

呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

小西一樹・小林 仁・守 義明
岩手医科大学 第三内科*

新規の注射用カルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)を呼吸器感染症9例に投与し、その臨床効果と有用性を検討した。

肺炎8例、気管支拡張症1例に、本剤1日2回、1回300~600mgを30~60分かけて点滴静注した。投与期間は14~15日間、総投与量は8.4~18g、平均9.9gであった。本剤投与による臨床効果は、著効2例、有効7例で全例が有効以上であった。細菌学的効果は、5例より検出された *Staphylococcus aureus* 2株、Coagulase negative *Staphylococcus*、*Streptococcus pneumoniae* 各1株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Citrobacter freundii*、*Acinetobacter calcoaceticus* 各1株の起炎菌はいずれも消失したが、1例で *Pseudomonas cepacia* に菌交代が認められた。副作用は、1例に軽度の下痢を認めた。臨床検査では、1例に血小板数の軽度で一過性的上昇が認められた。

Key words: Biapenem, 内科領域感染症, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の4位にメチル基を導入することにより腎由来のデヒドロペプチダーゼ-Iに対する安定性を高め、酵素阻害剤の併用なしに単剤での臨床使用が可能であり、また中枢神経系に対する作用は極めて弱い¹⁾。本剤は β -lactamaseに安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌及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²⁻⁴⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果及び有用性について検討を行った。

対象症例は平成3年9月より平成5年1月までの間に当科において呼吸器感染症と診断され、本剤投与に対する同意を得られた9例であった。性別は、男性5例、女性4例で、年齢は56~83歳(平均74歳)に分布し、高齢者が多かった。疾患の内訳は、肺炎8例、気管支拡張症1例の計9例で、重症度は重症2例、中等症6例、軽症1例であった。基礎疾患・合併症としては脳梗塞、呼吸不全、狭心症、脊髄管狭窄症、心房細動、肺炎腫、気管支喘息などが認められた。

投与方法は、本剤300mgもしくは600mgを注射用生理食塩液100mlに溶解し1日2回約30~60分かけて点滴静注した。投与量の内訳は1回量300mgの症例が8例、600mgが1例で、投与期間は14日~15日間、総投与量は8.4~18gであった。臨床効果の判定は、本剤使用前における臨床症状(体温、咳嗽、喀痰量とその性状、

呼吸困難、胸痛、胸部ラ音)、各種臨床検査所見(白血球数、赤沈、CRP)、胸部X線所見などの経時的所見をもとに、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

BIPMの臨床成績一覧表をTable 1、Table 2に示した。臨床効果は肺炎8例では、著効1例、有効7例、気管支拡張症の1例は著効で9例全例が有効以上であった。

細菌学的効果の判定は、患者の喀痰より分離された起炎菌の消長に基づき消失、減少、存続、菌交代、不明の5段階で判定した。

細菌学的効果の判定は、患者の喀痰より分離された起炎菌の消長に基づき消失、減少、存続、菌交代、不明の5段階で判定した。

細菌学的効果は、喀痰培養の実施し得た8症例の内、5症例で8株の起炎菌が同定された。分離された *Staphylococcus aureus* 2株、Coagulase negative *Staphylococcus*、*Streptococcus pneumoniae* 各1株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Citrobacter freundii*、*Acinetobacter calcoaceticus* 各1株の起炎菌はいずれも消失したが、基礎疾患に陳旧性肺結核、慢性呼吸不全を有する肺炎の1例で *S.aureus*、*K. pneumoniae* が *Pseudomonas cepacia* に菌交代した。

副作用としては、1例に投与開始6日目に軽度の下痢を認めたが、止瀉剤の併用により、投与中止することもなく14日間の投薬を終了した。本剤投与前後の臨床検査値をTable 3に示した。赤血球数、血色素量、白血球数およびその分類、GOT、GPT、Al-Pなどの肝機能

Table 1. Clinical trials with biapenem

| Case No. | Age & Sex | Diagnosis [underlying disease or complication] | Daily dose (mg×time) Days Total dose (g) | Isolated organism | Effect | | Overall utility | Adverse reaction or Abnormal laboratory findings |
|----------|-----------|--|--|---|-----------|-----------------|-----------------|--|
| | | | | | Clinical | Bacteriological | | |
| 1 | 78 F | Bronchiectasis (Cerebral infarction) | 300 × 2 15 9.0 | <i>S.aureus</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>C.freundii</i> ↓ — | Excellent | Eradicated | Markedly useful | None |
| 2 | 83 M | Pneumonia (Respiratory insufficiency) | 300 × 2 15 9.0 | <i>S.aureus</i> <i>K.pneumoniae</i> ↓ <i>P.cepacia</i> | Good | Replaced | Useful | None |
| 3 | 56 M | Pneumonia (Angina pectoris) | 300 × 2 15 9.0 | Normal flora | Good | indistinct | Useful | Plt. ↑ (18.7 → 46.9 → 30.2) |
| 4 | 78 M | Pneumonia (Spinal canal stenosis) | 600 × 2 15 18.0 | Normal flora | Good | indistinct | Useful | None |
| 5 | 75 F | Pneumonia (AF, SLE) | 300 × 2 15 9.0 | CNS ↓ — | Good | Eradicated | Useful | None |
| 6 | 83 M | Pneumonia (Chronic pulmonary emphysema) | 300 × 2 14 8.4 | <i>A.calcoaceticus</i> ↓ — | Good | Eradicated | Useful | Diarrhea |
| 7 | 62 M | Pneumonia | 300 × 2 15 8.4 | <i>S.pneumoniae</i> ↓ — | Good | Eradicated | Useful | None |
| 8 | 80 F | Pneumonia (Bronchial asthma) | 300 × 2 15 9.0 | Normal flora | Good | Indistinct | Useful | None |
| 9 | 71 F | Pneumonia | 300 × 2 15 9.0 | Not done | Excellent | Indistinct | Markedly useful | None |

Table 2. Clinical efficacy of biapenem

| Diagnosis | No. of Cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate |
|----------------|--------------|-------------------|------|------|------|---------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Bronchiectasis | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| Pneumonia | 8 | 1 | 7 | | | 8/8 |
| Total | 9 | 2 | 7 | | | 9/9 |

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with biapenem

| Case No. | | WBC (/mm ³) | RBC (×10 ⁴ /mm ³) | CRP (mg/dl) | ESR (1hr) | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-p (IU) | BUN (mg/dl) | S.creatinine (mg/dl) | U.protein |
|----------|---|-------------------------|--|-------------|-----------|----------|----------|-----------|-------------|----------------------|-----------|
| 1 | B | 6,700 | 270 | 13.6 | 62 | 16 | 12 | 74 | 13.4 | 0.6 | + |
| | A | 2,800 | 323 | 0.5 | 20 | 11 | 9 | 75 | 14.9 | 0.6 | - |
| 2 | B | 8,700 | 358 | 10.6 | 37 | 11 | 4 | 67 | 23.4 | 0.6 | + |
| | A | 12,100 | 387 | 4.1 | 22 | 27 | 17 | 77 | 17.0 | 0.4 | - |
| 3 | B | 9,500 | 446 | 34.2 | 96 | 61 | 40 | 278 | 14.4 | 0.8 | + |
| | A | 6,600 | 481 | 0.6 | 27 | 31 | 42 | 137 | 12.7 | 0.8 | - |
| 4 | B | 12,400 | 260 | 14.0 | 114 | 12 | 11 | 65 | 20.0 | 0.8 | - |
| | A | 8,900 | 291 | 1.7 | 98 | 12 | 9 | 80 | 20.5 | 0.8 | - |
| 5 | B | 5,500 | 287 | 28.8 | ND | 15 | 4 | 81 | 48.2 | 1.7 | + |
| | A | 1,800 | 293 | 3.7 | 74 | 13 | 8 | 91 | 16.1 | 0.6 | - |
| 6 | B | 12,900 | 363 | 17.1 | ND | 14 | 11 | 71 | 15.1 | 0.6 | + |
| | A | 9,900 | 362 | 6.5 | 50 | 14 | 10 | 66 | 12.9 | 0.5 | - |
| 7 | B | 7,600 | 397 | 22.9 | 61 | 13 | 15 | 90 | 15.4 | 0.6 | + |
| | A | 4,200 | 425 | 0.5 | 15 | 21 | 30 | 84 | 18.1 | 0.7 | - |
| 8 | B | 8,100 | 356 | 9.0 | 76 | 30 | 5 | 149 | 22.9 | 0.4 | ± |
| | A | 12,000 | 437 | 0.5 | 28 | 27 | 13 | 149 | 36.6 | 0.4 | - |
| 9 | B | 13,100 | 419 | 3+ | ND | 27 | 20 | 127 | 32.9 | 0.6 | + |
| | A | 3,400 | 371 | - | 58 | 13 | 4 | 117 | 9.0 | 0.4 | - |

B : before A : after ND : not done

検査さらに BUN, クレアチニン, 尿所見, 血清電解質などについて本剤投与に関連すると思われる異常変動は認められなかったが, 1例に軽度で一過性の血小板の増多を認めた (Table 1)。本症例の血小板数の変動を詳述すると, 本剤使用前の血小板数 $18.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ が 7日目に $46.9 \times 10^4/\text{mm}^3$, 投与終了後 6日目には $30.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ とほぼ正常値まで回復していた。臨床上特に問題となる所見は認められなかったが, 他に要因がないため, 本剤との因果関係を多分関係ありとした。

有用性については, 臨床的効果, 細菌学的効果, 副作用・臨床検査値異常の有無とその程度など総合的に判断し, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの 4段階に評価した。肺炎 8例では極めて有用 1例, 有用 7例, 気管支拡張症の 1例は有用で本剤を用いた 9例全例が有用以上と判定された。

以下, 症例を提示する。

症例 1 78 歳 女性

基礎疾患に脳梗塞を有する気管支拡張症の症例で, 咳嗽, 多量の膿性痰および発熱の出現, 喀痰培養より *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *C.freundii* が検出された。本剤 300mg × 2/日を 15日間投与し, 一週間後には解熱, 咳嗽の改善, 喀痰量の減少および粘性痰への移行, CRP も 13.6mg/dl より 1.0mg/dl に改善し, 起炎菌も消失し, 著効とした。

症例 2 83 歳 男性

基礎疾患に陳旧性肺結核, 慢性呼吸不全を有する肺炎の症例で, 咳嗽, 膿性痰, 微熱の出現, 胸部 X 線にて左右中・下肺野に陰影を認め, 喀痰培養より *S.aureus K.pneumoniae* が検出された。本剤 300mg × 2/日を 15日間投与し, 一週間後には解熱し, 粘稠痰となり, 胸部 X 線も改善された。喀痰培養の結果 *P.cepacia* に菌交代したが, 症状は軽快しており有効とした。

症例 3 56 歳 男性

基礎疾患に狭心症を有する肺炎の症例で, 咳嗽, 黄緑色膿粘性痰, 発熱の出現, 著明な胸部ラ音, 胸部 X 線にて右下肺野に陰影を認め, 本剤 300mg × 2/日を 15日間投与した。治療前に CRP が 34.2mg/dl と高値を示していたが, 3日後には 5.2mg/dl と下降し, 7日後には 0.9mg/dl まで改善した。解熱, 喀痰の消失, 胸部 X 線陰影の改善を認め有効とした。臨床検査値の異常として, 軽度で一過性の血小板の増多を認めた症例である。

症例 4 78 歳 男性

基礎疾患に脊柱管狭窄症を有する肺炎の症例で, 咳嗽, 粘性痰の出現, 胸部 X 線にて右中肺野に陰影を認めた。喀痰培養では常在菌のみ検出され, 起炎菌を明らかにすることはできなかった。本剤 300mg × 2/日を 15日間投与し, 一週間後には解熱, CRP の改善, 喀痰の消失, 胸部 X 線陰影の改善を認め, 有効とした。

症例 5 75歳 女性

基礎疾患に心房細動を有する肺炎の症例で、発熱、咳嗽、膿粘性痰、呼吸困難の出現、胸部 X 線にて両肺野に浸潤影を認め、喀痰培養では CNS が検出された。本剤 300mg × 2/日を 15 日間投与し、一週間後に解熱、咳嗽および CRP の改善、起炎菌も消失し、有効とした。

症例 6 83歳 男性

基礎疾患に慢性肺気腫を有する肺炎の症例で、咳嗽、粘性痰の出現、胸痛、胸部 X 線にて左下肺野に陰影を認め、7 日後の喀痰培養では *A.calcoaceticus* が検出された。本剤 300mg × 2/日を 14 日間投与し、CRP、胸痛の改善、胸部 X 線陰影の改善、起炎菌も消失したため有効とした。副作用として投与開始 6 日目に軽度の下痢がみられた症例である。

症例 7 62歳 男性

肺炎の症例で、発熱、咳嗽、膿性痰の出現、胸痛、胸部 X 線にて左下肺野に陰影を認め、喀痰培養では *S.pneumoniae* が検出された。本剤 300mg × 2/日を 15 日間投与し、4 日目に咳嗽、喀痰の消失、一週間後には CRP の改善、胸痛の消失、胸部 X 線陰影の改善、起炎菌も消失したため有効とした。

症例 8 80歳 女性

基礎疾患に気管支喘息を有する肺炎の症例で、発熱、咳嗽、膿性痰の出現、胸部ラ音、胸部 X 線にて左下肺野に陰影を認めた。喀痰培養では常在菌のみが検出された。本剤 300mg × 2/日を 15 日間投与し、咳嗽、喀痰性状、CRP 及び、胸部 X 線陰影の改善が認められ有効とした。

症例 9 71歳 女性

肺炎の症例で、発熱、咳嗽、粘性痰の出現、呼吸困難、右前胸部痛、胸部 X 線にて左右下肺野に陰影を認め、本剤 300mg × 2/日を 15 日間投与した。3 日目には解熱、喀痰量の減少、CRP も 3+ より + に、白血球数も 13100 より 5300 に改善、胸部 X 線陰影の改善などにより著効とした。

カルバペネム系抗生物質は強力かつ幅広い抗菌スペクトルを有し、その優れた臨床効果により、さまざまな領域の感染症治療に汎用されている。今回我々は、基礎疾患・合併症を有する高齢者を中心に呼吸器感染症の患者 9 例に対し、新しいカルバペネム系抗生物質 BIPM を試用した。BIPM は肺炎 8 例、気管支拡張症の 1

例のいずれに対しても奏功し、体温、咳嗽、喀痰量及びその性状、呼吸困難、胸痛、ラ音などの臨床所見並びに白血球数、CRP などの検査値所見も速やかな改善を示した。起炎菌として 5 症例より分離同定された *S.aureus*, CNS, *S.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, *C.freundii*, *A.calcoaceticus* の 6 菌種 8 株は全て消失した。

副作用は 1 例に軽度の下痢が認められたが、本剤の投与を中止することなく継続投与が可能であった。臨床検査値の異常変動は、1 例に軽度で一過性の血小板の増多が認められたが、特に臨床問題となる所見は認められなかった (Table 3)。

臨床的効果、細菌学的効果、副作用・臨床検査値など安全性の面も勘案し評価した有用性についても全例が有用以上の評価を得た。

これらの結果より、BIPM は呼吸器感染症に対し、安全性についても特に問題なく、有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Kakemi 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-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenam-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenam antibiotic with broad antimicrobial spectrum J. Pharmacobio-Dyn 14: 509~517 1991
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase-1 stability of LJC 10,627, a new carbapenam antibiotic Antimicrob Agents Chemother 36: 481~483, 1992
- 3) Hikida M, Matukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 β -methyl carbapenam antibiotic: Inhibition of γ aminobutyric acid benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats: Antimicrob Agents and Chemother 37: 199~202, 1993
- 4) 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

Kazuki Konishi, Hitoshi Kobayashi and Yoshiaki Mori

Third Department Medicine, Iwate Medical University

19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020, Japan

A clinical study on biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in the treatment of respiratory infections were performed.

Eight patients with acute pneumonia and one patient with bronchiectasis were treated with BIPM with their own consent. BIPM was given intravenously in a daily dose of 300 ~ 600mg by drip infusion for 14~15days, with the total administered dose ranging from 8.4 to 18grams.

Clinical efficacy was rated as excellent in 2, good in 7. With regard to the bacteriological effects, all of the eight strains isolated from 5 patients were eliminated by the administration of BIPM. As side effects, mild diarrhea occurred in one patient on the 6th day after the treatment, however, the patient could easily tolerate to continuation of the treatment. Increase of platelet count were observed in one patient but it was transient.