

## 呼吸器感染症における biapenem の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏・住友みどり・高橋健一・萩原恵里  
 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科\*

Biapenem(BIPM)を呼吸器感染症9例に投与し臨床的検討を行った。臨床効果は有効8例、無効1例で有効率は8/9(88.9%)、分離原因菌4株の細菌学的効果は消失3株、減少1株で消失率は3/4(75.0%)であった。副作用は1例(下痢)に、臨床検査値異常は2例(GOT・GPT・LDHとGOTの軽度・一過性上昇各1例)に認めたが、臨床的に問題となるものではなかった。

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

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗菌薬で、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに極めて安定である<sup>2)</sup>ことから単薬投与が可能であるとともに、IPM/CS、PAPM/BP、MEPMなど既存のカルバペネム系抗菌薬に比べ中枢神経系に対する影響が極めて少なく<sup>2)</sup>、痙攣の発現<sup>8)</sup>は殆どみられないとされている。

本剤は、 $\beta$ -lactamaseに極めて安定で、グラム陽性菌群から緑膿菌を含むグラム陰性菌群及び嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である<sup>3-5)</sup>。動物実験では、マウスの感染治療実験でMICを上回る優れた治療効果が得られており、これは *Pseudomonas aeruginosa* において著明である<sup>6)</sup>。本薬0.3gを1時間点滴静注した時のCmaxは17.3 $\mu$ g/ml、血中半減期は約1時間で、約60%が尿中へ排泄される<sup>7)</sup>。

今回、我々は呼吸器感染症に対して本薬の投与を行い、その臨床的有用性について検討したので報告する。

対象は平成3年9月から平成4年2月の6か月間に当科に入院し、本治療に同意の得られた9例の呼吸器感染症患者であった(Table 1)。

疾患の内訳は慢性気管支炎3例、気管支拡張症3例、肺線維症+感染1例、び慢性汎細気管支炎1例、肺炎1例であった。患者背景では、年齢は42~75歳(平均65.3歳、60歳以上7例)、男女比8:1、基礎疾患は肺線維症・器質化肺炎各1例、合併症は慢性呼吸不全2例、続発性肺線維症・胃潰瘍・糖尿病・巨赤芽球性貧血各1例であった。本薬の1日投与量は0.3g分2(1例)と0.6g分2(8例)の点滴静注で、投与日数は7~15日(平均11.7日)であった。

臨床効果の判定は、臨床症状および検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(Excellent)、速やかではないが確実に

改善を認めたものを「有効」(Good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair)、全く改善を認めないものを「無効」(Poor)と判定した。細菌学的効果の判定は、本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基に「消失」(Eradicated)、「減少」(Decreased)、「菌交代」(Replaced)、「不変」(Unchanged)と判定した。副作用および臨床検査値異常の有無は、自覚的症狀ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

症例の一覧をTable 1に示した。9例全体の臨床効果は有効8例、無効1例で有効率8/9(88.9%)と高い有効性が認められた。疾患別にみると、慢性気管支炎(3例)、気管支拡張症(3例)、び慢性汎細気管支炎(1例)と肺炎(1例)は全例有効であり、肺線維症+感染の症例が無効であった(Table 2)。

細菌学的には、9例中4例より4株の原因菌を分離・同定し、その内訳は *P. aeruginosa* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 1株であった。本薬投与による細菌学的効果は減少にとどまった *P. aeruginosa* 1株を除いて3株が消失し、消失率は3/4(75.0%)であった(Table 3)。

副作用は軽度の下痢を1例に認めた(発現率11.1%)。これは本薬投与2日目に数回の下痢が発現したため、輸液量を100mlから500mlに増量し、ロペラミドと乳酸桿菌製剤を経口投与して、本薬を中止することなく軽快した。臨床検査値異常は2例に認めた(発現率22.2%)。その内訳はGOTとGOT・GPT・LDHの軽度・一過性上昇各1例であり、臨床的に問題となるものではなかった。

本薬は冒頭で述べたごとく、超広域抗菌スペクトルで、強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。In vivoでも、マウスの感染治療実験で *in vitro* の抗菌力を上回る治療効果が特に緑膿菌で顕著にみられている。本薬投与後の血中濃度は用量依存性であり、体液中移行性は喀痰で血漿中濃度の5~10%、臓器移行性は肺で血

Table 1. Summary of patients with respiratory tract infections treated with biapenem

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease	Complication	Treatment			Causative organism	Effect		Side effect
							Daily dose (g X times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	62	M	Pulmonary fibrosis + infection	Moderate	Pulmonary fibrosis	(-)	0.3 × 2	11	6.6	( NF ) ↓ NF	Poor	Unknown	(-)
2	72	F	Bronchiectasis	Severe	(-)	CRF PF SU	0.3 × 2	14	8.1	<i>P. aeruginosa</i> # ↓ ±	Good	Decreased	(-)
3	70	M	Chronic bronchitis	Mild	(-)	(-)	0.15 × 2	12	3.6	<i>S.pneumoniae</i> # ↓ -	Good	Eradicated	(-)
4	59	M	Chronic bronchitis	Mild	(-)	DM	0.3 × 2	14	9.1	<i>P. aeruginosa</i> + ↓ -	Good	Eradicated	(-)
5	73	M	Bronchiectasis	Moderate	(-)	Anemia	0.3 × 2	15	8.4	( NF ) ↓ NF	Good	Unknown	Diarrhea
6	69	M	Bronchiectasis	Moderate	(-)	(-)	0.3 × 2	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> # ↓ -	Good	Eradicated	(-)
7	66	M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	(-)	0.3 × 2	11	6.3	ND ↓ ( NF )	Good	Unknown	GOT↑
8	42	M	Diffuse panbronchiolitis	Moderate	(-)	(-)	0.3 × 2	7	4.2	( NF ) ↓ NF	Good	Unknown	GOT↑ GPT↑ LDH↑
9	75	M	Pneumonia	Moderate	Organizing pneumonia	(-)	0.3 × 2	14	8.1	( NF ) ↓ NF	Good	Unknown	(-)

NF:normal flora CRF:chronic respiratory failure PF:pulmonary fibrosis SU:stomach ulcer  
ND:not done by no expectoration

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis		Clinical efficacy				Total	Efficacy rate	
		Ex.	Good	Fair	Poor		Excellent + Good	
Chronic airway infection	Chronic bronchitis		3			3	8	7/8 (87.5%)
	Bronchiectasis		3			3		
	Diffuse panbronchiolitis		1			1		
	Pulmonary fibrosis + infection				1	1		
Pneumonia			1			1		1/1
Total			8		1	9		8/9 (88.9%)

Table 3. Bacteriological response

Organisms		No. of strain	Eradicated	Decreased	Eradication rate
Cocci	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
Bacilli	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	2/3
Total		4	3	1	3/4

漿中濃度の約10%と気道・肺への移行も比較的良好であることから<sup>1)</sup>、緑膿菌による慢性気道感染症例の多い当施設では使い易い抗菌薬と考えられ、これが実際の臨床の場でどのように反映されるか興味を持たれた。

今回、我々は既述の如く9例の呼吸器感染症に本薬を投与したが、このうち慢性気道感染症は8例(8/9=88.9%)、うち緑膿菌感染は3例(3/9=33.3%)を占めた。固より慢性気道感染は気道の解剖学的変化を基盤として感染が持続的に反復し、この修復による線維化の進展により全身投与では十分な抗菌薬病巣濃度が得られ難い疾患背景を有し、陳旧化に伴って緑膿菌感染へと進展して難治となる。全9症例の本治療成績は、既述の如く有効率8/9(88.9%)・菌消失率3/4(75.0%)で、うち緑膿菌感染のそれは3/3(100%)・2/3(66.7%)と何れも良好な成績であった。これを第41回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおける集計成績の有効率〔全呼吸器感染 89.5%(434/485)、慢性気道感染 91.1%(123/135)、緑膿菌感染(呼吸器外の内科領域も含む) 84.3%(43/51)〕と菌消失率(全内科領域)〔全菌種 85.0%(210/247)、緑膿菌 63.3%(31/49)〕と比較すると数値的には両群夫々に優劣のところがあつた。勿論、両群は症例数や背景が異なるため単純な比較はできないが、何れにせよ、両群共に良好な成績であることは間違いなく、これは、本剤の優れた抗菌力が *in vivo* に反映された結果と考えられる。

原因菌の特定された4例を個別にみても、症例No.4, 6の緑膿菌感染2例と症例No.3の肺炎球菌感染例の計3例は何れも有効(臨床効果)・消失(細菌学的効果)と良好な結果をおさめており、正に本薬の *in vitro* の実力がストレートに *in vivo* に反映されている。残る1例の症例No.2の成績は臨床効果は有効であったが、細菌学的効果は減少にとどまった。本気管支拡張症例の気道既存構造の器質的変化は高度・広範で、慢性呼吸不全に進展し、かかる解剖学的変化のため抗菌薬の有効病巣濃度が得られ難く、除菌までに至らずに減少にとどまったと考えられる。しかし、本剤の動脈血 PO<sub>2</sub> [本治療直前(O<sub>2</sub> 1.5ℓ経鼻吸入下)52.4 torr → 本治療終了後(room air)48.1 torr] が示す如く、かかる難治の背景における緑

膿菌感染に対する単薬の臨床成績としては著者は良好と評価したい。

原因の特定できなかった症例は5例あり、このうち本治療が奏功した4例についてみるに、先ず症例No.5, 7, 8の慢性気道感染3例では主病変は限局性で、陳旧例はなく、本治療時のPO<sub>2</sub>も何れも正常域であった。かかる背景よりみれば緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌が原因菌となる可能性は極めて小さいと考えられる。残る1例(症例No.9)は右上葉に限局した器質性肺炎を基盤として発症した肺炎であり、これも非発酵菌による可能性は考え難い。原因菌不明下では明言はできないが、“原因菌不明例は球菌か嫌気性菌の可能性が高い”に従えば、本薬はこれら両菌に良好な抗菌力を有しているの、これら4例の有効なる臨床効果は本剤の両菌に対する良好な抗菌力の *in vivo* への反映と理解しうる。原因菌が特定できなかった残る1例は本治療が奏功しなかった唯一の症例である。本例の胸部画像は全肺野で蜂窩肺を呈し、慢性呼吸不全に進展してO<sub>2</sub>吸入を要している。従って、抗菌薬の全身投与では有効病巣濃度は得られ難く、単薬による全身的治療では極めて不利な、かかる背景からすれば治療薬の評価には適切な症例選択ではなかったと考えられ、本薬の評価には酷であったと言わざるを得ない。

副作用は1例に、臨床検査値異常は2例に認められたが、本剤に特有なものではなく、他のβ-lactam剤でも通常みられるものであり、臨床的には特に問題となるものはなかった。

以上より、本薬は、緑膿菌感染を含む、中等症以上の呼吸器感染症に対し、広く有用性が期待できる抗菌薬となろう。

## 文 献

- 1) 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, Nishiki M, Furukawa Y, Nishizawa Y, Saito I and Kuwao I: Renal dehydropeptidase I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 481~483, 1992
- 3) Ubukata K, 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
- 4) Halord CN, Jain-Wei G, Wei F and Nai-Xun C : *In vitro* activity and  $\beta$  - lactamase stability of LJC 10,627 Antibiotic. : *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- 5) Yoshida M and Mitsuhashi M : *In vitro* antibacterial activity and  $\beta$  - lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis* 9 : 625~629, 1990
- 6) Peterson PJ, Jacobs NV and Testa RT, . *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
- 7) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura M and Sasaki T : Phase I study of L- 627, biapenem a new parenteral carbapenem antibiotic. *Intern. Clin. Pharmacol., Therapy and Toxicol* 31 : 70~76, 1993
- 8) 厚生省薬務局 : イミペネム・シラスタチン配合剤 (チェナム) 投与と痙攣, 意識障害。医薬品副作用情報 No.99 : 2~3, 1989

### Clinical study on biapenem in respiratory tract infections

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi, Midori Sumitomo,  
Kenichi Takahashi and Eri Hagiwara

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular  
and Respiratory Diseases Center

6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The clinical efficacy and safety of biapenem (BIPM) were evaluated in 9 patients with respiratory tract infections.

The clinical efficacy was evaluated to be good in 8 patients, poor in 1, showing an 88.9% efficacy rate. Bacteriological efficacy was determined to be eradicated in 3 strains, decreased in 1. Diarrhea occurred in one patient as a side effect. Abnormal laboratory findings (elevation of transaminase, LDH) were observed in 2 patients, however these changes posed no clinical problems.