

Biapenem の臨床的検討

向野賢治・武田誠司・多々良一郎・荒川規矩男
福岡大学医学部内科第二*

井上燈爾・南川博道
南川整形外科病院 内科

Biapenem(BIPM)を細菌性肺炎9例、急性気管支炎2例、咽頭膿瘍1例、腎盂腎炎1例、肝膿瘍・敗血症1例の計14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。投与方法はBIPM 150~600 mgを1日2回5~15日間点滴静注した。対象外疾患(肺胞上皮癌)と基礎疾患重篤の各1例を除く12例の臨床効果は著効5例、有効6例、やや有効1例であり、全体の有効率は91.7% (11/12)であった。細菌学的効果は起炎菌が判明した*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*の3症例3菌種各1株がいずれも消失、*Acinetobacter xylosoxidans*の検出された症例は、投与後*Staphylococcus aureus* (MRSA), *Xanthomonas maltophilia*へ菌交代した。副作用は全例で認められず、臨床検査値の異常変動として γ -GTPの軽度上昇が1例に認められた。

Key words: Biapenem, 内科領域感染症, 臨床的検討

日本レダリー株式会社で合成された新規カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌までに広範な抗菌スペクトルと強力な殺菌力を有する薬剤である¹⁾。本剤は腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に対する安定性が既存薬剤と比較して優れており、本酵素に対する阻害剤または腎毒性軽減剤等を配合することなく単剤での投与が可能となった²⁾。

今回我々は内科領域感染症に対するBIPMの臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した成績を報告する。

対象症例は1991年11月から1993年4月までの1年6か月間に福岡大学病院第二内科または南川整形外科病院内科に入院し本試験への参加に同意の得られた14例である。年齢は20~85歳(平均58歳)、性別は男性10例、女性4例であった。症例の内訳は細菌性肺炎9例、急性気管支炎2例、咽頭膿瘍1例、腎盂腎炎1例および肝膿瘍・敗血症1例で、投与方法はBIPM 150~600mgを1日2回5~15日間点滴静注した。

本剤の臨床効果判定は自・他覚症状の他、臨床検査値および胸部X線所見の推移などから、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で、細菌学的効果は、

起炎菌の消長を、消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。安全性の検討は、投与前から投与終了後までの自・他覚症状および臨床検査値より副作用、臨床検査値の異常発現を慎重に観察した。

以下に各々の症例の治療経過概略を記載した。(Table 1)

症例1: 80歳 男性。右足痛と麻痺を自覚し当院を受診、心臓外科にて右大腿動脈塞栓と診断され手術を施行した。入院時の胸部写真に両肺野のうっ血像を認めたため肺炎の併発を疑い、本剤600mg/日の投与を開始した。CRP、WBCの低下を認めるも、胸部写真に変化が見られず自覚症状改善しないため、やや有効の判定にて6日間で投与を中止した。2か月後に患者は死亡し、剖検にて肺胞上皮癌による陰影であったことが判明したため、有効性評価症例より除外した。

症例2: 63歳 男性。急性心筋梗塞のため、当院に緊急入院した。胸部写真で右上肺野に異常陰影を認め、細菌性肺炎を疑い、cefazolin (CEZ) 4日間投与、症状の改善が見られないためBIPM 300mgの投与を開始した。投与開始から9日目には異常陰影と各種検査値が著明に改善し有効と判定した。

症例3: 85歳 男性。本態性高血圧症にて通院してい

Table 1-1. Summary of cases treated with biapenem

No.	Age(yr) Sex Body Wt.(kg)	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Isolated organisms	Bacterio- logical response	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease					
1	80 ♂ 60.0	Alveolar cell carcinoma	300mg×2/day × 6days (3600mg)	N. F.	excluded	excluded	—
		Acute femoral artery thromboembolism Old myocardial infarction Atrial fibrillation Interstitial pneumonia Congestive heart failure					
2	63 ♂ 64.5	Pneumonia	300mg×2/day × 14days (8100mg)	N. D.	unknown	good	—
		Acute myocardial infarction					
3	85 ♂ 56.0	Pneumonia	300mg×2/day × 15days (9000mg)	<i>E. coli</i> ↓ N. F.	eradicated	good	—
		Essential hypertension					
4	68 ♀ 55.6	Pneumonia	300mg×2/day × 15days (9000mg)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	eradicated	excellent	—
		Hypertension					
5	67 ♂ 48.0	Pneumonia	300mg×2/day × 5days (3000mg)	N. F.	excluded	excluded	excluded
		Adult T cell leukemia Parkinson's syndrome					
6	59 ♂	Pneumonia	300mg×2/day × 15days (9000mg)	<i>A.xylosoxydans</i> ↓ <i>S.aureus</i> (MRSA) <i>X. maltophilia</i>	replaced	fair	—
		Diabetes mellitus Parkinson's syndrome Bronchial asthma					
7	66 ♂ 68.0	Pneumonia	300mg×2/day × 12days (6900mg)	N. F.	unknown	excellent	—
		Hypertension					
8	80 ♂ 54.0	Pneumonia ----- —	300mg×2/day × 15days (9000mg)	N. F.	unknown	good	—
9	29 ♂ 54.0	Pneumonia ----- —	300mg×2/day × 15days (9000mg)	N. D.	unknown	good	—
10	76 ♀ 54.0	Acute bronchitis	300mg×2/day × 4days	<i>H. influenzae</i> ↓ (—)	eradicated	excellent	γ-GTP ↑
		----- Angina pectoris	150mg×2/day × 4days (3600mg)				
11	20 ♀ 43.0	Acute bronchitis ----- —	300mg×2/day × 8days (4800mg)	N. F.	unknown	excellent	—

N.F. : normal flora, N.D. : not done

Table 1-2. Summary of cases treated with biapenem

No.	Age(yr) Sex Body Wt.(kg)	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Isolated organisms	Bacterio- logical response	Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease					
12	26 ♂ 62.0	Pharyngeal abscess —	300mg×2/day × 14days (8400mg)	N. F.	unknown	good	—
13	36 ♀ 53.4	Pyelonephritis Systemic lupus erythematosus	300mg×2/day × 10days (5700mg)	(-)	unknown	excellent	—
14	63 ♂ 49.0	Hepatic abscess, Sepsis DIC	600mg×2/day × 15days (18000mg)	(-)	unknown	good	—

たが、高熱のため来院し細菌性肺炎の診断にて入院した。BIPM 300mg/日で3日後に解熱、炎症所見の経時的推移は入院時 WBC 15200/mm³、CRP 2.7mg/dl、投与終了時 WBC 6500/mm³、CRP 0.1mg/dl に改善、喀痰中の *E.coli* (3+) も除菌され、有効と判定した。

症例 4: 68歳 女性。30年前より高血圧症にて治療を受けている。咳、痰、高熱が持続したために来院し、右中葉に異常陰影を認め肺炎と診断した。BIPM 300mg 15日間の投与にて WBC 21400/mm³ から 4100/mm³、CRP 12.4mg/dl から 0.1mg/dl、ESR 80mm/hr から 45mm/hr と改善した。投与前、喀痰中に認められた *S. pneumoniae* (4+) は投与後に除菌されており、著効と判定した。

症例 5: 67歳 男性。パーキンソン病にて通院していたが、症状増悪のため当科入院となった。入院時に発熱は無かったが、WBC 増多、CRP 強陽性および胸部写真上に異常陰影を認めた。CEZ 1.0g 3日間に続き BIPM 300mg 5日間投与するも症状改善せず投薬を中止した。腹部 CT、リンパ節生検等で ATL と診断され、症状不変は ATL の重篤化によるものと思われたため、全ての効果判定から除外した。

症例 6: 59歳 男性。基礎疾患に糖尿病、パーキンソン症候群、気管支喘息を有する症例で近医通院中であった。1か月前から咳、痰が出現していたが、下肢の浮腫、歩行困難が増悪したため当院入院となった。cefmetazole (CMZ)、ceftazidime (CAZ)、imipenem/cilastatin (IPM/CS)、minocycline (MINO) を投与したが症状改善しないため、BIPM に切り替えた。本剤 15日間の投与にて炎症所見は改善 (WBC 11700/mm³ → 9400/mm³、CRP 10.3mg/dl → 5.0mg/dl) したが自覚症状に変化なく、分離菌も *A. xylosoxidans* から *S. aureus* (MRSA)、*X. maltophilia* へと菌交代した。本症例に対し BIPM はやや有効であった。

症例 7: 66歳 男性。咳嗽、発熱のため当科を受診、胸部写真から肺炎の診断にて入院となった。BIPM を開始5日後には解熱、胸部写真陰影の消失、CRP (8.4 mg/dl → 1.9 mg/dl) と著明な改善を示し、12日間の投与にて軽快した。

症例 8: 80歳 男性。咳嗽、喀痰、胸部写真の異常陰影から肺炎と診断、投与前 WBC 6200/mm³、CRP 2+ と軽症であった。BIPM 300mg 15日間の投与にて炎症所見、自覚症状の改善を認めたが、軽快に日数を要したため有効と判定した。

症例 9: 29歳 男性。約1週間前から発熱、咳嗽、喀痰が持続、胸部写真から右上肺野に浸潤影を認め、WBC 9800/mm³、CRP 11.4mg/dl、ESR 65mm/hr であり肺炎の診断にて入院した。BIPM 300mg 投与で1週間後に症状改善、15日間の投与にて WBC 3700/mm³、CRP 0.1mg/dl、ESR 2mm/hr と軽快したため、有効と判定した。

症例 10: 76歳 女性。以前より狭心症にて内服治療を受けていた。激しい胸痛を認めたため来院、急性気管支炎の診断にて入院した。BIPM 300mg、150mg 各4日間の投与にて CRP 26.2mg/dl から (-) へ、WBC 19800/mm³ から 6300/mm³、*Haemophilus influenzae* の除菌および胸部写真の著しい改善を認め、著効と判定した。臨床検査値の異常変動として γ -GTP の一過性の上昇 (57 IU → 116IU → 48IU) を認めた。

症例 11: 20歳 女性。入院前日に発熱、全身の疲労感、咳嗽、喀痰が出現、入院時より BIPM 300mg を投与した。本症例の投与前、3日目、8日目の症状推移は WBC 18300/mm³ → 7100/mm³ → 6400/mm³、CRP 6.8mg/dl → 4.3mg/dl → 0.4 mg/dl、喀痰 PM (+) → (-) と改善したため著効であった。

症例 12: 26歳 男性。発熱および咽頭の発赤・腫脹・

化膿性変化から咽頭膿瘍を指摘され、cefpodoxime proxeetil (CPDX-PR)を投与したが症状は改善せず、本剤に変更した。BIPM投与から7日目に解熱、咽頭痛および炎症所見の改善を認め14日目には軽快した。投与開始3日目にも37℃台の発熱は持続していたため、本剤の臨床効果を有効と判定した。

症例13: 36歳 女性。1か月前より両肩の筋肉痛および脱力感があり、近医を受診していた。発熱が出現し尿路感染症(腎盂腎炎)の診断にて転院、入院時のCRPは強陽性であった。BIPM 600mg/日10日間の投与にて発熱39.2℃から35.8℃、WBC 14900/mm³から7900/mm³、CRP 15.0mg/dlから0.9mg/dl、ESR 124mm/hrから113mm/

hrへ軽快し著効であった。

症例14: 63歳 男性。約2か月前より発熱があり、頭痛、全身倦怠感強く肝膿瘍、敗血症を疑い入院した。重症例であったためBIPMの投与量を1200mg/日投与とした。15日間の投与にて解熱、炎症所見、臨床症状の改善を認め有効と判定した。

以上の実施14症例(安全性評価症例13例)について本剤に起因する副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動として1例にγ-GTPの軽度上昇が認められたが、投与終了6日後の検査では正常に復した。

BIPMは腎DHP-Iに対する安定性を増すために基本骨格の4位にメチル基を、ブドウ球菌属と緑膿菌に対する

Table 2. Laboratory findings before and after treatment of biapenem

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hgb (g/dl)	Hct (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plt. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU) (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	B	439	14.9	43.2	11600		19.0	10	6		19.0	1.2	3.0	92
	A	398	13.3	18.9	10600		19.4	16	5		30.0	1.2	9.8	101
2	B	401	13.1	37.1	10500	0	8.2	100	46	94*	18.0	0.7	31.8	57
	A	360	11.4	34.3	4700	0	29.0	28	28	120*	14.0	0.8	0.1	92
3	B	397	13.8	39.6	15200		14.9	26	28		17.0	0.9	2.7	19
	A	347	12.0	35.2	7100		19.1	31	24	125*	15.0	0.6	0.1	34
4	B	364	10.6	31.7	21400	0	27.7	10	5		14.0	0.8	12.4	80
	A	355	10.2	31.3	4100	0	31.6	13	6		12.0	0.5	0.1	45
5	B	324	10.7	30.9	16700	0	27.9	74	65	167*	17.0	0.7	13.1	46
	A	290	9.6	28.1	12300	0		70	25	127*	12.0	0.6	14.2	
6	B	365	11.2	33.6	11700	0	41.0	32	24	14.5**	18.7	0.9	10.3	75
	A	375	11.2	35.3	9400	0	30.0	27	24	12.6**	15.5	0.9	5.0	33
7	B	629	17.0	54.7	8800		44.0	58	82	17.6**	17.6	1.3	8.4	65
	A	530	15.0	45.8	3400	6	32.8	34	36	11.6**	15.7	1.1	0.6	
8	B	405	11.9	37.7	6200			29	14	5.9**	20.1	1.1	2+	50
	A				4900								0.9	
9	B	500	14.3	41.2	9800		28.5	15	12				11.4	76
	A	524	15.0	43.2	3700		28.9	16	17	149*	18.0	1.0	0.1	2
10	B	391	12.6	35.5	19800	3.0	13.6	33	26	196*	19.0	0.7	26.2	74
	A	367	11.5	32.9	5900	2.7	25.5	15	10	172*	14.0	0.6	0.0	45
11	B	465	14.0	42.3	18300	0	30.7	38	43	151*	10.0	0.9	6.8	70
	A	414	12.0	37.4	6400	1	36.9	17	21	136*	9.0	0.7	0.4	
12	B	515	15.2	46.0	7800	0	14.0	15	12	5.1**	11.8	1.2	13.5	47
	A	469	14.1	41.7	4900	4		11	11	4.4**	13.9	0.9	0.0	44
13	B	446	14.3	40.1	14900	0	30.2	59	58				15.0	124
	A	364	11.7	32.5	8100	0	44.7	42	62	124*	21.0	0.7	0.9	113
14	B	519	15.7	45.6	4100	0	10.1	324	87		20.0	0.9	>9	22
	A	434	12.3	37.3	6200	0	17.5	117	68		12.0	1.1	8.5	

B: before A: after

* IU, ** KA

抗菌力の増強および中枢神経系、腎毒性軽減のために3位にピラゾロトリアゾリウム基を選択した新規合成カルバペネム抗生物質である。今回、我々はこのBIPMを内科領域各種感染症14例に使用した結果、対象外疾患(肺胞上皮癌)と基礎疾患重篤の各1例を除く12例の臨床効果は著効5例、有効6例、やや有効1例で全体で91.3% (11/12)と良好な成績を得た。有効性評価対象12例のうち8例は全身性エリテマトーデスや播種性血管内凝固症候群などの比較的難治性の基礎疾患を有していたが、この群でも8例中7例が有効以上の成績であった。

細菌学的効果では起炎菌の判明した *H. influenzae*, *E. coli*, *S. pneumoniae* の3菌種3株が除菌、*A. xylosoxidans* は投与後 *S. aureus* (MRSA), *X. maltophilia* へ菌交代したが投与前起炎菌は全株消失した。前述した本剤の広範かつ強力な抗菌力が臨床成績に反映された結果であると考えられた。

また、今回の検討を通じて本剤に起因すると思われる副作用は全例に認められず、臨床検査値異常として1例に γ -GTPの一過性上昇を認めたのみであり、安全性に関して特に問題ないものと考えられた。

以上、BIPM臨床検討成績を報告した。本剤は他のカルバペネム系抗生物質と同様に各種細菌感染症に対する有効性が期待でき、安全性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 Agents Chemother.* 34: 994~1000, 1990
- 2) Hikida M, kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *J. Antimicrob Chemother* 30: 129~134, 1992
- 3) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 36: 481~483, 1992

Clinical study of biapenem

Kenji Kono, Seiji Takeda, Ichiro Tatara, Kikuo Arakawa

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, Johnan-ku Fukuoka 814-01, Japan

Touji Inoue, Hiromichi Minamikawa

Minamikawa Seikeigeka Hospital

Biapenem(BIPM) was administered to bacterial pneumonia in 9 cases, acute bronchitis in 2 cases, epiglottic abscess in 1 case, pyelonephritis in 1 case and hepatic abscess in 1 case. The drugs were given intravenously for 5~15 days at a dose of 150~600mg, twice per day.

Clinical efficacy was excellent in 5 cases, good in 6 cases, fair in 1 case and excluded in 2 cases. Causative organisms were *Haemophilus influenzae* (1 case), *Escherichia coli* (1 case), *Streptococcus pneumoniae* (1 case), and all them were eradicated. No adverse reaction was observed. The elevated γ -GTP was seen in a patient as to abnormal laboratory finding.