

## Biapenem に対する治療成績

高橋まゆみ・磯沼 弘・森 健  
順天堂大学医学部内科\*

新規カルバペネム系注射用抗生物質 biapenem(BIPM)を肺化膿症および感染性心内膜炎各1例に投与し、その有効性および安全性を検討した。いずれも著効の臨床成績を得た。細菌学的には、肺化膿症より検出された *Prevotella intermedia*, *Bacteroides* sp.および *Peptostreptococcus* sp. は共に除菌された。感染性心内膜炎については原因菌は不明であった。

副作用は認められなかったが、肺化膿症例において GOT, GPT, ALP および LAP の上昇を認めた。

**Key words** : Biapenem, 臨床的検討, 肺化膿症, 感染性心内膜炎

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系薬剤であり、carbapenem骨格の4位に methyl基を、3位に pyrazolotriazolium基を有する<sup>1)</sup>。本剤はヒトおよび各種動物の dehydropeptidase-Iに極めて安定で、酵素阻害剤の併用を必要とせず<sup>2)</sup>、毒性も全般的には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ほとんど認められていない<sup>3)</sup>。また、細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに安定でその阻害活性も強く、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*等のグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis*を含む各種嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する<sup>4~6)</sup>。さらに実験動物での *S. aureus*, *Escherichia coli* および *P. aeruginosa* 等の各種病原菌による感染動物実験において顕著な治療効果があると報告されている<sup>7,8)</sup>。

今回、我々は肺化膿症および感染性心内膜炎各1例に対し本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性などを検討した。

対象症例は治療開始前に、薬剤の期待される効果や副作用につき十分に説明し、治験の同意が得られた入院患者を対象とした。

投与方法は、肺化膿症に対しては300mgを1日2回、15日間、感染性心内膜炎に対しては300mgを1日2~4回、31日間投与した。

臨床効果は、感染性心内膜炎については、発熱、白血球数、赤沈、CRPおよびX線所見の推移を参考とし、肺化膿症についてはさらに、発熱、咳嗽・喀痰などの臨床症状の改善度や起炎菌の推移を参考として「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の4段階で評価した。

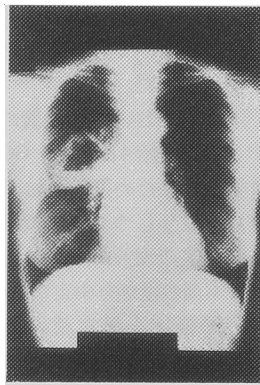
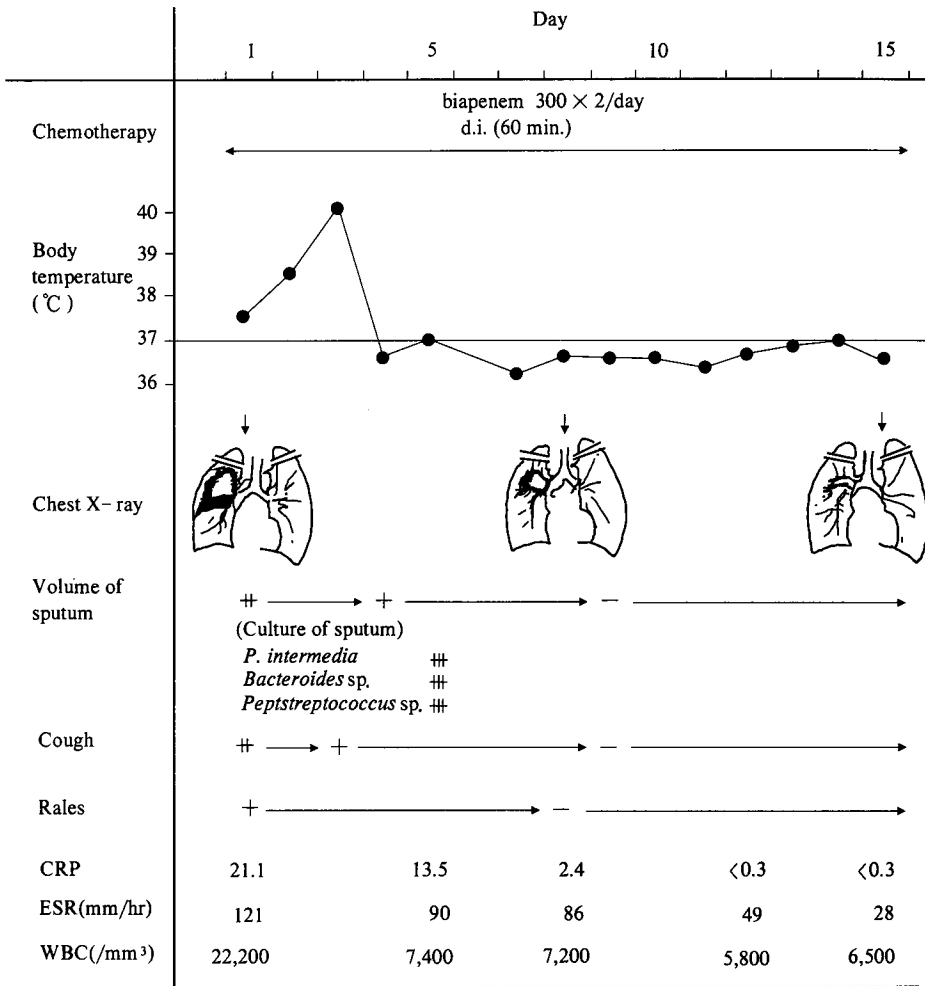
臨床経過につき、症例1は Fig. 1に、症例2は Fig. 2に示した。また、臨床検査の結果は Table 1に示す通りである。

症例1は61歳の女性で、当科受診約3ヶ月前より著明な心因性過労が続き、その2ヶ月後に感冒様症状が出現、食欲不振、黄色痰、微熱が続いた。その後喀痰、咳嗽、発熱、易疲労感が増悪、胸部X線所見により肺化膿症が疑われ当科入院となった。入院時の検査にて、体温37.6℃、白血球数22200/mm<sup>3</sup>、赤沈121mm/hr、CRP21.1を示し、細菌学的には *Prevotella intermedia*, *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp.が検出され起炎菌と判定された。本剤300mgの1日2回投与により、投与開始後4日目には体温37.0℃、白血球数7400/mm<sup>3</sup>、赤沈90mm/hr、CRP13.5と改善傾向を示し、投与14日目には、体温36.6℃、白血球数6500/mm<sup>3</sup>、赤沈28mm/hr、CRP0.3以下と改善、投与前に検出された各起炎菌も消失した。また、咳嗽、喀痰等の臨床所見も消失し、胸部X線所見においても著明な陰影の縮小が認められ、著効と判定された。

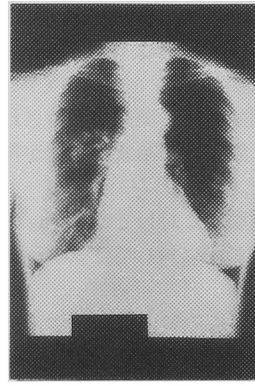
本症例において、狭義の副作用は認められなかったが、投与開始4日目より GOT, GPTが高値を示し、次第に増悪したため投与開始12日目より強力ミノファージェンCを投与しつつ継続投与した。しかしながら、これら検査値の改善が認められなかったため投与開始15日目に本剤の投与を中止した。また、投与中止時に ALP, LAPの軽度上昇を認めたが、投与中止後には GOT, GPTを含むこれら検査値異常は速やかに改善した。

症例2は心室中隔欠損を基礎疾患にもつ23歳の男性で、夜臥床時に息苦しい感じを訴え、その後39.1℃の発熱が出現したため胸部X線検査を施行した。その結

\* 〒113 東京都文京区本郷2-1-1

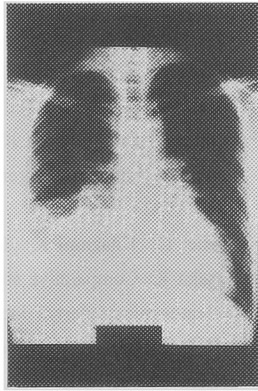
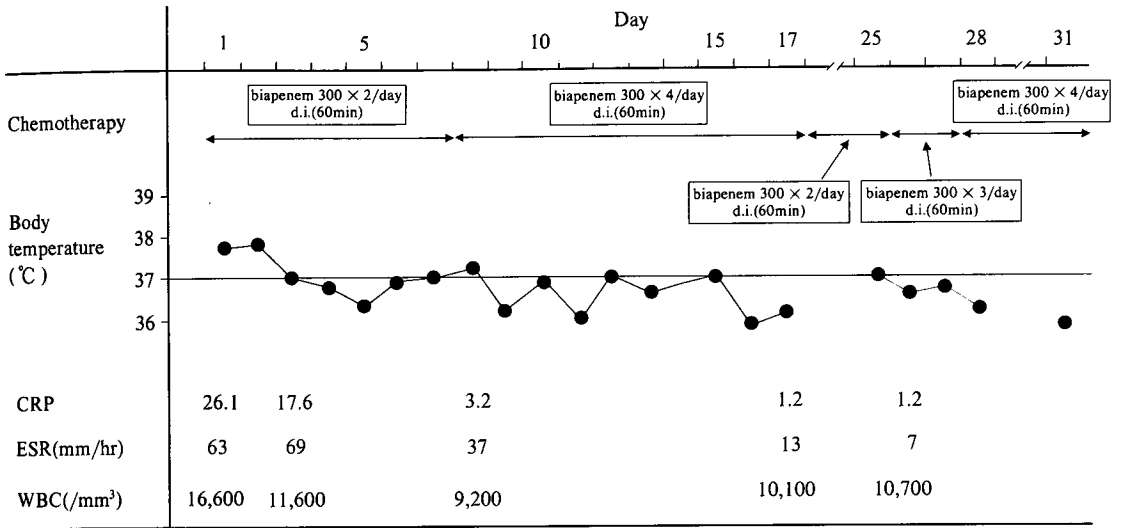


Day 1

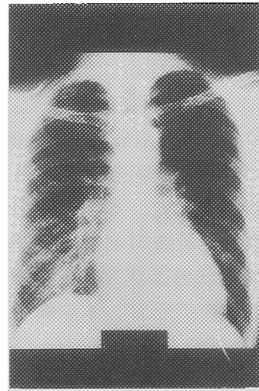


Day 26

Fig. 1. Case No. 1(61y, F; pulmonary suppuration)



Day 1



Day 29

Fig. 2 Case No. 2(23y, M; infectious endocarditis)

Table 1-1. Clinical laboratory findings

No.		RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count of WBC (%)					PLT (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )
						Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.	Mono.	
1	B	358	11.3	32.9	<u>22200</u>	0	0	88.5	7.5	3.5	60.2
	A	374	11.6	35.0	6500	1	2	43	51	3	56.7
2	B	<u>375</u>	<u>11.0</u>	<u>33.2</u>	<u>16600</u>	0	0	86.5	8	5.5	27.8
	A	455	<u>13.5</u>	<u>40.1</u>	<u>8900</u>	2	4	54	38	2	23.2

B: before      A: after

Table 1-2. Clinical laboratory findings

No.		GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	D-Bil. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	LAP (U/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	22	24	9.5	0.4	0.1	182	5	0.4	141	3.7	98
	A	<u>71</u>	<u>85</u>	<u>10.0</u>	0.2	0.1	<u>254</u>	12	0.4	146	5.0	99
2	B	19	12	8.7	0.9	0.3	143	12	0.7	144	4.2	98
	A	20	18	7.8	0.7	0.3	138	10	0.8	146	4.1	105

B: before A: after

果, 異常陰影を認め肺梗塞と診断するとともに, 心臓超音波検査により感染性心内膜炎と診断された症例である。入院時検査では体温 37.7°C, 白血球数 16600/mm<sup>3</sup>, 赤沈 63mm/hr, CRP26.1 を示した。細菌検査において血液培養を数回試みたが原因菌は同定できなかった。本剤 300mg の 1 日 2 回投与を開始し, 症状の推移をみながら 1 日投与回数を 2~4 回の間で適宜増減した。投与開始 7 日目には体温 37.2°C, 白血球数 9200/mm<sup>3</sup>, 赤沈 37mm/hr, CRP 3.2 と改善傾向を示し, その後, 赤沈および CRP ともに正常値に復した。本疾患の症状経過観察を含め, 本剤の総投与日数は 31 日間と長期にわたったが, 検査所見, 臨床症状および X 線所見ともに改善を認め, 著効と判定された。なお, 本症例では副作用, 臨床検査値異常は共に認められなかった。

BIPM は先に述べたごとく, 各種  $\beta$ -lactamase に安定であり, 幅広い抗菌スペクトルおよび *in vivo* おける感染動物実験にて優れた効果を示す。また, 今回我々が経験した本剤の 1 回 300mg 投与による薬物移行濃度を考察すると, 血中濃度は投与終了直後で約 20  $\mu\text{g/ml}$ , 喀痰中の移行も投与終了 6 時間後まで約 0.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を維持すると報告されている<sup>1)</sup>。本剤の各種臨床分離株に対する感受性を考えると 1 回 300mg 投与で妥当と思われるが, 疾患の種類または重症度によっては 1 日投与回数を 3 ないしは 4 回に分けて投与すること, または 1 回量を増量して使用することも価値があるように思われる。しかしながら, 一般的に化学療法を行う場合, GOT や GPT などの臨床検査値異常発現の報告は周知の事実であることから, 治療を行う宿主の状態などを十分勘案した上で適切な投与方法を選択することが不可欠であると考える。

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) 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
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal dehydropeptidase-I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36(2): 481~483, 1992
- 3) 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-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J. Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) 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
- 5) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F, Nai-Xun C: *In vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- 6) Yoshida M, Mitsuhashi M: *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
- 7) Petersen P J, Jacobs N V, Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents*

- Chemother 35: 203~207, 1991
- 8) Goto S, Miyazaki S, Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new  $1\beta$ -methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

### Clinical study of biapenem

Mayumi Takahashi, Hiroshi Isonuma and Takeshi Mori

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine,  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

We studied the clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, in pulmonary suppuration and infectious endocarditis. The clinical response was excellent in these cases. The causative organisms, *Prevotella intermedia*, *Bactroides* sp. and *Peptostreptococcus* sp. were isolated in pulmonary suppuration and were eradicated.

No side effect were observed, but the laboratory findings revealed GOT, GPT, ALP and LAP in pulmonary suppuration.