

Biapenem の内科領域感染症に対する臨床的検討

池田大忠・佐藤雅訓・金子 保・本村茂樹・大久保隆男
横浜市立大学医学部内科学第一*

注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)を内科領域感染症 12例に投与し、その有効性、安全性について検討した。

1. 臨床効果は、著効2例、有効9例、やや有効1例で有効率91.7%であった。
2. 細菌学的には、9例に10株の菌が分離され、5株が消失、1株が菌交代、4株が不変であった。
3. 副作用の出現は認められなかった。
4. 臨床検査値では、アミラーゼ上昇が1例認められたが、投与終了日の翌日にはほぼ正常値に復した。

Key words: Biapenem, 内科, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は、 β -ラクタム母核の4位にメチル基を有し、3位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を持つ新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。4位にメチル基を配することにより腎のデヒドロペプチダーゼⅠに対する安定性¹⁾を、3位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を配して、緑膿菌に対する強い抗菌活性、化学的安定性、溶解性の向上と腎毒性、中枢作用の低減をはかっている²⁾。これらの化学構造上の特徴を有する本剤は、グラム陽性、陰性菌、嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトルと殺菌的な抗菌活性を示す優れた抗菌剤である³⁾。

今回、私共は本剤を内科領域感染症に投与しその臨床効果、安全性について検討したので報告する。対象症例は、1991年12月から1992年12月までの間に当科に入院し治験参加の同意を得られた内科領域感染症患者12名である。男性11名、女性1名の計12名で、年齢は36~79歳(平均62.3歳)に分布し、63~79歳が7名と高齢者が多かった。疾患の内訳は、肺炎6例、気管支拡張症4例、慢性気管支炎1例、尿路感染症1例であった。

投与方法は、1回量0.3g(力価)を生理食塩水に溶解し、1日2回(朝、夕)30~60分かけて点滴静注した。投与期間は4日~21日で、総投与量は2.4~12.6g(力価)であった。本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、解熱剤、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤などとの併用は行わなかった。

臨床効果の判定は、臨床症状、末梢白血球数、血液像、CRP、血沈、胸部X線所見、菌の消長、咳嗽回数、喀痰量、喀痰の性状、呼吸困難、胸痛、胸部う音、脱

水症状などにより、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で行い、本剤の対象外疾患であることが判明した場合は判定不能(Unknown)とした。

細菌学的効果は、起炎菌と確定した検出菌の消長に基づいて消失(Eradicated)、減少(Decreased)、不変(No change)、菌交代(Replaced)、不明(Unknown)と判定した。本剤による副作用は投与前後の身体所見の自覚症状の変化により、臨床検査値異常は末梢血、尿、血液生化学等の検査所見により判定した。

各症例に対するBIPMの投与成績の一覧をTable 1に示す。対象症例の年齢、性、診断名、基礎疾患、投与量、検出菌の推移(喀痰、尿)、臨床効果、細菌学的効果、有用性および副作用について一括表示している。臨床効果は、著効2例、有効9例、やや有効1例で判定不能例はなかった。これらの成績をまとめると、対象症例12例中11例が著効または有効であり、有効率91.7%はかなり良好な成績といえる。効果判定の対象となった症例中、基礎疾患は6例に認められたが、1例は著効、5例は有効で基礎疾患のない症例と比較したときに通常みられる有効率の低下は認められず、少数例の集計ではあるが、本剤の抗菌力の強さを示唆しているものと考えられた。認められた基礎疾患は、急性白血病1(臨床効果は有効)、骨髄異形成症候群1(有効)、陈旧性肺結核と慢性呼吸不全合併例1(有効)、肝不全1(有効)、気管支拡張症1(有効)、肺癌1(有効)であった。投与量は、全例とも1回0.3g(力価)1日2回で12例中11例が有効であることから、大部分の呼吸器感染症は1回0.3g(力

Table 1. Clinical trial of biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease or Complication)	Daily dose (g×times) Duration(days)	Isolated organism	Effect		Overall utility	Side-effects or abnormal laboratory findings
					Clinical	Bacteriological		
1	55 M	Pneumonia	0.3 × 2 14	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Good	Replaced	Good	None
2	79 M	Pneumonia	0.3 × 2 14	N.F.	Excellent	Unknown	Excellent	None
3	50 F	Bronchiectasis (ALL*)	0.3 × 2 4	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	Good	None
4	76 F	Bronchiectasis	0.3 × 2 10	<i>P. aeruginosa</i>	Good	No change	Good	None
5	63 M	Bronchiectasis	0.3 × 2 14	N.F.	Good	Unknown	Good	amylase↑
6	74 M	Bronchiectasis	0.3 × 2 14	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	No change	Fair	None
7	60 M	UTI. Epididymitis (MDS*2)	0.3 × 2 12	<i>P. aeruginosa</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None
8	36 M	Pneumonia (Liver dysfunction)	0.3 × 1 1 0.3 × 2 13	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None
9	50 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	0.3 × 2 12	<i>S. marcescens</i>	Good	Eradicated	Good	None
10	64 M	Pneumonia (Old TB, CRF*3)	0.3 × 1 1 0.3 × 2 13	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	Good	None
11	74 M	Chronic bronchitis	0.3 × 2 14	<i>E. faecalis</i> <i>A. xylosoxydans</i>	Good	No change	Good	None
12	68 M	Pneumonia (Lung cancer)	0.3 × 2 21	N.F.	Good	Unknown	Good	None

* 1: Acute lymphoblastic leukemia

* 2: Myelodysplastic syndromes

* 3: Old tuberculosis, Chronic respiratory failure

N.F.: normal flora

価)1日2回の投与で治療し得ると考えられる。検出菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 4例、*Klebsiella pneumoniae* 2例、*Haemophilus parainfluenzae* 1例、*Serratia marcescens* 1例、*Enterococcus faecalis*、*Alcaligenes xylosoxydans*の複数菌1例であった。本剤投与によって、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*は消失、*P. aeruginosa*は2例消失、2例不変、*H. parainfluenzae*は*Klebsiella oxytoca*、*Enterococcus avium*へ菌交代した。これらの分離菌に対する本剤のMIC測定値は、*P. aeruginosa*の場合、3例で測定され、消失2例は、各々0.39 μg/ml、6.25 μg/ml、存続した1例は、0.39 μg/mlであった。後者の症例は、40年に及ぶ気管支拡張症の病歴のあるやや有効例であり、病巣への本剤移行等MIC値以外の要因により十分な効果が発揮されなかったものと考えられる。副作用は、認められな

かった。臨床検査値一覧表をTable 2.に示す。臨床検査値異常では、アミラーゼ上昇が1例(症例番号5)発現(投与前75mU/ml、投与9日目86mU/ml、12日目177mU/ml、投与終了翌日134mU/ml)したが、投与終了翌日には、正常値(38~128mU/ml)近くに復しており、重大な意味を持つものではないと思われるが、12日目177mU/mlの上昇を本剤と関係なしとは言いつれない。急性白血病を基礎疾患に持つ症例(症例番号3)の検査値異常は、本剤投与後の白血病治療により正常化し、またその後も寛解、増悪と平行して変動したので急性白血病により生じたものと考えられる。同様に骨髓異形成症候群の場合も投与前より異常な変動が認められており、本剤との関係はないものと考えられる。

BIPMは、既存のカルバペネム系抗生物質と異なり、

Table2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

Case No.		Body temp (°C)	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)	U Protein
1	B	35.9	10,600	457	9.2	85	36	58	198	11	0.8	—
	A	35.9	6,600	471	0.2	8	36	63	185	12	0.8	—
2	B	35.6	14,400	520	12.1	105	32	27	240	14	1.4	+
	A	36.6	5,800	407	0.1	60	17	4	157	12	1.0	—
3	B	38.8	61,100	340	7.4	not done	112	8	223	36	2.7	—
	A	37.4	53,400	278	10.7	not done	178	9	239	28	2.1	+
4	B	36.9	5,500	357	4.7	69	13	13	174	10	0.6	—
	A	35.8	5,100	419	0.2	58	19	10	169	17	0.2	—
5	B	38.0	17,300	468	9.7	34	19	16	198	17	1.0	—
	A	36.4	5,700	463	0.2	5	19	22	157	21	0.8	—
6	B	36.6	12,500	368	1.5	66	13	5	162	16	1.1	—
	A	35.5	10,000	411	3.3	72	12	6	201	18	1.0	—
7	B	36.1	1,300	147	0.7	not done	21	49	197	13	0.7	+
	A	36.4	2,100	175	0.4	not done	37	72	174	27	0.8	+
8	B	38.6	15,200	412	18.1	152	91	100	472	10	0.9	+
	A	36.4	4,800	376	0.1	71	107	146	302	11	0.8	—
9	B	36.9	10,600	569	3.9	not done	14	8	227	21	0.7	—
	A	36.5	6,200	522	0.1	3	12	6	189	19	0.7	—
10	B	37.2	7,700	405	7.2	59	22	14	133	15	0.3	—
	A	36.6	6,000	384	3.6	50	23	11	145	17	0.4	—
11	B	36.8	5,600	315	1.7	not done	26	20	130	11	0.5	—
	A	37.2	6,800	341	1.4	31	33	19	148	17	0.6	—
12	B	38.7	8,800	277	24.9	100	23	25	369	23	1.7	—
	A	36.4	4,700	322	3.9	not done	14	14	357	25	1.4	—

B: before administration
A: after administration

腎のデヒドロペプチダーゼ-Iに安定で阻害剤を必要とせず、単剤で使用可能な新しい薬剤でカルバペネム系抗生物質に新しい展望を開くものといえる。今回、私共は、本剤を内科領域感染症12例に使用し、その臨床効果と安全性につき検討した。優れた臨床効果が得られ、安全性も高く、極めて有用な薬剤であると結論づけられた。

文 献

- 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(7), 481~483(1992)
- Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neuro toxicity of LJC 10,627, a Novel I β Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ - Amino butyric Acid, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* : 37(2), 199~202 (1993)
- Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T: 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)

Clinical study on biapenem

Hirotsada Ikeda, Masamitsu Satoh, Tamotsu Kaneko, Sigeki Motomura and Takao Ohkubo

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine,

3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

We have studied the clinical efficacy and safety of biapenem (BIPM), a newly developed carbapenem antibiotic.

BIPM was administered to 11 patients with respiratory infections and one patient with urinary tract infections by intravenous drip infusion. The clinical efficacy was evaluated to be excellent in 2, good in 9, fair in 1, showing 91.7% of efficacy rate.

Isolated organisms were *Pseudomonas aeruginosa* (4), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Haemophilus parainfluenzae* (1), *Enterococcus faecalis* (1), *Alcaligenes xylosoxydans* (1), *Serratia marcescens* (1).

Of the ten strains, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and two cases of *P. aeruginosa* were eradicated, and the other cases of *P. aeruginosa*, *E. faecalis* and *A. xylosoxydans* persisted. *H. parainfluenzae* was replaced.

Side effects were not observed. In one patient, elevation of an amylase value in laboratory findings was observed.