

呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

山田保夫・山本俊信・中村 敦・武内俊彦
名古屋市立大学第一内科学教室*

松浦 徹¹⁾・鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科
¹⁾ 現愛知県立尾張病院

加藤政仁
NTT 東海総合病院内科

花木英和・多代友紀²⁾・竹山慎二
名古屋市立東市民病院内科
²⁾ 現岐阜県立多治見病院

宇佐美郁治・黒木秀明
旭労災病院内科

Biapenem(BIPM)を呼吸器感染症19例(肺炎12例,肺化膿症2例,急性気管支炎2例,下気道感染症3例)に使用した。判定不能の4例を除外した15例中,著効2例,有効11例,無効2例で有効率は86.7%であった。細菌学的効果では,*Staphylococcus aureus*1株は*Xanthomonas maltophilia*へ菌交代したが,*Streptococcus pneumoniae*1株と*Acinetobacter calcoaceticus*2株は除菌された。

副作用では,本剤によると思われる下痢が1例にみられたが,便培養にて有意な細菌を検出せず対症療法で改善した。臨床検査の異常では,投与後に好酸球の上昇1例,LDHの上昇1例,GOT・GPT・Al-p・ γ -GTPの上昇1例,白血球減少1例が認められたが,特に処置を必要としなかった。

Key words : Biapenem,呼吸器感染症,臨床的検討

Biapenem(BIPM)は日本レグリー社で開発されたカルバペネム系注射剤である。カルバペネム系抗生物質は, β -ラクタム系抗生物質の中でも特に強い抗菌力と広範な抗菌スペクトラムを有しているが,デヒドロペプチダーゼIに不安定なため合剤で投与が必要なことや,腎や中枢神経系に対する毒性の問題がある。本剤は腎デヒドロペプチダーゼIに極めて安定で酵素阻害剤の併用を必要とせず,中枢神経系に対する作用もより少なくなっている¹⁾。

上記特長を有する本剤を各種呼吸器感染症19例に投与し,臨床効果,細菌学的効果,安全性について検討した。

対象は1991年10月から1992年6月までに名古屋市立

大学第一内科および関連病院である名古屋市厚生院内科,NTT東海総合病院内科,名古屋市立東市民病院内科,旭労災病院内科に入院し,試験参加の同意を得た19例である。男性12例,女性7例で年齢は33~86歳(平均65.2歳)である。疾患の内訳は肺炎12例,肺化膿症2例,急性気管支炎2例,肺気腫の二次感染1例,慢性気管支炎1例,下気道感染症1例であり,マイコプラズマの抗体価上昇を認めた肺炎の2例と,後に肺結核と判明した1例,基礎疾患の脳梗塞が悪化し,呼吸抑制をきたした1例を除いた15例を効果判定対象とした。副作用は基礎疾患が重篤化した1例を除き,臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。投与量および投与方法は,150~300mgを1日2回,各種電解質溶液100~250mlに

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

Table 1-1. Clinical and bacteriological effects of biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Severity	Dose mg \times /day	Duration (days)	Total dose (mg)	Isolated organism	Body temp (°C)	Sputum	WBC (mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
		Underlying disease													
1	79 M	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	10	6000	N.F.	38.0	P(+)	5400	12.7	26	Excellent	Unknown	(—)
		Cerebral infarction													
2	73 M	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	9	5100	N.F.	38.3	P(+)	9100	11.3	34	Good	Unknown	(—)
		(—)													
3	82 M	Pneumonia	Mild	150 \times 2	7	1950	N.D.	36.8	(—)	10000	0.63	13	Good	Unknown	(—)
		Ischemic heart disease													
4	51 F	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	4	2100	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N.F.	38.6	PM(+)	35400	30.0	60	Poor	Eradicated	LDH (290→469)
		Anemia													
5	54 M	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	16	9300	N.D.	38.9	M(+)	6800	27.61	58	Good	Unknown	(—)
		(—)													
6	66 M	Pneumonia	Mild	300 \times 2 150 \times 2	5 9	5700	<i>S. aureus</i> ↓ <i>X. malthophilia</i>	38.1	(—)	9600	19.97	80	Good	Replaced	(—)
		Chronic pulmonary emphysema Cerebral infarction Benign tumor of the lung													
7	61 F	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	11	6000	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ N.F.	38.1	M(+)	6700	4+	60	Excellent	Eradicated	(—)
		(—)													
8	58 F	Pneumonia	Moderate	300 \times 2	15	8400	(—)	39.7	M(+)	16000	22.89	98	Good	Unknown	WBC(1600→2200) Lymph(14→59) Mono(3→22)
		(—)													
9	76 M	Pneumonia	Mild	150 \times 2	15	3300	N.F.	38.0	P(+)	9300	13.13	75	Good	Unknown	(—)
		Old pulmonary tuberculosis													
10	80 F	Pneumonia	Moderate	150 \times 2	5	1200	N.F.	38.6	(—)	25700	22.0	100	Good	Unknown	GOT(45→143) GPT(38→21) Al-p(209→682) γ-GTP(33→226)
		Anemia													
11	56 M	Lung abscess	Moderate	300 \times 2	4	2100	N.F.	37.2	PM(+)	14100	22.4		Poor	Unknown	(—)
		Esophageal cancer													
12	37 F	Lung abscess	Moderate	300 \times 2	15	9000	N.F.	37.4	PM(+)	15240	10.9	119	Good	Unknown	(—)
		(—)													
13	73 M	Acute bronchitis	Moderate	150 \times 2	9	2400	(—)	38.4	(—)	10500	7.2	42	Good	Unknown	(—)
		Old pulmonary tuberculosis Transverse section syndrome													
14	72 M	Chronic bronchitis	Moderate	300 \times 2	15	8400	N.F.	38.6	P(+)	5500	11.22	42	Good	Unknown	(—)
		(—)													

Table 1-2. Clinical and bacteriological effects of biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Sever-ity	Dose mgX/day	Duration (days)	Total dose (mg)	Isolated organism	Body temp (°C)	Sputum	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Side effects
		Underlying disease													
15	81 M	Pulmonary emphysema + RTI*	Moderate	150X2	11	3000	<i>A. calco-ceticus</i> ↓ N.F.	36.9	P(+)	7200	13.0	70	Good	Eradicated	Eosi.(2→8)
		36.9						M(+)	6800	0.6	23				
16	33 F	Mycoplasma Pneumonia	Moderate	300X2	10	5700	N.F.	37.6	PM(+)	12000	10.6	68.5	Unknown	Unknown	Diarrhea
		36.5						M(+)	12300	0.5	27.7				
17	41 M	Mycoplasma Pneumonia	Moderate	300X2	14	8100	N.F.	38.6	P(+)	11530	19.5	75	Unknown	Unknown	(-)
		36.4						M(+)	7220	0.1	19				
18	86 F	Pulmonary tuberculosis	Moderate	150X2	10	2850		38.9	PM(+)	7700	2.4	60	Unknown	Unknown	(-)
		38.1						M(+)	7600	14.9	115				
19	81 M	Lower RTI*	Moderate	300X2	8	4500	N.F.	37.7	PM(+)	13000	11.2	65	Unknown	Unknown	Unknown
		36.6						P(+)	7800	7.8	84				

* respiratory tract infection

Table 2. Clinical results of biapenem treatment

Diagnosis		No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)*
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Respiratory tract infection	Pneumonia	10	2	7		1	9/10(90.0)
	Lung abscess	2		1		1	1/2
	Acute bronchitis	1		1			1/1
	Chronic bronchitis	1		1			1/1
	Pulmonary emphysema + RTI	1		1			1/1
Total		15	2	11		2	13/15(86.7)

* Excellent + Good/(No. of cases)

溶解し、30～60分で点滴静注した。投与日数は4～16日間(平均10.6日)、総投与量は2.4～9.3g(平均5.0g)であった。効果判定基準は、本剤投与開始後速やかに症状の改善を認め、投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効、本剤投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、本剤投与後症状の改善傾向を

認めた場合、あるいは本剤投与後明らかに症状の改善を認めても、投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効、本剤投与によって症状の改善を認めない場合を無効と判定した。各症例の概要をTable 1に示した。

本剤の臨床効果のまとめをTable 2に示した。肺炎10例は著効2例、有効7例、無効1例であり、有効率は

Table 3. Bacteriological response of isolated organisms to biapenem therapy

Organisms	No. of cases	Bacteriological response			Eradication rate (%)*
		Eradicated	Replaced	Unchange	
<i>S. aureus</i>	1		1		1/1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2			2/2
Total	4	3	1		4/4(100)

* Eradicated strains/(No. of strains - No. of unknown strains)

Table 4. Laboratory findings in cases treated with biapenem

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	400	11.8	35.8	5400	2.4	19.4	11	6	145	18.1	1.2
	A	403	12.1	36.7	4110	8.0	30.5	16	19	180	17.0	0.8
2	B	480	15.3	44.2	9100	0.1	21.7	14	10	137	18.4	1.7
	A	412	13.1	37.3	7200	4.4	27.0	17	19	131	17.1	1.2
3	B	422	13.5	38.2	10000	1	16.9	38	14	157	35	1.2
	A	441	13.8	41.0	5000	4	21.7	33	26	173	28	1.1
4	B	452	10.1	30.8	35400	0	28.8	18	47	441	27	1.2
	A	458	10.1	30.6	17300	1	26.3	18	23	464	8	0.6
5	B	461	14.4	41.4	6800	0	16.9	42	48	396	21	1.5
	A	415	12.9	38.7	4800	2	31.2	15	14	277	16	1.1
6	B	338	10.4	30.4	9600	2	25.5	25	13	195	16.4	1.2
	A	350	10.8	31.6	4600	3	24.3	24	21	261	15.0	1.0
7	B	392	12.1	36.1	6700	4		14	11	132	23.5	1.0
	A	409	12.7	37.2	6100	6	28.2	15	14	169	17.8	0.8
8	B	366	10.8	31.7	16000	1	17.9	13	9	100	10.3	0.9
	A	380	10.6	32.1	2200	1	26.9	22	17	141	21.0	0.8
9	B	412	14.2	43.7	9300	0	52.7	21	8	173	18.9	1.0
	A	381	13.3	40.0	7100	7	42.2	27	17	192	13.9	0.8
10	B	289	9.4	28.4	25700	0	23.9	45	38	209	23.4	1.1
	A	281	9.0	28.2	7900	6	29.1	143	216	682	8.3	0.7
11	B	445	14.0	43.5	14100	0	38.3	74	46	177	26	1.5
	A	418	13.4	41.0	10200	0	42.8	18	23	136	14	1.1
12	B	415	13.1	38.1	15240	2.5	38.4	32	37	308	27.3	0.5
	A	426	13.2	39.7	5440	8.0	31.1	15	14	153	11.1	0.6
13	B	451	14.2	43.3	10500	2	18.5	27	24	200	16.9	0.7
	A	424	12.8	40.2	4500	9	18.0	24	19	162	8.5	0.6
14	B	400	12.5	35.5	5500	2	11.0	18	13	216	26	1.1
	A	394	12.3	36.1	4500	6	21.5	13	11	199	18	1.1
15	B	367	10.5	34.1	7200	2	19.2	20	17	221	15.3	0.9
	A	372	10.4	34.9	6800	8	20.6	26	18	199	14.2	0.8
16	B	440	13.0	39.6	12000	1	40.7	34	16	137	10	0.7
	A	434	13.0	38.8	12300	1	47.9	18	15	137	11	0.9
17	B	458	14.0	41.1	11530	0.5	22.3	39	50	190	10.1	1.1
	A	411	14.7	39.0	7220	1.0	23.8	22	48	193	14.1	0.7
18	B	396	12.4	37.8	7700	0	21.8	66	32	332	11.3	0.5
	A	366	11.6	35.8	7600	1	30.5	44	34	272	19.2	0.4
19	B	427	13.7	40.3	13000		20.9	10	4	116	22	1.4
	A	408	12.7	37.4	7820	5	27.9	15	5	132	13	1.2

B : before A : after

90%であった。肺化膿症の2例は、1例有効、1例無効であった。急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫の急性増悪の各1例はすべて有効であった。以上、BIPMの呼吸器感染症の治療成績は、著効2例、有効11例、無効2例、判定不能4例で、有効以上の有効率は86.7%であった。細菌学的効果はTable 3に示した。*S. aureus* 1株は*X. malthophilia*へ菌交代したが、*S. pneumoniae* 1株と*A. calcoaceticus* 2株は除菌され、除菌率は100%であった。

副作用では、本剤によると思われる下痢が1例(症例16)にみられたが、便培養にて有意な細菌を検出せず対

症療法で改善した。臨床検査の異常では、投与後に好酸球の上昇1例、LDHの上昇1例、GOT・GPT・Al-p・ γ -GTPの上昇1例、白血球減少1例が認められた。しかし、その異常に特に処置を必要としなかった (Table 4)。

以上の成績から、BIPMは呼吸器感染症の治療薬としてきわめて有用であると考えられた。

文 献

- 1) 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

Clinical studies of biapenem in respiratory infections

Yasuo Yamada, Toshinobu Yamamoto, Atsushi Nakamura and Toshihiko Takeuchi,

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University,
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Nagoya 467, Japan

Toru Matsuura, Kanzo Suzuki, and Toshiyuki Yamamoto,
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Masahito Kato,
Department of Internal Medicine, NTT Tokai General Hospital

Hidekazu Hanaki, Tomoyuki Tashiro, and Shinji Takeyama,
Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Ikuji Usami and Hideaki Kuroki
Department of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital

We investigated the efficacy and safety of biapenem(BIPM) in 19 patients with respiratory infections: 12 with pneumonia, 2 with lung abscess, 2 with acute bronchitis, 3 with lower respiratory tract infection. Excluding 4 patients whose response was not assessable, clinical response was excellent in 2, good in 11, poor in 2, giving an efficacy rate of 86.7%. Bacteriological assessment produced the following results: one strain each of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and two strains of *A. calcoaceticus* were eradicated. As for adverse reaction, diarrhea in 1 case was observed.

With regard to abnormal laboratory findings, eosinocytosis and increased LDH and increased GOT・GPT・Al-p・ γ -GTP and decreased WBC were noted in one case each.