

呼吸器感染症に対する biapenem の臨床的検討

稲水 惇・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科学教室*

桑原正雄

広島県立病院第三内科

定本謙一郎

国立療養所広島病院内科

肺炎3例、気管支拡張症の急性増悪2例の5例に biapenem(BIPM)を投与し、臨床効果ならびに副作用について検討した。1回300mgを1日2回、7~11日間投与し、著効2例、有効2例、無効1例の臨床効果が得られた。臨床検査値で末梢血好酸球の軽度増加が1例にみられた他には副作用は認められなかった。

Key words: Biapenem, 呼吸器感染症, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は日本レダリーで開発されたカルバペネム系抗生物質である。カルバペネム系抗生物質は、 β -ラクタム系抗生物質のうちでも特に強い抗菌力と広範な抗菌スペクトラムを有し、臨床的に極めて有用性の高い薬剤であるが、デヒドロペプチダーゼ-Iに不安定なために合剤で投与しなければならないことや、腎あるいは中枢神経系に対する毒性などの問題がある。BIPMはグラム陽性菌には imipenem (IPM)に匹敵する抗菌力を有し、またグラム陰性菌に対してはIPMよりやや強く、特に、緑膿菌では抗緑膿菌製剤耐性株にも強い抗菌力を示す。さらにヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-Iに対して極めて安定で、ほとんど分解されず、酵素阻害剤の併用を必要としない¹⁾。毒性も他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられ、特に中枢神経系に対する作用はほとんど認められない²⁾。以上のような特徴のある本剤を呼吸器感染症に投与し、本剤の臨床効果と副作用、臨床検査異常について検討した。

I. 対象および方法

対象症例は広島大学医学部第二内科関連病院で呼吸器感染症と診断された5例で、男性2例、女性3例、年齢は33歳から76歳(平均年齢65.2歳)である。疾患内訳は肺炎3例、気管支拡張症2例で、重症度は全例中等症であった。基礎疾患・合併症としてびまん性汎細気管支炎(症例1)、慢性関節リウマチ(症例4)、糖尿病、脳梗塞後遺症、高血圧、貧血(症例5)を有していた。投与量は、1回300mgを朝・夕2回(600mg/日)点滴静脈内投与

した。投与期間は7日から11日であった。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚所見が投与後3日以内に著明な改善の認められた症例を著効、7日以内に改善したものを有効、7日を過ぎて14日以内に軽度の改善のみをやや有効、不変および悪化したものを無効とした。細菌学的効果は、投与前、投与終了後に喀痰培養を行い、投与前に検出された起炎菌の消長および菌交代をみた。

副作用の有無は自覚症状および他覚所見より判定し、投与前後に血液像、肝機能、腎機能などの検査を行った。

II. 成績

各症例の概要をTable 1に示した。臨床効果は、著効2例、有効2例、無効1例であった。起炎菌と推定される細菌が喀痰より分離された症例は3例で、*Streptococcus pneumoniae* 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 2例であり、これらは全て消失し、細菌学的に有効であった。菌交代はみられなかった。副作用は、全例認められなかった。臨床検査では症例4に軽度の好酸球増多がみられた以外に肝機能、腎機能等に異常は認めなかった(Table 2)。

症例を提示する。

症例1:基礎疾患にびまん性汎細気管支炎があり、本剤投与7日前より38℃余りの発熱、咳嗽、喀痰の増強、強度の食欲不振あり、肺炎としてceftizoxime4g/日を投与したが無効であった。本剤投与後も自覚症状、白血球数、CRP、血沈等にも改善がみられず無効と判定した。喀痰からはnormal floraのみ検出され起炎菌は同定でき

Table 1 Clinical summary of cases treated with biapenem

Case No.	Age-Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose (mg)×(/day)	Isolated organism	Effect		Side-effect
				Duration (days)	Before	Bacteriological	Clinical	
					After			
1	76-F	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis	300×2	Normal flora	Unknown	Poor	(-)
				8	Normal flora			
2	72-M	Pneumonia	(-)	300×2	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
				11	(-)			
3	33-F	Bronchiectasis	(-)	300×2	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	(-)
				7	(-)			
4	71-F	Bronchiectasis	Rheumatoid arthritis	300×2	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Excellent	(-)
				7	Normal flora			
5	74-M	Pneumonia	Diabetes mellitus Cerebral thrombosis Hypertension Anemia	300×2	MRSA	Unchanged	Good	(-)
				11	MRSA			

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2 Laboratory findings before(B) and after(A) treatment with biapenem

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts (×10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-p (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	B	380	10.9	32.6	11500	1	26.5	37	31	147	4.0	0.5	17.7	86
	A	420	11.4	34.9	10800	0	35.4	31	22	202	-	-	20.9	44
2	B	410	12.9	37.8	12000	0	40.5	50	39	358	20	0.7	34.4	117
	A	452	13.7	43.0	4100	8	46.0	20	11	182	15	0.7	0.3	22
3	B	489	14.2	43.1	9800	0	16.7	17	6	116	10	0.5	0.2	14
	A	451	13.0	39.5	5200	1	14.8	15	8	96	9	0.4	0.0	7
4	B	362	9.6	30.0	9600	4	45.1	11	7	174	7.9	0.6	16.6	83
	A	345	9.2	28.3	5700	11	49.6	14	7	147	8.3	0.6	0.6	40
5	B	285	9.9	29.9	9900	4	18.9	22	9	103	21	1.0	14.9	85
	A	303	10.3	31.8	10900	7	23.4	25	24	111	22	0.8	1.3	50

なかった。

症例2:基礎疾患なく、本剤投与7日前より食欲減退、下痢、微熱があり、本剤投与前日より38℃を越える発熱、呼吸困難、咳嗽の増強、膿性痰の増加、胸部レ線上、左下肺野に浸潤像を認めた。本剤投与2日目より解熱し、他の自覚症状も速やかに改善した。本剤投与前の白血球数12,000が4,100に、CRP 34.4mg/dlが0.3mg/dlに、赤沈117mm/1hrが22mm/1hrになり、喀痰中の*S. pneumoniae*も消失し、胸部レ線の改善もみられ著効と判定した。

症例3:基礎疾患なく、気管支拡張症として治療中である。本剤投与4日前から膿性痰の増量、呼吸困難の増悪がみられた。本剤投与開始2日目頃から呼吸困難、膿性痰は徐々に軽減したが、咳嗽は持続した。本剤投与前の白血球数9,800から5,200に改善した。喀痰からは*P. aeruginosa*が検出され、本剤投与により消失し、有効と判定した。

症例4:基礎疾患として慢性関節リウマチがあり、長年にわたり気管支拡張症として治療中である。本剤投与2週間前より咳嗽、喀痰の増加があり、10日前より38℃前後の発熱、胸痛も加わり、carumonam(CRMN)2g/日およびcefmetazole 2g/日を投与したが無効であった気管支拡張症の急性増悪の患者である。本剤投与翌日から解熱、3日目頃から咳嗽、喀痰、胸痛が改善した。投与前の白血球9,600から5,700、CRP 16.6mg/dlから0.6mg/dl、赤沈83mm/1hrから40mm/1hrとなり、喀痰中の*P. aeruginosa*も消失した。自覚症状、臨床検査所見ともに著明に改善し、著効と判定した。

症例5:糖尿病、脳血栓後遺症、高血圧、貧血を基礎疾患・合併症にもつMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*保菌患者である。本剤投与14日前から38℃余りの発熱、咳嗽、喀痰あり、胸部レ線上、右下肺野に肺炎像を認めた。近医にてclindamycin、isepamicin、cefdinirさらにtosufloxacinが追加投与されたがいずれも無効であった。本剤投与5日目から咳嗽消失、喀痰減少、CRP、血沈、胸部レ線の改善を認め、有効と判定した。喀痰から

はMRSA以外の菌は検出されなかった。

III. 考 察

今回、我々は新規に開発されたカルバペネム系抗菌剤であるBIPMの呼吸器感染症を対象に臨床的検討を行い、極めて優れた成績を得た。BIPMはIPMと同様に好気性および嫌気性菌のグラム陽性からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に対してはIPMより強い抗菌力を示すとされ、これらの特徴が今回の優れた成績に反映しているものと考えられる。細菌学的にも症例2の*S. pneumoniae*、症例3、4の*P. aeruginosa*いずれの菌に対しても極めて優れた抗菌力が認められた。特に、症例4のごとくCRMNが無効であった症例に、本剤が著効を示したことは、本剤は抗緑膿菌製剤耐性株にも強い抗菌力を有していることを示唆しているものと考えられた。

臨床検査異常として、1例に軽度の好酸球増加がみられたが、投与を中止することなく投与が可能であった。症例3以外はいずれも70歳以上の高齢者であったが、カルバペネム系抗生物質で問題とされる腎あるいは中枢神経系への毒性は全症例で認められず、本剤は高齢者にも比較的安全に使用できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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. Agents Chemother.*, 36: 481~483, 1992
- 2) 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-6yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 14: 509~517, 1991

A clinical studies on biapenem in respiratory infections

Tsutomu Inamizu and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine,
1 - 2 - 3 Kasumi, Minami - ku, Hiroshima 734, Japan

Masao Kuwahara

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital, Hiroshima

Kenichiro Sadamoto

Department of Internal Medicine, National sanatorium Hiroshima Hospital, Hiroshima

We studied the clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM) in 5 patients with respiratory infection (pneumonia 3, and exacerbated bronchiectasis 2), who were treated with BIPM at 300mg twice a day for 7~11days.

Overall clinical effect was excellent in 2, good in 2, and poor in 1. No clinical side effect was observed. A slight increase in peripheral eosinophil in one case was the only abnormal laboratory finding.