、喀痰量およびその性状、ラ音、胸部X線写真、赤沈、白血球数、CRPなどの改善度から臨床効果を判定した。各症例の概要をTable 1に、疾患別の判定成績をTable 2に示した。本剤の臨床効果は細菌性肺炎の13例では著効4例、有効8例、無効1例であり、慢性気管支炎1例で

Table 1. Clinical results in biapenem treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Organisms		Effect		Side effects
		Underlying condition	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After	Bacteriological	Clinical	
1	57 F	Chronic bronchitis Hypertension Renal failure	300 × 2	14	8.1	N.F.	N.F.	Unknown	Good	Eosino ↑
2	77 M	Pneumonia Old pulmonary tuberculosis Hepatoma Cirrhosis Diabetes mellitus	300 × 2	14	8.1	<i>S. pneumoniae</i>	(-)*	Eradicated	Good	(-)
3	77 M	Pneumonia Hypertension	300 × 2	14	8.4	<i>E. coli</i>	(-)*	Eradicated	Good	(-)
4	74 F	Pneumonia Diabetes mellitus	300 × 2	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Excellent	(-)
5	75 M	Pneumonia Hypertension Hyperlipemia	300 × 2	6	3.3	N.F.	(-)*	Unknown	Good	(-)
6	79 M	Pneumonia Lung cancer	300 × 2	14	8.4	N.D.	N.F.	Unknown	Good	(-)
7	59 F	Pneumonia Hepatic damage	300 × 2	14	8.4	N.F.	N.F.	Unknown	Good	(-)
8	72 M	Pneumonia (-)	300 × 2	7	4.2	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)
9	59 F	Pneumonia Iron deficiency anemia	300 × 2	20	11.7	N.F.	N.F.	Unknown	Good	(-)
10	51 F	Pneumonia (-)	300 × 2	15	8.4	N.F.	N.F.	Unknown	Poor	(-)
11	56 M	Pneumonia (-)	300 × 2	14	7.8	<i>S. pneumoniae</i>	(-)*	Eradicated	Excellent	(-)
12	66 M	Pneumonia Pulmonary fibrosis	300 × 2	15	9.0	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Excellent	(-)
13	75 F	Pneumonia (-)	300 × 2	9	5.1	N.F.	N.F.	Unknown	Good	Abdominal pain Diarrhea
14	74 F	Pneumonia (-)	300 × 2	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Excellent	(-)
15	58 F	Mycoplasma Pneumonia (-)	300 × 2	5	2.4	N.F.	N.D.	Unknown	Unevaluable	(-)
16	65 M	Interstitial Pneumonia Hemolytic anemia	300 × 2	5	2.7	N.F.	N.F.	Unknown	Unevaluable	(-)

N. F. : Normal flora N.D. : Not done \* : Sputum (-)

Table 2. Clinical effect of biapenem treatment

Diagnosis	Total	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	13	4	8		1
Chronic bronchitis	1		1		
Total	14	4	9		1

Efficacy rate : 92.9% (13/14)

Table 3. Bacteriological effect of biapenem

Organisms	Total	Bacteriological effect				
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown
<i>S. pneumoniae</i>	5	5				
<i>E. coli</i>	1	1				
Total	6	6				

Efficacy rate : 100% (6/6)

Table 4-1. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age	Sex	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S. creatinine (mg/dl)
1	57	B	337	10.1	29.8	13000	0	17.8	30	22	502	99.8	5.6
		A	279	8.1	24.2	4400	12	18.3	29	15	381	51.3	2.6
2	77	B	394	10.3	32.8	12200	0	28.3	23	12	214	16.5	0.9
		A	390	9.5	30.6	5800	3	31.7	20	16	258	17	0.8
3	77	B	461	14.4	43.5	8500	0.5	12.8	30	25	123	25.8	1.1
		A	444	13.8	42.1	4900	3	44.5	16	15	207	26.6	0.8
4	74	B	291	9.3	28.8	18400	0	25.5	14	7	203	48	1.9
		A	290	8.9	29.3	5400	1	39.9	9	6	189	24	1.6
5	75	B	459	14.4	45.4	5300	2	18.8	12	9	187	16	1.0
		A	447	13.9	43.2	3600	1	28.7	15	9	150	19	1.0
6	79	B	428	13.0	39.6	9600	0.1	35.3	9	8	140	23	1.3
		A	392	11.9	36.3	4700	4.3	34.0	13	6	168	13	0.8
7	59	B	392	12.8	36.5	5100	0.6	14.5	145	199	521	14	0.6
		A	414	13.5	37.7	3100	1	18.7	29	62	317	13	0.7
8	72	B	367	12.6	37.1	9300	0	13.5	23	22	125	13	0.7
		A	378	13.0	38.6	3700	3.2	15.8	26	26	147	16	0.7

B : before A : after N.D. : Not done

Table 4-2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age Sex		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S. creatinine (mg/dl)
9	59 F	B	401	11.9	36.3	4370	1	29.2	17	10	206	13	0.44
		A	416	12.4	38.1	3710	4.5	25.7	19	13	223	13	0.42
10	51 F	B	376	10.7	36.3	8870	2.6	31.5	19	12	282	10	0.47
		A	399	11.6	36.1	11300	0.9	23.3	15	11	241	9	0.49
11	56 M	B	498	15.6	47.1	11090	0.4	21.5	42	39	346	9	0.86
		A	452	14.3	43.8	3500	2.2	17.4	45	61	323	14	0.90
12	66 M	B	527	10.1	32.6	13500	0	35.2	22	20	111	20	1.14
		A	529	9.8	35.8	8700	1	65.3	20	17	148	16	0.89
13	75 F	B	326	9.9	32.5	10900	1	N.D.	57	54	893	15	0.6
		A	395	12.2	39.9	5200	1	N.D.	42	46	606	18	0.7
14	74 F	B	412	12.9	40.4	19200	0	19.1	20	12	228	24	1.0
		A	395	12.0	38.7	4000	2	30.0	22	15	234	20	0.9
15	58 F	B	427	13.4	38.9	8610	0.1	23.4	25	22	221	19	0.65
		A	389	11.9	35.6	8570	0.6	21.1	23	27	233	27	0.77
16	65 M	B	172	5.6	18.3	13200	0	19.7	36	11	188	22	0.9
		A	148	4.9	16.3	16100	2	33.7	39	17	177	30	1.0

は有効であった。なお、本剤投与後にマイコプラズマ肺炎および間質性肺炎と判明した2例は臨床効果判定から除外した。全体としての有効率は92.9%であった。本剤投与前に喀痰から検出された分離菌は症例2, 4, 11, 12, 14より *Streptococcus pneumoniae*, 症例3より *Escherichia coli*が検出されたが、いずれも本剤投与後に消失した (Table 3)。副作用は症例13で投与8日目に腹痛、下痢が出現したため投与を中止したところ、中止2日後には副作用症状は消失した。本剤投与前後の臨床検査値を Table 4 に示した。臨床検査値異常は症例1で一過性の好酸球増多が認められたが、投与終了後正常化した。

BIPM は新しい注射用カルバペネム系抗生物質で、DHP-I に極めて安定であることから、既存の同系薬剤と異なり酵素阻害剤などの併用を必要としない。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ラムを有し、特に *P. aeruginosa* に対しては IPM より強い抗菌力を有する。

以上の様な特徴のある本剤を16例の呼吸器感染症に治験を試み、その臨床効果について検討を加えた。これらの症例のうち基礎疾患あるいは合併症をもっていたものは10例であり、本剤投与前に喀痰から *S. pneumoniae* 5株、*E. coli* 1株が分離された。本剤による臨床

効果は92.9%であり、投与前に検出された分離菌はすべて除菌された。本剤の副作用として1例に腹痛、下痢が認められたが、本剤の投与中止により消失している。本剤の臨床検査値に対する影響については、1例で軽度の好酸球増多が認められたが、本剤投与終了後には正常化した。

以上の結果より BIPM は呼吸器感染症に対して安全かつ有用性の高い注射用抗生物質と考えられる。

## 文 献

- Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 30:129 ~ 134, 1992
- Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1RpI, 5S, 6S)-2-[[6, 7-dihydro-5H-pyrazolo [1, 2-a] [1, 2, 4]triazolium-6-yl]thio-6-[(R)-1-hydro-xyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J. Pharmacobio-Dyn* 14: 509 ~ 517, 1991

- 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34 (6): 994 ~ 1000, 1990
- 4) 松本文夫: 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

### Clinical study on biapenem in respiratory tract infections

Kazuo Takebe

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine.

53 Honmachi, Hirosaki-shi, Aomori 036, Japan

Mitsuo Masuda

First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

Osamu Uehara and Shigeru Ochiai

Third Department of Internal Medicine, Ohdate City Hospital

Hisashi Nakahata

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

Toyokazu Tamura, Katsumi Endo and Ichirou Kinbara

Department of Internal Medicine, Hokushuu Central Hospital

Takeshi Osonoi, Yasuhisa Kuroda and Yoshihiro Fukumoto

Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of biapenem (BIPM), a new carbapenem, at a dose of 300mg twice daily for 5~20 days in 16 patients with respiratory tract infections, including 13 cases of bacterial pneumonia, one of chronic bronchitis, one of mycoplasma pneumonia and one of interstitial pneumonia. The clinical efficacy in the 14 evaluable cases was excellent in 4 patients, good in 9, poor in one. The efficacy rate was 92.9%.

A side effect was observed in one patient, who showed abdominal pain and diarrhea. Elevation of eosinophils was found in one case.