

内科領域感染症に対する biapenem の臨床的検討

松島敏春・木村 丹・田野吉彦・安達倫文・小橋吉博・中村淳一
川崎医科大学附属川崎病院内科 (II)*

敗血症1例, 急性扁桃炎1例, 肺炎7例, 肺膿瘍1例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症の感染時1例, 急性腎盂腎炎1例, 計13例の主として中等症以上の内科感染症に biapenem(BIPM)1回150, 300, 600mg点滴静注を1日2回, 平均12.6日間投与した。臨床効果は著効3, 有効9, 無効1, 有効率92.3% (12/13)と極めて優れていた。分離された6菌株中5株が除菌され, *H. influenzae*の1株が残存した。随伴症状の出現は無く, 軽度の臨床検査値異常変動が3例で見られた。

Key words: Biapenem, 臨床効果, 肺炎, 肺膿瘍

Biapenem(BIPM)は日本レダリー(株)で開発された新しいカルバペネム系注射用抗菌剤で, グラム陽性菌, 陰性菌, 嫌気性菌に対し, 幅広い抗菌域と強い抗菌力を有し, かつ安全性も高いであろうことが, 既に知られていた¹⁾。そこで私共は本剤の臨床試験に対し文書にて参加の同意が得られ, 明らかな内科的感染症を有する13例の患者に使用し, その有効性, 安全性, 有用性について検討した。

対象とした患者は Table 1 に示した13症例で, 年齢は17歳から81歳まで, 平均53.7歳で, 男7例, 女6例であった。治療の対象となった感染症は, 敗血症1例, 急性扁桃炎1例, 肺炎7例, 肺膿瘍1例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症の感染時1例, 急性腎盂腎炎1例の計13例で, 全例入院患者であった。40℃台の発熱が4例, 39℃台3例, 38℃台3例, 37℃台3例と全例が発熱, しかも高熱が認められる症例が多く, 白血球増多が12例で, CRP陽性は全例で認められた。従って, 感染症の重症度としては重症4例, 中等症8例, 軽症1例と, 私共がこれまで施行してきた抗菌剤の試験に比較し, 重症, 中等症の占める割合が極めて高かった²⁻⁹⁾。BIPMの投与は1日2回の点滴静注で, 1回投与量は150mg2例, 300mg8例, 600mg3例であった。投与期間は6日から14日間, 平均12.6日で, 総投与量は1.8gから16.8gまで, 平均8.9gであった。

全症例の体温, 末梢血白血球数, CRP, 主な感染症状, 胸部異常陰影の有無を Table 1 に示した。表に示されている如く, 全ての症例が治療の対象として適切な症状, 炎症所見を有していた。また, BIPM投与によりそれらの症状, 所見がいかに改善したかも同表内に示し, 臨床効果判定が客観的に判定できるべく配慮

した。

治療効果判定は既に私共が発表している方法¹⁰⁾に従い, 安全性, 有用性に関する選択基準は, 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告などに従った。

BIPMの臨床効果に関しては, 齶歯ならびに歯周囲膿瘍治療に続発した敗血症には無効であった。この症例では血液から原因菌を分離できなかったが, 著明な弛張熱, 強度の炎症を示す検査所見, 他に感染巣が無いことから敗血症と診断した。症状所見が完全に改善する事なく, minocycline (MINO)の点滴静注により治癒した。症状所見の強い急性扁桃炎には, それらの全ての所見の改善が速やかに著効を示した。重症2例, 中等症4例, 軽症1例の肺炎に対して, 著効1例, 有効6例と全例有効であった。

40℃を越える発熱, 咳, 膿性痰で来院し, 白血球数16,200, CRP11.0mg/dl以上, 胸部X線写真で空洞を伴った浸潤影を認めた症例10の肺膿瘍の治療経過を Figure 1 に示した。気管支洗浄液から嫌気性菌が分離されたので, 嫌気性菌による肺膿瘍と考えられ, X線像などから重症と考えられるにも拘らず, BIPMの投与により図の示した如く速やかに改善し, 有効と判定した。むしろ著効にしても良い症例かとも考える(Fig. 2)。

慢性気管支炎の1例, 気管支拡張症の感染時1例とも, 表から見られる如く炎症所見の改善があり有効は明らかであるが, 症例12は38℃の熱が1日で解熱し, 純膿性痰は3日で粘膿性, 5日で粘性痰へ改善し, 12,100あった末梢血白血球数も3日後には7,600と正常化, 10.69mg/dlのCRPも7日目には0.10mg/dlと正常化したので著効とした。

大腸菌による21歳女性の急性腎盂腎炎の炎症所見の

Table 1-1 Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age Sex	Diagnosis		Severity	Single dose Times × Days	B. T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Chest X-ray Symptoms	Isolated organism	Clinical efficacy	Bacterio- logical efficacy	Side effects
		Underlying disease											Laboratory find
1	56 F	Sepsis	Dental decay	Moderate	300mg	40.0	24700	>11.0	—	—	Poor	Un- known	—
		2 × 10			↓ 37.8	↓ 13400	↓ 8.48	GPT ↑					
2	34 M	Acute tonsillitis	Alcoholic liver dis.	Moderate	300mg	39.7	11900	>11.0	Cough + → —	N. F. ↓ N. F.	Excel- lent	Unknow	—
		2 × 11			↓ 36.4	↓ 4600	↓ 0.3	Sore throat + → —	—				
3	74 F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	Severe	150mg	39.5	11800	2.53	Abnormal shadow + → —	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	Good	Eradi- cated	—
		2 × 14			↓ 36.5	↓ 4500	↓ 0.11	Sputum + → —	—				
4	68 M	Pneumonia	Bronchial asthma	Moderate	300mg	37.6	10400	>11.0	Abnormal shadow + → —	N. F. ↓ N. F.	Good	Un- known	—
		2 × 14			↓ 36.3	↓ 5000	↓ 0.29	Cough + → —	BUN ↑				
5	81 M	Pneumonia	Pulmonary Emphysema Chronic bronchitis Hypertension	Moderate	300mg	38.0	9900	>11.0	Cough + → —	<i>M. catarrhalis</i> ↓ N. F.	Good	Eradi- cated	—
		2 × 14			↓ 36.9	↓ 7700	↓ 1.42	Sputum + → —	—				
6	58 F	Pneumonia	—	Moderate	600mg	38.0	22800	>11.0	Abnormal shadow + → —	N. F. ↓ N. F.	Good	Un- known	—
		2 × 14			↓ 37.0	↓ 4100	↓ 0.12	Cough + → —	—				
7	77 F	Pneumonia	Chronic bronchitis	Severe	300mg	39.2	17300	>11.0	Abnormal shadow + → —	N. F. ↓ N. F.	Good	Un- known	—
		2 × 14			↓ 37.3	↓ 6900	↓ 0.80	Cough + → —	—				
8	17 M	Pneumonia	—	Moderate	600mg	40.1	12800	>11.0	Abnormal shadow + → —	<i>S. pneumoniae</i> ↓ —	Excel- lent	Eradi- cated	—
		2 × 11			↓ 36.4	↓ 6100	↓ 0.14	Cough + → —	—				
9	55 M	Pneumonia	Pulmonary Emphysema Alcoholic liver dis.	Mild	600mg	37.6	7600	5.94	Abnormal shadow + → —	N. F. ↓ N. F.	Good	Un- known	—
		2 × 14			↓ 36.8	↓ 3200	↓ 1.07	Cough + → —	—				

N.F. : Normal flora

Table 1-2 Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Single dose Times × Days	B. T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Chest X-ray Symptoms	Isolated organism	Clinical efficacy	Bacte- riologi- cal efficacy	Side effects Labor- atory find
		Underlying disease										
10	47 M	Pulmonary abscess	Moderate	300mg	40.1	16200	>11.0	Abnormal shadow + → -	Anaerobic GPR ↓	Good	Eradicated	-
		-		2 × 14	36.4	5500	0.18	Cough + → - Sputum + → -				
11	64 M	Chronic bronchitis	Moderate	300mg	37.8	10800	>11.0	Cough + → +	N. F. ↓ N. F.	Good	Un- known	-
		Interstitial pneumonia Chronic res. failure Decubitus		2 × 14	36.4	9200	3.28	Sputum + → + Dyspnea + → -				
12	46 F	Bronchiectasis +infection	Moderate	300mg	38.0	12100	10.69	Abnormal shadow + → +	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	Excel- lent	Un- changed	-
		Bronchiectasis		2 × 14	36.4	6600	0.1	Cough + → - Sputum + → +				
13	21 F	Pyelonephritis	Severe	150mg	40.6	10600	10.29	Low back pain + → -	<i>E. coli</i> ↓	Good	Eradicated	-
		-		2 × 6	36.6	4000	1.54	Joint pain + → -				

GPR : Gram positive rod N.F. : Normal flora

改善も速やかで、6日間の投薬で終了しており、有効と判定した。

以上、今回私共が使用した内科的感染症 13例に対する BIPM の臨床効果は、著効 3例、有効 9例、無効 1例であり、有効以上の有効率は 92% であった。唯一有効でなかった症例は敗血症例であり、MINO が有効であったことから、本剤に感受性が低く、MINO に感受性を有した菌によるものと考えられる。

呼吸器感染症 10 例中 5 例から原因菌が分離され、肺炎球菌 2 株、*M. catarrhalis* 1 株、嫌気性菌の 1 株は除菌されていたが、インフルエンザ菌は残存していた。腎盂腎炎の大腸菌は除菌された。全体としての除菌率は 5/6、83% であった。

随伴症状は 13 例全例で認められなかった。BIPM 投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。症例 1 で軽度の異常値を取っていた GPT 41 U/l が 85 U/l へと、2 倍以上の上昇を示した。症例 4 では 18 mg/dl と正常であった BUN が 26 mg/dl と軽度異常値をとった。症例 10 では投与前中等度の異常値を示していた GOT、GPT が、111 → 242 U/l、96 → 213 U/l へと異常変動を示した。臨床検

査値の異常変動を示したのはこの 3 例であり、何れも多分関係あり、あるいは関係あるかもしれないと判断される。transaminase の上昇をきたした 2 例では追跡調査で本剤投与終了後 2 週間以内にもとの値に復していたが、BUN の上昇例は 1 週間以内には正常化していなかった。しかし血清クレアチニンや尿所見には全く異常が見られず、数値からして軽度の障害と考えられた。

投与量の doseup に関しては 1 日量 300mg 2 例、600mg 8 例、1200mg 3 例と 3 段階の量での治験を行った。1 日量 1200mg が大量投与となるが 1200mg 投与の 3 例では、著効 1 例、有効 2 例であり、副作用や臨床検査値の異常変動はみられなかった。一施設での少数例の試験であるため、有効性や安全性を明らかにすることはできないが、安全性を主に確認するための意味では 1 日 1200mg 投与でも、私共の 3 例では特に問題はなかった。

臨床効果と安全性から勧案した BIPM の有用性は、極めて有用 3、有用 9、有用性なし 1 例となった。

カルバペネム系注射薬 BIPM の *in vitro* 抗菌力は極めて強く、抗菌域も極めて広いことが知られており、更に、安全性が高いであろうことが、前期第 II 相試験まで知

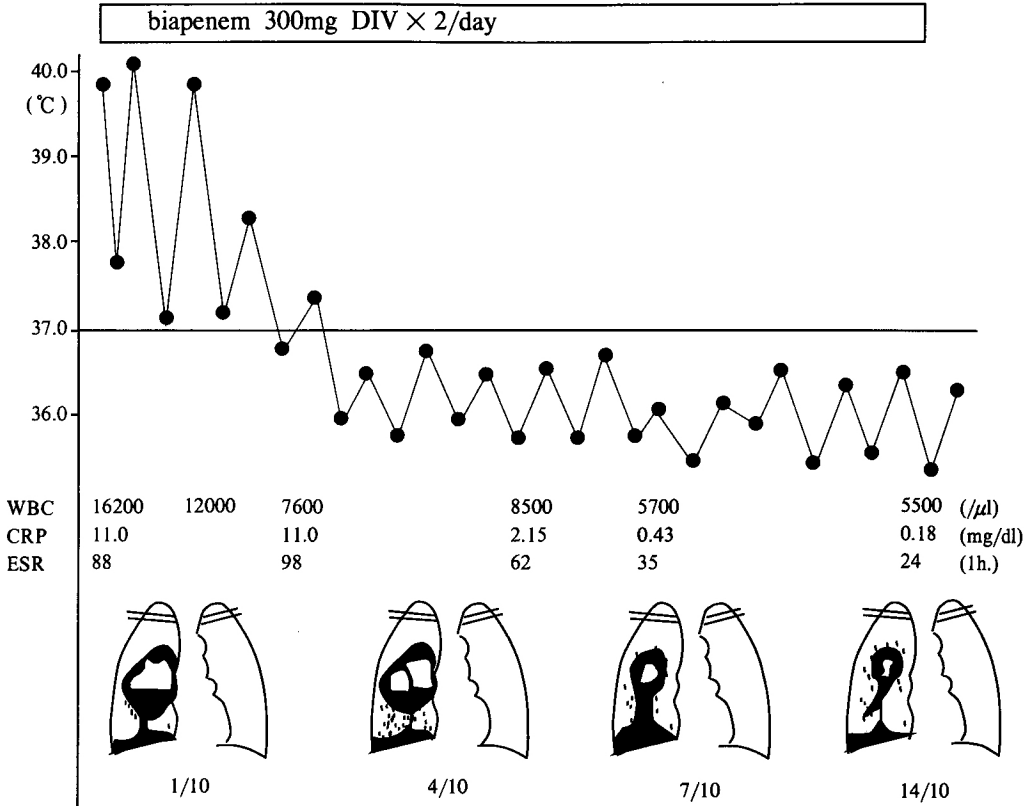


Fig. 1 Clinical course of case no.10, lung abscess

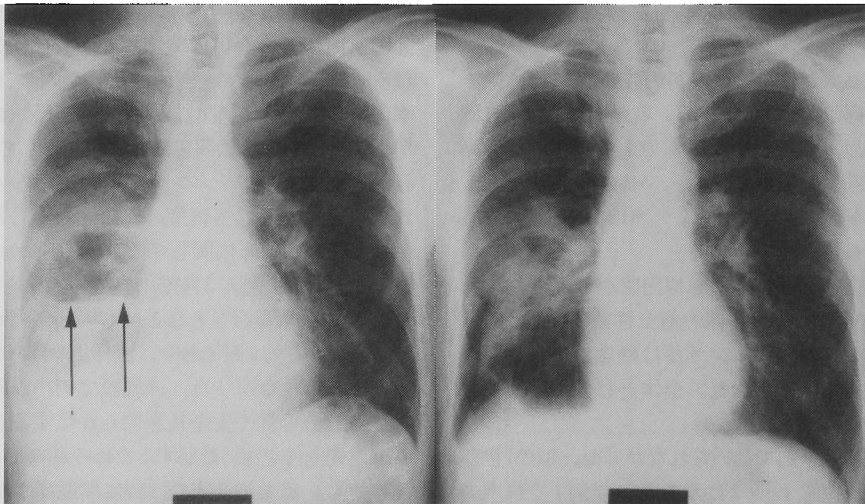


Fig. 2 Chest roentgengram of case No. 10 taken on October 4th (left side) and October 14th (right side). Arrows are showing air-fluid level in the abscess

Table 2 Laboratory finding before and after treatment with biapenem

No.	B A	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	B	24700	389	11.7	20.9	0	66	41	273	0.7	11
	A	13400	346	10.6	34.7	4	112	85	203	0.4	14
2	B	11900	453	13.6	20.4	0	99	99	317	0.6	9
	A	4600	413	13.4	25.1	2.4	40	53	203	0.6	14
3	B	11800	304	10.1	19.2	0	28	17	101	0.8	15
	A	4500	393	12.7	31.0	1.3	38	29	136	0.6	20
4	B	10400	376	11.9	36.0	2	39	43	365	1.0	18
	A	5000	415	12.9	29.0	8	24	21	232	1.0	26
5	B	9900	487	15.1	45.3	1	42	22	200	0.7	28
	A	7700	450	13.7	41.5	2	22	11	173	0.7	26
6	B	22800	385	12.1	18.7	0	43	36	172	0.7	26
	A	4100	364	11.3	42.0	8	16	12	155	0.4	17
7	B	17300	401	12.2	27.0	0	20	9	186	0.8	23
	A	6900	402	11.6	73.7	0	41	19	275	0.3	13
8	B	12800	467	14.8	13.7	0	41	21	183	0.8	11
	A	6100	489	15.3	27.9	8	20	13	195	0.6	11
9	B	7600	412	10.7	39.6	0	24	16	313	0.7	10
	A	3200	411	10.4	23.3	0.3	31	35	366	0.6	15
10	B	16200	470	14.2	19.5	0	17	15	179	0.9	12
	A	5500	479	14.3	42.4	1.1	17	18	164	0.8	12
11	B	10800	358	10.6	24.3	2	111	96	234	1.0	17
	A	9200	396	12.8	31.1	6	242	213	294	0.9	18
12	B	12100	418	11.4	—	—	27	26	186	0.5	10
	A	6600	394	10.9	35.5	3.1	17	21	188	0.4	10
13	B	10600	483	12.7	18.0	0	13	5	100	0.8	15
	A	4000	386	11.8	31.4	2.2	14	12	94	0.6	11

B: before A: after

られていた。従って、その臨床効果には十分な期待が持たれるものであり、後期第II相試験から本剤の臨床試験に参加することになった私共は、1.主に中等症以上の内科的感染症に使用すること、2.投与量の dose up の2点を目的として試験を進めた。感染症の重症度についてはすでに述べたごとく、重症4例、中等症8例、軽症1例と、中等症以上が殆どで、当初の目的に合致していた。それにも拘らず、その臨床効果は、著効3、有効9、無効1、有効以上12/13、92%と高いものであった。この有効率の高さは、本剤の抗菌力を反映しているものと考えられる。

分離された6菌株に対し、除菌5、残存1という成績であった。残存した菌は *H. influenzae* であり、このことも本剤がインフルエンザ菌に対し、第3世代セフェム系

薬剤などに比べ抗菌力が弱いことを反映しているものと考えられる。呼吸器感染症に対する BIPM の数少ない弱点の1つが、この点であろう。

随伴症状の発現は1例もなく、臨床検査値の異常変動も心配すべきものはなく、全例投与終了ができていた。投与量も1回600mg点滴静注、1日2回を、11日間、14日間、14日間投与した3例においては、なんら随伴症状、臨床検査値異常は出現しておらず、私共の目的2を満足すると共に、本剤の安全性の高さを示しているように思える。

以上、今回検討した BIPM の臨床効果は極めて優れており、カルバペネム系注射薬としての安全性にも優れているように思われるので、今後更に検討する価値があるものと考えられる。

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, 1993 年, 神戸
- 2) 松島敏春, 他: 呼吸器感染症に対する Cefozopran の臨床的検討。Chemotherapy 41(S-4):591~594, 1993
- 3) 小橋吉博, 他: S-1108 の臨床的検討ならびに胸水中濃度の検討。Chemotherapy 41(S-1):313~320, 1993
- 4) 川西正泰, 他: Meropenem に関する臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1): 858~863, 1992
- 5) 富澤貞夫, 松島敏春, 小橋吉博, 木村 丹, 原宏紀, 田辺 潤, 中村淳一, 矢野達俊, 田野吉彦: ME 1027 の内科領域感染症における臨床的検討。Chemotherapy 40(S-2):737~739
- 6) 松島敏春, 他: Sparfloxacin の呼吸器感染症に対する有用性ならびに胸水濃度の検討。Chemotherapy 39(S-4): 798~803, 1991
- 7) 川西正泰, 他: Cefepime に関する臨床的検討。Chemotherapy, 39(S-2): 443~447, 1991
- 8) 田野吉彦, 川西正泰, 富澤貞夫, 米山浩英, 木村丹, 安達倫文, 田辺 潤, 松島敏春: 呼吸器感染症に対する Fleroxacin の臨床成績。Chemotherapy 38(S-2):700~703, 1990
- 9) 木村 丹, 松島敏春, 米山浩英, 中村淳一, 安達倫文, 川西正泰, 田野吉彦: 呼吸器感染症に対する Cefetamet pivoxil の使用成績。Chemotherapy 38(S-1):399~402, 1990
- 10) 松島敏春, 他: Cefdinir に関する臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2):525~535, 1989

Clinical study of in biapenem the field of internal medicine

Toshiharu Matsushima, Makoto Kimura, Yoshihiko Tano, Michifumi Adachi,
Yoshihiro Kobashi and Junichi Nakamura

Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM), a new injectable carbapenem antibiotic, were studied in 13 patients with moderate or severe infectious diseases (7 patients with pneumonia, one patient with sepsis, acute tonsillitis, chronic bronchitis, bronchiectasis, and acute pyelonephritis respectively). The drug was given by dripping intravenous injection of two times daily of 150, 300, and 600 mg for an average of 12.6 days.

The clinical response in 13 patients was excellent in 3, good in 9, and poor in 1. The overall efficacy rate was 92.3% (12/13). bacteriologically, 6 strains were isolated from 6 patients ; 5 strains were eradicated and 1 persisted. Persisted strain was *H. influenzae*.

No adverse symptoms were detected. A mild elevation of serum GPT was 1 patient, GOT and GPT in 1, and BUN in 1.