

呼吸器感染症に対する biapenem の使用経験

下方 薫・一山 智・桐岡智二・中尾彰宏
名古屋大学医学部第一内科*

酒井秀造・南 博信・千田一嘉
名古屋第一赤十字病院呼吸器科

西脇敬祐・中西和夫・谷口和人・須田勝久
社会保険中京病院呼吸器科

山本雅史・川端 厚
名古屋掖済会病院内科

斉藤 博・柴垣友久
国立療養所中部病院呼吸器科

高木英志・横山敏之
愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院内科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)を呼吸器感染症を中心とする内科領域感染症 20 例に投与した。投与方法は 1 回 0.15~0.45g 1 日 2 回の点滴静注であった。臨床効果判定可能であった 17 例において著効 3 例, 有効 10 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 有効率は 76.5% であった。全例において副作用は認められなかったが, 肝機能検査値上昇などの臨床検査値異常は 2 例に認められた。

Key words: Biapenem, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で開発されたカルバペネム系の抗生物質である。BIPMはヒト腎デヒドロペプチダーゼ-1(DHP-1)に対して極めて安定であることから, DHP-1 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要としない¹⁾。また, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を持っている。

今回我々は内科領域感染症に対する本剤の臨床効果および安全性について検討したので報告する。

対象患者は平成 3 年 12 月より平成 4 年 8 月までの間に名古屋大学医学部第一内科および関連施設を受診した入院患者で同意の得られた 20 名である。男性 19 名, 女性 1 名, 計 20 名で, 年齢は 27 歳~85 歳(平均 63.5 歳)に分布した。

疾患の内訳は, 肺炎 17 例, 慢性気管支炎 1 例, 肺結核 1 例, BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) 1 例であった。

投与方法は 1 回 0.15~0.45g を 1 日 2 回, 点滴静注した。投与日数は 2 日~17 日(平均 9.9 日)であった。

臨床効果の判定は, 臨床症状, 末梢白血球数, 血液像, 血沈, 胸部 X 線所見などにより, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階で行った。細菌学的効果は菌の消長により, 消失 (Eradicated), 菌交代 (Replaced), 部分消失 (Partially eradicated), 減少 (Decreased), 不変 (Unchanged) と判定した。

各症例に対する BIPM の投与成績の一覧を Table 1 に示す。投与した 20 例のうち, 症例 2 は肺炎との診断にて本剤の投与を開始したが, 後日 BOOP と診断し効果判定から除外した。症例 8 は肺炎との診断にて本剤を投与したが, 投与前後のペア血清における寒冷凝集反応の有意な上昇 (4 倍未満→128 倍) および投与中のマイコプラズマ CF 抗体価の有意な上昇 (640 倍) をみためマイコプラズマ肺炎と診断し, 効果判定から除外した。症例 17 は後日投与開始日の喀痰から結核菌が検出され, 肺

*〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65

Table 1-1. Clinical summary of biapenem treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism before ↓ after	Daily dose (mg)	Duration (days)	Effect		Remarks
		Underlying disease				Bacteriological	Clinical	
1	43 M	Pneumonia	NF	300	7	Unknown	Good	eosino. 4.0 → 8.0 → 10.0 GOT 23 → 66 → 60 GPT 26 → 86 → 111
		Hepatopathy	—					
2	72 M	BOOP	NF	600	6	Unknown	Unevaluable	
		Bronchial asthma	NF					
3	47 F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	600	8	Eradicated	Excellent	
		Bronchial asthma	NF					
4	76 M	Pneumonia	NF	300	8	Unknown	Excellent	
		COPD	NF					
5	65 M	Pneumonia	NF	600	16	Unknown	Good	
		CVD	NF					
6	85 M	Pneumonia	NF	600	15	Unknown	Good	
		Heart failure Chronic pyelonephritis	NF					
7	79 M	Pneumonia	NF	600	14	Unknown	Fair	RBC 386 → 273 → 308 Hb 12.2 → 9.2 → 10.5 Ht 36.7 → 27.9 → 30.3
		Pulmonary emphysema	—					
8	27 M	Pneumonia	—	600	7	Unknown	Unevaluable	Mycoplasma
		—	—					
9	63 M	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	600	8	Eradicated	Good	
		—	—					
10	69 M	Pneumonia	NF	600	5	Unknown	Poor	
		Lung cancer	—					
11	71 M	Pneumonia	NF	600	7	Unknown	Poor	
		Pulmonary emphysema	NF					
12	78 M	Pneumonia	NF	600	13	Unknown	Good	
		Respiratory insufficiency. Hepatopathy	NF					
13	79 M	Chronic bronchitis	<i>M(B). catarrhalis</i>	300	9	Replaced	Fair	
		Pulmonary emphysema Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>					

NF : Normal flora CVD : Cardiovascular disease

COPD : Chronic obstructive pulmonary disease BOOP : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Table 1-2. Clinical summary of biapenem treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism before ↓ after	Daily dose (mg)	Duration (days)	Effect		Remarks
		Underlying disease				Bacteriological	Clinical	
14	81 M	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	600	9	Eradicated	Good	
		Old pulmonary tuberculosis	NF					
15	54 M	Pneumonia	—	600	11	Unknown	Excellent	
		Oral herpes	—					
16	64 M	Pneumonia	NF	300	7	Unknown	Good	
		Old pulmonary tuberculosis	NF					
17	43 M	Tuberculosis	<i>M. tuberculosis</i>	600	2	Unknown	Unevaluable	Tuberculosis
		—	—					
18	63 M	Pneumonia	<i>E. coli</i>	600	17	Eradicated	Good	
		Gastric cancer	NF					
19	67 M	Pneumonia	NF	900	15	Unknown	Good	
		Diabetes mellitus	NF					
20	44 M	Pneumonia	<i>E. coli</i>	900	13	Eradicated	Good	
		Deficiency of VB ₁₂	—					

Table 2-1. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case No.	Age Sex	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	43 B	371	12.4	4900	4	29.9	23	21	—	—	—	6.8	85
	M A	415	13.9	4000	8	26.0	66	86	59	12	0.7	0.2	34
2	72 B	454	13.9	9800	4	29.6	15	18	101	17	0.8	15.9	—
	M A	452	13.6	8900	6	31.1	19	20	107	19	0.7	13.9	—
3	47 B	434	13.5	14000	1	29.6	33	23	161	12	1.0	23.0	—
	F A	411	12.6	4300	3	60.0	17	7	128	13	0.7	0.9	78
4	76 B	457	14.0	11000	1	24.4	24	16	242	17	1.4	13.7	74
	M A	441	13.2	7300	0	34.2	19	32	195	17	1.1	2.7	48
5	65 B	406	12.5	10800	2	34.0	45	48	241	28	1.0	16.7	106
	M A	458	13.5	8600	1	35.2	29	25	195	22	1.1	0.2	50
6	85 B	364	12.4	6300	8	20.1	41	30	182	26	1.7	3.9	28
	M A	383	12.9	5000	8	22.4	46	42	191	23	1.6	0.3	41

B : before A : after

Table2-2. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
7	79	B	356	12.2	7700	4	20.0	18	9	117	35	1.1	38.6	136
	M	A	273	9.2	3500	1	23.9	17	8	112	14	0.9	1.7	113
8	27	B	499	14.3	5500	0	26.1	101	169	184	16	0.8	9.3	—
	M	A	477	14.3	5600	2	34.3	50	129	168	16	0.7	0.3	—
9	63	B	403	13.0	13600	1	27.0	—	—	—	—	—	11.3	56
	M	A	409	13.2	6400	5	35.6	24	22	163	10	0.8	0.6	41
10	69	B	345	9.9	5900	0	43.2	15	7	259	9.9	0.4	12.1	150
	M	A	302	8.4	10600	1	46.4	13	7	233	11.2	0.4	12.9	154
11	71	B	394	12.9	7600	4	30.6	19	14	155	8.5	0.6	5.7	26
	M	A	418	13.3	7600	4	39.7	20	15	125	7.7	0.6	1.0	23
12	78	B	256	8.3	6300	0	23.7	27	14	271	28.4	1.0	12.2	117
	M	A	295	9.5	4700	0	40.4	60	25	165	12.1	0.7	8.1	78
13	79	B	375	12.9	9000	0	—	24	12	3.6*	27.2	1.0	22.0	88
	M	A	383	12.9	11100	0	35.7	24	17	—	12.1	0.8	1.8	80
14	81	B	409	13.4	8300	0	26.4	32	17	7.2*	31.2	1.5	9.6	62
	M	A	381	12.4	5000	1	28.0	31	18	5.8*	14.6	1.1	0.2	28
15	54	B	415	13.3	27200	0	16.4	12	11	6.4*	25.5	0.8	31.3	67
	M	A	440	13.5	4700	2	38.8	15	31	5.8*	11.6	0.7	0.4	37
16	64	B	404	12.8	13100	1	38.2	44	44	10.7*	10.5	0.8	8.4	101
	M	A	397	12.8	7300	6	37.0	27	27	5.3*	12.7	0.8	0.3	54
17	43	B	501	14.3	15500	0	36.1	44	29	260	10.0	0.64	11.0	—
	M	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	63	B	345	11.9	7900	0	24.0	4	3	194	9	0.5	19.0	—
	M	A	317	11.0	6100	0	57.0	13	7	153	9	0.5	2.3	—
19	67	B	437	12.9	20900	1	21.5	27	22	147	22	1.5	3.0	—
	M	A	386	11.3	6700	5	20.9	21	19	117	23	1.2	0.4	—
20	44	B	314	10.3	10400	0	56.9	14	8	130	12	0.8	11.2	132
	M	A	317	10.4	7600	3	40.1	15	10	142	11	0.7	1.3	50

*: King- Armstrong method (K.A.)

結核と診断したため効果判定から除外した。

臨床効果を判定しえた17例の臨床効果は、著効3例、有効10例、やや有効2例、無効2例で有効率は76.5%であった。疾患別の臨床効果は、肺炎16例では著効3例、有効10例、やや有効1例、無効2例で有効率は81.3%であった。慢性気管支炎の1例は、やや有効であった。1日投与量別にみると、1回0.15g1日2回投与の4症例では、著効1例、有効2例、やや有効1例であった。1回0.3g1日2回の11症例では、著効2例、有効6例、やや有効1例、無効2例であった。1回0.45g1日2回の2症例では、有効2例であった。

喀痰よりの分離菌 *Escherichia coli* 2株、*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Moraxella (B) catarrhalis* 1株、の計6株であった。いずれの菌株も本剤投与により消失した。1例において本剤投与後、*H. influenzae* 1株が出現した。

いずれの症例においても本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は、2例に認められ、1例は好酸球増多、GOT上昇、GPT上昇であり、もう1例は赤血球減少、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下であった (Table 2)。

カルバペネム系抗生物質 BIPM を肺炎を中心とする20例に投与したところ、臨床効果を判定しえた17例で76.5%の有効率を得た。

以上より、本剤は臨床的有用性の高い抗生物質と考えられる。

文 献

- 1) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase-1 stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 481~483, 1992

Clinical study on biapenem in patients with respiratory tract infections

Kaoru Shimokata, Satoshi Ichiyama, Tomoji Kirioka, Akihiro Nakao
First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan

Shuzo Sakai, Hironobu Minami, Kazuyoshi Senda
Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Keisuke Nishiwaki, Kazuo Nakanishi, Kazuhito Taniguchi, Katsuhisa Suda
Department of Respiratory Disease, Social Insurance Chukyo Hospital

Masashi Yamamoto, Atsushi Kawabata
Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

Hiroshi Saito, Tomohisa Shibagaki
Department of Respiratory Disease, Chubu National Hospital

Eishi Takagi, Toshiyuki Yokoyama
Department of Internal Medicine, Kohseiren Kohsei Hospital

Biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic, was administered to 20 patients with respiratory tract infections (RTI). A clinical evaluation of BIPM was carried out in 17 patients, 16 with pneumonia and 1 with chronic bronchitis.

The clinical efficacy rate was 76.5%. Six organisms were isolated out of 6 patients. The eradication rate was 100%.

No side effects were observed. Abnormal laboratory findings were observed in 2 episodes.