

呼吸器感染症における新カルバペネム薬 biapenem の臨床的有用性に関する研究

六戸春美・赤川志のぶ・倉島篤行・渡辺 尚・山領 豪・高野智子

国立療養所東京病院呼吸器科*

新しい注射用カルバペネム薬 biapenem(BIPM)について、呼吸器感染症に対する臨床的有用性を検討した。呼吸器感染症 20 例に対する臨床効果は著効 7 例、有効 12 例、やや有効 1 例であり、有効率は 95.0% であった。細菌学的効果で起炎菌の消失率は 88.2% (15 株/17 株)であった。副作用は発疹 1 例、発熱 1 例が認められたがいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は、好酸球増多・LDH 上昇 1 例、好酸球増多 1 例、GOT および GPT の上昇 1 例の合計 3 例に認められた。

Key words : カルバペネム薬, Biapenem, *Pseudomonas aeruginosa*, びまん性汎細気管支炎, 難治性呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新しいカルバペネム薬であり、カルバペネム骨格の 4 位に methyl 基、3 位に pyrazolotriazolium 基を有し、腎デヒドロペプチダーゼ-I に極めて安定で、臨床応用に際し本酵素の阻害剤の併用を必要とせず^{1,2)}、毒性は全般的に他のカルバペネム薬と同等かやや軽度と考えられ、特に中枢神経に対する作用は殆ど認められていない³⁾。

本剤は各種細菌が産生する大部分のβ-ラクタマーゼに極めて安定で、呼吸器 5 大起炎菌⁴⁾を始めとする呼吸器病原菌に対して優れた抗菌力を示す⁵⁻⁷⁾。

今回、私共は、呼吸器感染症に対する本剤の臨床的有用性について検討したので報告する。

呼吸器感染症 21 例に対して、患者本人より治験参加の同意を得て、BIPM を 1 回 300mg の 1 日 2 回の点滴静注投与を原則としたが、*Pseudomonas aeruginosa* 感染症に対しては 1 回量を増量し、1 回 450mg または 600mg の 1 日 2 回の点滴静注投与も行った。BIPM の投与前、投与中、投与後に可能な限り喀痰定量培養を行い、起炎菌の決定およびその消長を調べ、自・他覚所見や臨床検査所見に基づき、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階で判定した。臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、尿検査などを実施し、副作用の有無を検討した。なお、投与終了後に器質性肺炎と判明した 1 例は安全性のみを評価した。

本剤の臨床的有用性を検討した 21 例の診断、起炎菌、投与量・期間、臨床効果、副作用をまとめて Table 1 に示す。疾患別臨床効果、細菌学的効果を Table 2, 3

に示す。臨床効果判定を行わなかった Case No. 21 を除いて、20 例に対する本剤の臨床効果は、著効 7 例、有効 12 例、やや有効 1 例であり、有効以上の有効率は 95.0% であった。起炎菌の菌株毎の消失率は、88.2% (15/17) であった。複数菌感染例は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) + *Klebsiella oxytoca* の 1 例で、起炎菌はともに消失し有効であった。本剤投与中及び投与後に Table 3 に示す 6 株が新たに出現したが、いずれの患者でも菌交代現象にとどまり、菌交代症に至った症例はなかった。本剤の呼吸器病原菌に対する広範囲で高い *in vitro* 抗菌力を反映する優れた細菌学的効果を示した。21 例中 2 例に副作用が認められた。各々 1 例に発疹または発熱が認められた。いずれも投与終了後速やかに副作用の症状は改善した。本剤投与前後における臨床検査値の異常変動は、好酸球増多・LDH 上昇が 1 例、好酸球増多が 1 例、GOT および GPT の上昇が 1 例であった。

今回の臨床的有用性の検討対象とした症例は、びまん性汎細気管支炎 (DPB) の 5 例を始め、難治性の呼吸器感染症が多く含まれていたことを考慮すると、95.0% という高い有効率は本剤の呼吸器感染症における高い有効性を明確に示すものである。しかしながら、難治性呼吸器感染症の最重要起炎菌である *P. aeruginosa* は、1 回投与量を 450mg または 600mg と増量した症例を含めても、6 株中 4 株において消失が認められ、他のβ-ラクタム薬よりは高い消失率が示唆されるが、依然として、問題は解決されたわけではない。今後の抗緑膿菌性β-ラクタム薬の開発を期待したい。imipenem/cilastatin で認められた痙攣を始めとする中枢神経系の副作用につい

Table 1-1. Summary of clinical profile, causative organisms and results of treatment with biapenem

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis		Causative organism (MIC)	Administration of biapenem			Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying Disease			Daily dosage	Duration (days)	Total dose(g)		
1	N.T. 79, M 41.0kg	Chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i> 10 ⁹ /ml ↓ normal flora	300mg×2	8	4.2	Excellent	None
		Chronic emphysema Gastric cancer							
2	O.Y. 63, M 39.0kg	Chronic bronchitis		<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ /ml (0.20) ↓ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁸ /ml (1.56)	300mg×2	7	3.9	Good	Eruption
		Chronic emphysema							
3	S.K. 78, F 50.0kg	Chronic bronchitis		<i>H. parainfluenzae</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml (1.56)	300mg×2	14	7.8	Excellent	None
		Brochial asthma							
4	K.K. 69, F 30.0kg	Chronic bronchitis		normal flora ↓ normal flora	300mg×2	15	8.4	Good	None
		None							
5	K.T. 59, M 62.0kg	Chronic bronchitis		normal flora ↓ normal flora	300mg×2	7	3.6	Good	None
		Pneumoconiosis							
6	H.S. 56, M unknown	DPB		<i>E. cloacae</i> (+) ↓ <i>X. maltophilia</i> (##)	300mg×2	14	8.1	Fair	Fever Eosinophilia (4%→15%→11%) LDH (374→528)
		None							
7	O.H. 55, M 60.0kg	DPB		<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml ↓ normal flora	300mg×2	7	3.9	Good	None
		None							
8	A.H. 45, M 60.5kg	DPB		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml (0.39) ↓ <i>P. pseudoalcaligenes</i> 10 ⁸ /ml	300mg×2	13	7.8	Good	None
		None							
9	Y.R. 72, M 69.0kg	DPB		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-)	300mg×2	5	2.4	Good	None
		DM							
10	N.K. 49, M unknown	DPB		<i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁷ /ml ↓ normal flora	600mg×2	10	11.4	Excellent	Eosinophilia (1%→10%)
		None							
11	H.M. 47, M 53.0kg	Bronchiectasis		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁹ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	450mg×2	8	7.2	Excellent	None
		None							
12	S. Y. 58, M 57.5kg	Bronchiectasis		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml ↓ MRSA (+)	600mg×2	14	16.8	Good	None
		None							
13	H. M. 47, M 53.0kg	Bronchiectasis		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	450mg×2	12	10.35	Good	None
		None							
14	H. Y. 46, M unknown	Bronchiectasis		<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. putida</i> (##)	600mg×2	10	11.4	Excellent	GOT (25→56→44) GPT (19→78→74)
		Diabetes mellitus							
15	R. K. 61, F unknown	Pneumonia		normal flora ↓ normal flora	300mg×2	11	6.0	Good	None
		None							
16	A. M. 23, M 51.5kg	Pneumonia		<i>H. parainfluenzae</i> 10 ⁷ /ml ↓ normal flora	300mg×2	8	4.5	Good	None
		None							
17	N. K. 42, M 64.0kg	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-)	300mg×2	11	6.6	Excellent	None
		None							
18	I. Y. 80, M 51.0kg	Pneumonia		normal flora ↓ normal flora	300mg×2	13	7.5	Good	None
		Lung cyst							

Table 1-2. Summary of clinical profile, causative organisms and results of treatment with biapenem

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Causative organism (MIC)	Administration of biapenem			Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying Disease		Daily dosage	Duration (days)	Total dose(g)		
19	H. K. 73, M 68.0kg	Pneumonia	<i>K. oxytoca</i> 10 ⁶ /ml (0.05) MRSA 10 ⁷ /ml ↓ normal flora	300mg×2	7	4.2	Good	None
		Bronchiectasis Chronic paranasal sinusitis						
20	K. S. 62, M 43.5kg	Pneumonia	<i>H. influenzae</i> (##)(1.56) ↓ normal flora	300mg×2	15	8.7	Excellent	None
		Secondary disease of pulmonary tuberculosis						
21	Y. H. 82, M 40.0kg	Organized pneumonia	normal flora ↓ normal flora	300mg×2	11	6.6	—	None
		Cerebral infarction Heart failure						

Table 2. Clinical effects of biapenem

Diagnosis	Clinical effect					Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Chronic bronchitis	2	3				5/5
DPB	1	3	1			4/5
Bronchiectasis	2	2				4/4
Pneumonia	2	4				6/6
Total	7	12	1	0	0	19/20(95.0)

Table 3. Bacteriological effects of biapenem

Organism	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected	
MRSA	1			1	1/1
<i>S. pneumoniae</i>	2				2/2
<i>B. catarrhalis</i>	1				1/1
<i>K. oxytoca</i>	1				1/1
<i>H. influenzae</i>	2				2/2
<i>H. parainfluenzae</i>	2				2/2
<i>E. cloacae</i>	1				1/1
<i>E. aerogenes</i>				1	—
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	1	1	4/6
<i>Pseudomonas</i> sp.	1			2	1/1
<i>X. maltophilia</i>				1	—
Total	15	1	1	6	15/17(88.2)

ては、現時点で報告例がなく、他の副作用ならびに臨床検査値の異常変動は他のカルバペネム薬と少なくとも同等であり、安全性は高いと考えられる⁸⁾。

他のβ-ラクタム薬と比較してみると、本剤は呼吸器5大起炎菌に対する *in vitro* 抗菌力に見合った優れた臨床効果が示唆され、その他の呼吸器病原菌にも効果が期待できるので、難治性感染症を含めた呼吸器感染症全般にわたり第一選択薬のひとつとなり得るβ-ラクタム薬であると結論される。

文 献

- 1) 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(2), 481~483, 1992
- 2) Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex, *J Antimicrob Chemother*: 30, 129~134, 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-Dehydro-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) 宍戸春美, 芳賀敏彦, 町田和子: 慢性呼吸器不全における感染症対策. *Parma Medica* 7: 79~87, 1989
- 5) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nisiki 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(6), 994~1000, 1990
- 6) Harold C. Neu, Jian-Wei Gu, Wei Fang and Nai-Xun Chin: *In Vitro* Activity and β-Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother*: 36(7), 1418~1423, 1992
- 7) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In Vitro* Antibacterial Activity and β-Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*: 9, 625~629, 1990
- 8) 那須 勝: 新薬シンポジウム, L-627, IV, 臨床4, 副作用. 第41回日本化学療法学会西日本支部総会(演), 神戸, 1993

Clinical study of a new carbapenem antibiotic biapenem in respiratory tract infections

Harumi Shishido, Shinobu Akagawa, Atsuyuki Kurashima, Hisashi Watanabe,
Takeshi Yamaryo and Tomoko Takano

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204, Japan

The clinical response to biapenem (BIPM) was evaluated in 20 cases of respiratory tract infections.

- (1) The overall efficacy rate was 95.0%. (excellent in 7, good in 12 and fair in 1)
- (2) The bacteriological eradication rate was 88.2%.
- (3) Side effects, eruption and fever were observed in each one case, respectively. Laboratory tests revealed eosinophilia and elevation of LDH in 1, eosinophilia in 1 and elevation of GOT and GPT in 1.

Based on the above results, we consider BIPM to be a useful drug for respiratory tract infections.