

## 呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

田辺紀子・岡崎 仁・有岡 仁・古田島 大・深草元紀・可部順三郎・工藤宏一郎  
国立病院医療センター 呼吸器科\*

呼吸器感染症を対象に、biapenem(BIPM)を1回300または600mgを1日2回点滴静注し有効性および安全性について検討した。感染症の疾患別症例内訳は、肺炎4例、急性気管支炎1例、肺膿瘍2例、膿胸2例および慢性気管支炎の急性増悪1例の計10例である。臨床効果は、著効1例、有効6例、やや有効1例、無効2例であり、全体の有効率は70.0%であった。細菌学的効果は、起炎菌として同定し得た3例3株のうち *Pseudomonas aeruginosa* が消失、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* (MRSA) の各1株は菌効果不明であった。

副作用は全例認められず、臨床検査値の異常変動として、好酸球増多1例、好中球減少・リンパ球増多・GOT・GPT上昇1例、尿蛋白陽性化1例および白血球数減少1例が認められた。

**Key words:** Biapenem, 呼吸器感染症, 臨床的検討

対象症例は平成3年11月より平成4年11月までの1年間、国立病院医療センターに入院し本試験への参加に同意の得られた呼吸器感染症患者10例である。

症例の内訳は、肺炎4例、肺膿瘍2例、急性気管支炎1例、膿胸2例および慢性気管支炎の急性増悪1例の計10例であった。性別は男性6例、女性4例で、年齢は44歳から83歳(平均年齢66歳)で、biapenem(BIPM)1回300または600mgを3.5~16日間(平均10日間)1日2回点滴静注した。総投与量は4.2~19.8g(平均8.7g)であった。

本剤の臨床効果判定は自・他覚症状の他、白血球数、CRP、赤沈値などの臨床検査値および胸部X線所見の推移などから、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で臨床効果を判定した。細菌学的効果は、喀痰、胸水から分離培養された起炎菌の消長を、消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。安全性の検討は、投与前から投与終了後までの自・他覚症状および臨床検査値より副作用、臨床検査値の異常変動を観察した。

臨床効果はTable 1に示したように、肺炎4例が有効、肺膿瘍は2例が無効、急性気管支炎1例が有効、膿胸は1例が著効、1例が有効、慢性気管支炎の急性増悪1例はやや有効で、有効率70.0%と良好な成績が得られた。細菌学的効果は、投与前の細菌検査において起炎菌として検出された *Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Streptococcus pneumoniae* の3症例各1株で、*P. aeruginosa* のみが消失した。その他の2株は投与

後菌検査未実施のため、細菌学的効果は不明であった。以下、各症例の治療経過につき概略を示す。

症例1: 急性気管支炎 83歳 男性

基礎疾患に肺気腫を持つ症例で、平成4年3月本剤投与3日前、胸部圧迫感および咳嗽が出現、1日前には高熱があったため、当科を受診後入院。ofloxacin投与するも軽快せず、また著明な低酸素血症と胸部X線所見より、急性気管支炎の診断にて入院した。BIPM 300mg × 2/日、11日間投与によりWBC12200→5500、CRP 35.1→0.2、喀痰PM(+ )→(-)、自覚症状の改善を認めたため有効と判定した。

症例2: 肺炎 66歳 女性

基礎疾患に慢性気管支炎を罹患している。平成4年3月半ばより38℃台の発熱、黄色痰出現、喘鳴強くなり当科を受診後入院。本剤300mg × 2/日を10日間投与した。4日間で解熱、諸検査値の改善を認めたが胸部X線陰影は減少、改善し、有効と判定した。臨床検査値の異常変動として好酸球の増多(1→12%:実数値90→744)を認めた。

症例3: 気管支肺炎 78歳 女性

基礎疾患に気管支拡張症を持つ症例で、平成4年1月37℃台の発熱および咳嗽が出現したため入院。300mg × 2/日の投与を開始し、CRP 11.5→2.4、胸部X線の陰影改善するも、喀痰減少せず有効と判定した。

症例4: 肺炎 72歳 男性

平成2年よりわずかな呼吸苦を認めるもこれを放置していた。平成4年3月より呼吸困難の増強及び発熱が出

\* 〒162 東京都新宿区戸山1丁目21-1

Table 1. Clinical results of biapenem

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organism	Daily dose (mg) and Duration(days)	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1	83 M	Acute bronchitis (Emphysema)	Moderate	(-)	300×2×11	Unknown	Good	(-)
2	66 F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	Moderate	N. F.	300×2×10	Unknown	Good	Eosino. ↑
3	78 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	N. F.	300×2×15	Unknown	Good	(-)
4	72 M	Pneumonia (Angina pectoris Diabetes mellitus, Hypertension)	Mild	N. F.	300×2×9	Unknown	Good	(-)
5	64 M	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Moderate	N. F.	300×2×13	Unknown	Good	Neutro. ↓ Lym ↑ GOT ↑ GPT ↑
6	44 M	Lung abscess (Menieres disease Hypertension)	Moderate	MRSA	600×2×6	Unknown	Poor	(-)
7	56 M	Lung abscess (Alcoholic liver dysfunction)	Moderate	<i>S. pneumoniae</i>	600×2×4	Unknown	Poor	(-)
8	75 F	Pyothorax (Heart failure)	Severe	N. F.	600×2×15	Unknown	Good	Urinary protein ↑
9	55 M	Pyothorax	Moderate	N. F.	600×2×17	Unknown	Excellent	(-)
10	66 F	Chronic bronchitis	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	300×2×8	Eradicated	Fair	WBC ↓

現したため当科を受診後入院。本剤 300mg × 2/日、9日間投与により軽快した。投与前 WBC4100, CRP 6.1, ESR 11 と軽症であったが、改善までに 8日間を要した。胸部 X線は投与開始後 5日間で改善を示し、有効と判定した。

症例 5: 肺炎 64歳 男性

平成 4年 11月 咳嗽、右側胸部痛があり、胸部 X線より肺炎と診断にて入院。13日間の投与により、WBC 6600 → 4900, ESR 98 → 52, CRP 12.9 → 0.2, 喀痰 PM (+) → (-)へと改善した。投与開始から 3日目に胸部 X線像が一時増悪したが、終了時には陰影の消失を認め有効と判定した。臨床検査値の異常変動として、投与後に好中球の減少、リンパ球、GOT、GPTの軽度上昇を認めた。

症例 6: 肺膿瘍 44歳 男性

平成 3年 5月、胸部 X線所見より肺膿瘍が疑われ、CLDM, LMOXの投与により軽快した。経過観察中の平成 3年 11月に肺膿瘍再発したため本剤 600mg × 2/日を投与した。喀痰中より MRSAの検出された症例で、本剤を 6日間投与したが症状改善しないため無効と判定した。MRSAの消長については、投与後の細菌検査未実施のため不明とした。

症例 7: 肺膿瘍 56歳 男性

平成 4年 4月頃より黒褐色痰の出現があり、同年 6月当院を受診、肺膿瘍の診断にて入院となる。600mg × 2/日、4日間本剤を投与したが、症状、検査所見改善せず無効であった。喀痰中から *S. pneumoniae*が検出されていたが、投与後の細菌検査実施前に他剤へ変更したた

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	Age Sex		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	83 M	B	465	15.1	12200	18.0	47	20	—	20	0.9	35.1	—
		A	378	11.6	5500	55.5	25	20	74	15	0.7	0.2	—
2	66 F	B	419	12.5	9000	17.9	45	29	58	11	0.9	17.1	42
		A	416	12.3	6200	32.9	27	43	53	12	0.8	0.3	48
3	78 F	B	375	11.0	7400	27.5	22	6	96	11	0.8	11.5	86
		A	424	12.3	7200	46.9	16	15	125	16	0.8	2.4	69
4	72 M	B	463	14.9	4100	13.1	24	13	60	14	1.2	6.1	11
		A	457	14.7	4300	21.0	13	14	51	11	0.8	0.9	5
5	64 M	B	370	11.3	6600	23.3	20	12	85	14	0.8	12.9	98
		A	372	11.4	4900	25.9	67	46	73	11	0.6	0.2	52
6	44 M	B	428	13.7	10300	31.8	17	14	96	13	0.8	1.9	33
		A	443	13.8	11200	30.3	19	12	93	13	0.8	6.3	41
7	56 M	B	430	14.3	13500	35.3	81	98	—	36	0.8	21.6	103
		A	—	—	10600	—	138	206	325	13	0.9	22.7	59
8	75 F	B	390	11.2	6500	41.9	96	81	111	17	1.0	3.0	118
		A	419	11.8	4500	24.8	94	35	73	10	0.9	1.2	91
9	55 M	B	399	12.2	10800	53.5	20	20	118	11	0.9	7.4	90
		A	474	14.5	4800	30.1	33	26	97	10	0.9	0.2	26
10	66 F	B	374	12.1	4200	13.3	19	18	93	17	0.7	0.9	47
		A	403	12.7	4200	13.0	16	8	92	17	0.7	0.1	36

B: before A: after

め細菌学的効果を不明とした。

症例 8: 膿胸 75 歳 女性

平成 3 年 11 月肋骨骨折による呼吸困難のため来院、精密検査・治療の目的で入院、膿胸と診断する。AMK 200mg/日、5 日間の投与にも症状改善せず、BIPM 600mg  $\times$  2/日、15 日間投与した。CRP の低下及び微熱の消失を認め、有効と判定した。臨床検査値の異常変動として、投与後に尿蛋白の陽性化を認めた。

症例 9: 膿胸 55 歳 女性

平成 4 年 7 月半ばより右胸部痛、発熱が持続するため当科を受診、膿胸を疑い入院となった。投与前 WBC 10800、ESR 90、CRP 7.4。本剤 600mg  $\times$  2/日投与で 5 日目には WBC 4100、ESR 78、CRP 1.3、12 日目には WBC 4000、ESR 26、CRP 0.2 といずれも正常化した。検査値および胸部 X 線の改善より著効と判定した。

症例 10: 慢性気管支炎感染増悪 66 歳 女性

平成 3 年 12 月慢性気管支炎に伴う慢性呼吸不全のた

め入院、淡黄色痰、37℃ 台の発熱が続いていた喀痰中より *P. aeruginosa* が検出されており本剤の投与を開始した。300mg  $\times$  2/日、8 日間の投与により、CRP 0.9  $\rightarrow$  0.1、ESR 47  $\rightarrow$  36 とやや改善したが、発熱および喀痰量の上昇を認めたため投与を中止、臨床効果をやや有効とした。喀痰中の *P. aeruginosa* は消失していた。

BIPM は新規に合成されたカルバペネム系抗生物質で、既存の同系薬剤とは異なり 4 位にメチル基を導入することで、腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対する安定性を増強させている<sup>1)</sup>。健常人を対象とした臨床第 I 相試験の成績においても、本剤の良好な血中及び尿中移行性は報告されており<sup>2)</sup>、従来カルバペネム系抗生物質の問題点であった DHP-I による生体内代謝を受けにくい薬剤であると思われる。

また BIPM の示す抗菌力<sup>3)</sup> は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌までに幅広くかつ強力で、特に治療上除菌が困難であった *P. aeruginosa* に対して強い抗菌

力を示す薬剤として有用性が期待された。

今回我々は BIPM を呼吸器感染症 10 例に投与し、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、70.0% の有効率を得た。細菌学的効果は全例の投与前細菌検査を実施したが、起炎菌が分離されたのは 3 症例 3 株で、このうち消長が確認されたのは 1 例 1 株であった。この症例は 8 日間の投与にて、治療効果がやや乏しかったものの、ムコイド型 *P. aeruginosa* は投与後に除菌された。

副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の異常変動は好酸球増多 1 例、好中球減少・リンパ球増多・GOT・GPT 上昇 1 例、尿蛋白陽性化 1 例および白血球数減少 1 例の計 4 例とやや高頻度に認められたが、いずれも軽度な変動であり、薬剤中止後には正常化した (Table 2)。

以上の成績から、BIPM は呼吸器感染症に対して有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) Hidaka M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *Antimicrob Agent Chemother.* 30: 129~134, 1992
- 2) Nakashima M, Uematsu T and Ueno K: Pharmacokinetics and safety of L-627, a new parenteral carbapenem, in healthy volunteers. 32th Interscience Conference on Antimicrob Agent Chemother (Abstract)
- 3) Ubukata K, Hidaka 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

## Clinical study of biapenem in respiratory infectious diseases

Noriko Tanabe, Hitoshi Okazaki, Hitoshi Arioka, Futoshi Kodajima,  
Motonori Hukakusa, Junzaburo Kabe and Koichiro Kudo

Division of Respiratory Diseases, The National Medical Center Hospital  
1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Carbapenem antibiotic, biapenem (BIPM) was administered to 10 patients with respiratory infections (pneumonia in 4 cases, lung abscess in 2 cases, pyothorax in 2 cases, acute bronchitis in a case, chronic bronchitis in a case) by intravenous drip infusion for 3.5~16 days at a dose of 0.6 or 1.2g per day.

Clinical efficacy was excellent in 1, good in 6, fair in 1, poor in 2 cases, an overall clinical efficacy rate was 70%.

No serious adverse reaction was observed, though 4 patients showed abnormal laboratory findings during the treatment: eosinophilia in a case, neutropenia, lymphocytosis, elevation of GOT and GPT in a case, elevation of urinary protein in a case, and leukopenia in a case.

So, this new drug was thought as useful for the treatment of respiratory bacterial infections.