

呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

佐藤篤彦・千田金吾・田村亨治・菅沼秀基・

吉富 淳・妹川史朗

浜松医科大学第二内科*

岡野博一・北 倫子

榛原総合病院内科

谷口正実

藤枝市立志太総合病院呼吸器科

岡野昌彦

掛川市立総合病院内科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)を呼吸器系感染症患者 19名に投与し、臨床的効果、安全性および有用性について検討した。

内訳は肺炎 8例、気管支肺炎 2例、肺化膿症 1例、その他 8例に本剤 1回 300~600mgを 1日 2回、4~14日間点滴静注した。器質性肺炎または閉塞性細気管支炎と診断された 1例を除き有効性の評価可能症例は 18例であった。結果は著効 5例、有効 11例、やや有効 1例、無効 1例であり、有効率は 88.9%であった。重症度別では、軽症 100%、中等症 100%、重症 60%の有効率であった。細菌学的効果は、起炎菌が同定された 7例より計 6菌種 7株が検出され、消失 5株、存続 1株、不明 1株であった。

副作用は認められず、臨床検査値の異常変動として GOT、GPT の軽度上昇および好酸球の軽度増多が各 2例ずつ認められた。本剤は中等症ないし重症の呼吸器感染症に対しても有用性が高い薬剤と考えられた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 呼吸器感染症

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の β -ラクタム系抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の 4位に methyl 基を、3位に pyrazolotriazolium 基を有し¹⁾、ヒトおよび各種動物のデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に安定で、酵素阻害剤の併用を必要とせず、単剤にて使用可能である²⁾。毒性は全般的に他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられるが、特に中枢神経系に対する作用は動物実験においてほとんど認められていない^{3,4)}。

本剤は各種細菌由来の β -ラクタマーゼに極めて安定で、グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である⁵⁻⁷⁾。特に緑膿菌などブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。

対象は平成 3年 11月から平成 4年 2月までの間に表記 4施設に入院し、試験参加の同意を得た男性 7名、女性 12名、計 19名に使用した。年齢は 23歳から 80歳で、60歳以上の患者が 73.7% (14/19)を占めていた (Table 1,2)。

効果判定症例は 18例で、肺炎 7例、気管支肺炎 2例、肺化膿症 1例、気管支拡張症の感染増悪 4例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪 2例および慢性呼吸器疾患の二次感染 2例であった。

投与開始後、器質性肺炎または閉塞性細気管支炎と判明した 1例 (Case No. 19)の効果判定は不能とした。

重症度別では軽症 1例、中等症 12例および重症 5例であり、中等症および重症の患者が 94.4%を占めていた。

基礎疾患および合併症として、全身性疾患は大腸癌、胃潰瘍、肝硬変および脳梗塞後遺症などであり、呼吸器疾患では陈旧性肺結核、肺線維症、肺気腫などであ

* 〒431-31 浜松市半田町 3600

Table 1. Clinical summary of biapenem therapy

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
		Underlying disease		Dose (g×/day)	Duration (days)	Total dose(g)		Bacteriological	Clinical	
1	59 M	Pneumonia (-)	Moderate	0.3 × 2	12	7.2	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	Eosino ↑
2	79 F	Pneumonia (-)	Moderate	0.3 × 2	14	8.4	not done	Unknown	Excellent	(-)
3	53 F	Pneumonia Bronchial asthma	Moderate	0.3 × 2	9	5.4	<i>Candida</i> ↓ not done	Unknown	Excellent	(-)
4	72 F	Pneumonia Gastric ulcer Dehydration	Moderate	0.3 × 2	13	7.8	<i>E. agglomerans</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)
5	77 F	Pneumonia (-)	Moderate	0.3 × 2	14	8.4	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
6	77 F	Pneumonia (Postoperative) Colorectal cancer	Moderate	0.3 × 2	10	6.0	Normal flora ↓ not done	Unknown	Excellent	(-)
7	47 M	Pneumonia Interstitial pneumonia Liver cirrhosis	Severe	0.3 × 2	5	3.0	Normal flora ↓ not done	Unknown	Poor	(-)
8	79 F	Bronchopneumonia (-)	Moderate	0.3 × 2	8	4.8	Normal flora ↓ not done	Unknown	Excellent	(-)
9	74 M	Bronchopneumonia Pulmonary fibrosis	Moderate	0.3 × 2	11	6.3	<i>X. maltophilia</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	Eosino ↑
10	78 F	Lung abscess Cardiac failure	Severe	0.6 × 2	9	10.8	<i>S. pneumonia</i> ↓ Normal flora	Eradicated	Fair	(-)
11	52 F	Acute exacerbation Bronchiectasis	Severe	0.3 × 2	4	2.4	<i>Haemophilus</i> sp. ↓ not done	Unknown	Good	(-)
12	79 M	Acute exacerbation Bronchiectasis Cerebral infarction	Moderate	0.6 × 2	9	10.2	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	(-)
13	69 M	Acute exacerbation Bronchiectasis Pulmonary emphysema	Severe	0.3 × 2	10	5.7	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Persisted	Good	(-)
14	67 F	Acute exacerbation Bronchiectasis Paranasal sinusitis	Severe	0.6 × 2	12	14.4	not done	Unknown	Good	(-)
15	23 F	Acute exacerbation Diffuse panbronchiolitis Paranasal sinusitis	Moderate	0.6 × 2	11	13.2	Normal flora ↓ <i>Candida</i>	Unknown	Good	(-)
16	72 F	Acute exacerbation Diffuse panbronchiolitis Paranasal sinusitis	Moderate	0.3 × 2	13	7.8	Negative ↓ Negative	Unknown	Good	(-)
17	74 M	Secondary infection Chronic respiratory failure Old pulmonary tuberculosis	Mild	0.3 × 2	5	2.7	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	(-)
18	80 M	Secondary infection Chronic respiratory disease Old pulmonary tuberculosis	Moderate	0.3 × 2	13	7.8	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ Normal flora	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
19	72 F	Pneumonia Hypertension Cerebral arteriosclerosis	Moderate	0.6 × 2	5	5.4	not done	Unknown	Unevaluable	(-)

Table 2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%) Eosino.	Plt. ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (K)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
																Na	K	Cl
1	B	381	10.1	33.0	6900	3	44.3	12	6			200	15	17.6	0.7	135	3.7	101
	A	441	11.9	38.3	6300	10	44.2	18	9		0.5	229	15	14.2	0.6	137	4.3	96
2	B	274	8.3	25.9	13400	0	25.9	28	4	3.6	0.6	390		15.7	0.9	140	4.3	105
	A	308	9.2	30.5	3700	4	34.7	23	14	6.6	0.4	354		22.6	0.9	140	4.6	104
3	B	454	12.2	37.1	10000	0	22.7	16	14	7.5	0.8	330	7	13.0	0.7	139	4.5	104
	A	461	12.1	38.5	4000	7	29.8	14	11	6.7	0.4	294	8	15.2	0.7	143	4.9	105
4	B	474	15.0	44.0	10300	0	13.7	39	21	7.5	1.4	557	28	111.3	2.7	144	4.5	96
	A	315	10.1	31.3	4400	0.9	26.0	17	14	5.9	0.7	315	21	11.6	1.0	142	3.9	103
5	B	397	11.8	37.2	12100	0.4	17.2	42	16	9.2	0.6	359	26	28.2	1.2	134	4.3	94
	A	370	11.3	35.5	8100	2.0	35.0	57	42	10.2	0.6	284	35	20.1	0.8	141	4.6	98
6	B	392	12.7	38.0	7900	0.2	13.1	22	12	5.8	0.8	271	10	20.0	0.9	138	3.1	102
	A	378	12.3	37.7	3800	2.2	23.7	23	16	6.5	0.6	260	9	16.1	0.8	144	4.1	108
7	B	316	11.4	35.5	7200	3	23.1	16	4	7.1	0.6	383	31	9.3	0.7	134	3.2	102
	A	284	10.5	32.2	6000	3	20.8	15	5	6.5	0.5	357	28	10.7	0.7	134	3.6	100
8	B	340	9.5	31.1	9300	0	19.1	22	9	7.9	0.3	358	6	21.6	1.0	136	4.1	105
	A	362	10.1	33.2	2800	2	30.1	23	8	4.9	1.0	624	5	17.5	0.6	140	5.3	111
9	B	500	13.0	44.3	5400	4	24.2	17	11	6.4	0.3	334	21	13.1	0.7	139	4.4	100
	A	469	12.2	42.3	9000	9	22.2	15	14	6.3	0.5	277	25	9.2	0.7	139	4.4	96
10	B	404	11.4	36.0	18000		19.5	23	20	7.2	1.1	423		26	0.8	140	3.2	101
	A	423	12.4	36.6	11900	1	44.0	23	25	9.0	0.7	321	27	23	0.7	137	5.1	95
11	B	448	13.9	41.7	6200	2	25.9	15	7	8.3	0.5	324	16	11.2	0.5	141	4.1	104
	A	454	13.8	42.5	4600	7	25.8									139	4.4	102
12	B	352	10.8	32.9	9200		26.5	15	10	5.8	0.4	180	20	19	0.6	141	4.7	104
	A	346	10.9	32.5	5900	8	34.8	18	10	5.9	0.3	173	16	16	0.7	140	4.2	101
13	B	447	12.1	41.7	14200	0	24.7	18	5	2.9	0.5	447		13.8	0.8	141	4.0	103
	A	402	11.1	37.3	5800	0	26.4	12	10	2.4	0.4	270		12.6	0.9	138	3.9	102
14	B	405	13.2	39.2	24700	0		10	6	5.3	0.9	350	10	13	0.3	135	3.3	97
	A	405	13.4	38.7	4300	0		14	9	4.8	0.7	289		10	0.6	142	3.9	102
15	B	484	14.3	43.7	13500	1	33.6	20	10	7.0	0.4	368	9	12	0.7	142	4.0	103
	A	426	13.3	38.4	4800	2	26.7	38	33	5.4	0.5	296	6	12	0.7	142	4.3	103
16	B	404	12.9	39.9	5800	4	38.9	23	15	9.3	0.4	407	27	8.0	0.5	139	4.0	106
	A	391	12.9	39.1	3900	5	32.3	27	18	9.4	0.3	315	43	8.5	0.6	141	4.2	106
17	B	399	12.6	38.6	5300	0	18.0	23	15	4.8	0.3	283	30	14.9	0.9	142	3.7	97
	A	412	13.1	40.4	4600	5	19.7	15	14	5.0	0.4	249	29	15.2	1.0	141	4.3	96
18	B	412	11.5	35.5	9800	0.3	21.6	29	23	7.7	1.0	332	14	19.7	0.8	138	3.7	100
	A	434	12.4	38.6	7600	3.6	30.6	52	40	9.3	0.5	350	17	21.0	0.8	139	4.4	98
19	B	402	12.2	36.9	9700	1	27.5	24	15	8.2	0.5	495	18	15	0.8	143	4.5	103
	A	393	12.2	35.6	4900	0	22.4	23	13	6.8		432		16	0.6			

B: before A: after

った。基礎疾患または合併症を有する患者は 77.8% (14/18) を占めていた。

試験方法は BIPM を原則として 1 回 300mg を 1 日 2 回朝、夕に 30~60 分間点滴静注し、投与期間は 3~14 日とし、患者の状態により適宜変更した。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状などの自覚症状のほか、胸部 X 線像、血沈、CRP、白血球数、尿所見の検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で評価した。細菌学的効果は起炎菌の消長より消失、減少または部

分消失、菌交代、存続、不明の 5 段階で評価した。安全性については、自覚症状を十分に聴取、観察することに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、腎機能などの諸検査を本剤投与前、投与中、投与後に実施し、異常値がみられた場合は可能なかぎり追跡調査しその推移を検討した。

Table 3 に示したように著効 5 例、有効 11 例、やや有効 1 例で有効率 88.9% であった。疾患別では肺炎 85.7% (6/7)、気管支肺炎 100% (2/2)、気管支拡張症ならびにびまん性汎細気管支炎の急性増悪 100% (6/6)、慢性呼吸器疾患の二次感染 100% (2/2) の有効率であった。

Table 3. Total clinical efficacy of biapenem therapy in respiratory tract infection with various underlying disease

Diagnosis (Underlying diseases)	No. of cases	Total clinical effect				Efficacy rate (%) *
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	7	3	3		1	6/7(85.7)
(Without)		(1)	(2)			
(With respiratory disease)		(1)			(1)	
(With systemic disease)		(1)	(1)			
Bronchopneumonia	2	1	1			2/2
(Without)		(1)				
(With respiratory disease)			(1)			
Lung abscess	1			1		0/1
(With systemic disease)				(1)		
Acute exacerbation (bronchiectasis)	4		4			4/4
(With respiratory disease)			(4)			
Acute exacerbation (DPB)	2		2			2/2
(With respiratory disease)			(2)			
Secondary infection (CRD)	2	1	1			2/2
(With respiratory disease)		(1)	(1)			
Total	18	5	11	1	1	16/18(88.9)

*(Excellent + Good) /No. of cases

DPB : Diffuse panbronchiolitis CRD : Chronic respiratory disease

Table 4. Bacteriological response of isolated organisms to biapenem therapy

Organisms	No. of strains	Bacteriological response			Eradication
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	2	1	1		1/2
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1
<i>Haemophilus sp.</i>	1			1	
<i>E. agglomerans</i>	1	1			1/1
<i>X. maltophilia</i>	1	1			1/1
Total	7	5	1	1	5/6

細菌学的効果は19例中16例で喀痰より菌の検出を実施したが起炎菌を同定し得たのは7例であった。その内訳は *Staphylococcus aureus* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 1株, *Haemophilus parainfluenzae* 1株, *Haemophilus sp.* 1株, *Enterobacter agglomerans* 1株, *Xanthomonas maltophilia* 1株の計6菌種7株であり, *S.aureus* 1株(存続), *Haemophilus sp.* 1株(不明)を除き5株が消失した(Table 4)。

自覚的副作用は認めず, 臨床検査値の異常変動は, GOT, GPTの軽度上昇が2例(Case No.5, 18), 好酸球の軽度増多が2例(Case No.1, 9)に認められた。WBCの減少($9300 \rightarrow 2800/\text{mm}^3$)が1例(Case No.8)に認められたが追跡調査の結果, 投与終了1週間後が $2600/\text{mm}^3$ 2週間後が $2800/\text{mm}^3$ と低く本患者のWBC数は元来 $3000/\text{mm}^3$ 前後と考えられ, 本剤との因果関係は「関係なし」と判定した。Case No.4は肺炎による入院症例で, 高度の

Table 5 Total clinical efficacy of biapenem therapy classified according to severity of disease

Severity	No. of Cases	Total clinical effect				Efficacy rate (%) *
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	1		1			1/1
Moderate	12	5	7			12/12
Severe	5		3	1	1	3/5
Total	18	5	11	1	1	16/18(88.9)

*(Excellent + Good) / No. of cases

脱水と胃潰瘍による下血をともっており、WBCが $474 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 15.0g/dl、Ht 44.0%、BUN 111.3mg/dl、S-Cr 2.7mg/dlであった。本剤投与と同時に合併症の治療を開始し、終了時にはWBC $315 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 10.1g/dl、Ht 31.3%、BUN 11.6mg/dl、S-Cr 1.0mg/dlと改善した (Table 1, 2)。

感染症の薬物療法には、抗菌力および安全性の両面から近年 β -ラクタム剤の使用頻度が高く、その開発は目覚ましいものがある。 β -ラクタム剤のなかでカルバペネム系抗生物質はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し、最も強い抗菌力を有している。しかし、一方で初期のものはDHP-Iによって分解されやすく、DHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤の使用が避けられない。BIPMはDHP-Iに安定なことから、このような必要はなく単剤にて使用可能である。

BIPMは気道感染症から分離されることの多い、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* に対して優れた抗菌力を有し⁵⁻⁷⁾、さらに実験動物での*S. aureus*、*P. aeruginosa*など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^{8,9)}。

これらの成績より、本剤は呼吸器感染症に対する臨床効果が期待され、主として中等症ないし重症の感染症19例に対して使用し、有効性と安全性について検討を加えた。

臨床効果は、全症例で88.9%(16/18)、中等症以上においても88.2%(15/17)の有効率であり、*in vitro*、*in vivo*の試験成績を反映したものであった (Table 5)。無効であったCase No.7は肝硬変を伴い貧血も強く、呼吸不全もみられ全身状態が極めて不良であり、本剤の投与量が1日600mgでは不十分であった可能性もあり、今後は投与量、投与方法についての検討を要するものと考えた。起炎菌が存続したCase No.13の*S. aureus*はIPM耐性菌であっ

た。

以上の成績より本剤は、中等症ないし重症の急性および慢性の呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であることが確認された。

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 Agent 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-[(6)-1-hydroxyethyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 β Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acid_A, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats: *Antimicrob Agent Chemother* 37(2): 199~202, 1993
- 5) 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 Agent Chemother* 34(6): 994~1000, 1990
- 6) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In*

- vitro* activity and β - lactamase stability of LJC 10,627. Antimicrob Agent Chemother 36(7): 1418~1423, 1992
- 7) Yoshida S and Mitsuhashi S: *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
- 8) Petersen P J, Jacobs N V, Weiss W J and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase- I. Antimicrob Agent Chemother 35(1): 203~207, 1991
- 9) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new β - methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

Biapenem in respiratory tract infection

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Ryoji Tamura,

Hideki Suganuma, Atsushi Yoshitomi and Shiro Imokawa

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi 431-31, Japan

Hirokazu Okano, Rinko Kita

Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Masami Taniguchi

Department of Respiratory Diseases, Fujieda City - Shida General Hospital

Akihiko Okano

Department of Internal Medicine, Kakegawa City General Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM) in 18 patients with respiratory tract infection. BIPM was administered to 7 patients with pneumonia, 2 with bronchopneumonia, 1 with lung abscess, 4 with exacerbation (bronchiectasis), 2 with exacerbation (diffuse panbronchiolitis) and 2 with secondary infection. The daily dose was 0.6 ~ 1.2g and duration was 4 ~ 14 days. The following results were obtained.

- 1) The clinical efficacy of BIPM was excellent in 5, good in 11, fair in 1, poor in 1.
- 2) Of 7 strains (6 species) isolated from 7 cases before treatment, 5 strains were eradicated after treatment, but *S. aureus* persisted, and *Haemophilus* sp. was unknown.
- 3) No side effect were observed during treatment in 19 patients. As abnormal laboratory findings, elevation of GOT • GPT and eosinophilia were observed in each two cases.

The above results suggest that BIPM is a valuable and safe agent for treating, respiratory tract infection.