

## 外科領域感染症に対する biapenem の臨床的検討

澤田康夫・大久保尚・高橋 毅・橋本伊久雄  
 天使病院外科\*

Biapenem(BIPM)の外科領域感染症に対する有効性および安全性の検討を行った。対象症例は虫垂炎による腹膜炎3例、胃穿孔による汎発性腹膜炎1例、骨盤腹膜炎1例、胆管炎1例、胆嚢炎2例、乳腺炎1例、膿胸1例の計10例であった。

臨床効果は、著効6例、有効4例で有効率は100%であった。細菌学的効果は、分離菌の得られた5例のうち4例で消失、1例において減少が認められた。

副作用は認められず、臨床検査値では、膿胸の1例においてGOT、GPT、ALPの軽度上昇が認められた。

**Key words** : Biapenem、外科感染症、カルバペネム系注射剤

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社により開発された新しいカルバペネム系注射用抗生物質である。

BIPMは母核の4位に methyl基を導入することにより、既存のカルバペネム系抗生物質と異なり dehydropeptidase-I(DHP-I)阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能であり、中枢神経系への作用も imipenem (IPM)と比べて弱いと報告されている<sup>1,2)</sup>。

また、BIPMはIPMと同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を示し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に強い抗菌力を示すとされている<sup>3)</sup>。

BIPM 300mg、30分点滴静注後の最高血中濃度および胆汁中濃度はそれぞれ  $19.2 \pm 9.1$  および  $4.5 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$  であった<sup>4)</sup>。

以上の特徴を持った BIPM を外科領域感染症患者に投与し本剤の有効性と安全性の検討を行ったので報告する。

対象症例は1991年7月より1991年11月までに天使病院外科において感染症と診断され本治療参加の同意の得られた10例で、その内訳は虫垂炎による腹膜炎3例、胃穿孔による汎発性腹膜炎1例、骨盤腹膜炎1例、胆管炎1例、胆嚢炎2例、乳腺炎1例、膿胸1例であった。年齢は28~78歳で、性別は男性5例、女性5例であった。

投与方法は、本剤300mgを1日2回、30~60分間で点滴静注した。投与日数は7~10日間、総投与量は3.6~6.0gであった。

臨床効果判定は、自覚的・他覚的臨床症状の改善度を主として、白血球数、CRP値などの推移を参考として、

我々の判定基準により著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した<sup>5)</sup>。

また、細菌学的効果は投与前後の分離菌の検索から消失、減少又は部分消失、存続、菌交代の4段階で判定した。

各症例の概要を Table 1,2 に示した。

以下症例について略記する。

症例1: K. T., 78歳, 女, 体重35kg

平成3年7月2日に右下腹部痛により受診、壊疽性虫垂炎による汎発性腹膜炎にて同日虫垂切除、ドレナージ術を施行、併せて本剤300mg、1日2回点滴を開始した。投与開始3日目までに圧痛、排膿消失し著効と判定した。腹腔滲出液より *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis* が検出され、投与後に排膿消失により細菌学的効果は消失とした。

症例2: Y. H., 28歳, 女, 体重48kg

平成3年9月6日に右下腹部痛発現、疼痛増強し翌日受診、壊疽性虫垂炎による汎発性腹膜炎にて9月7日虫垂切除、ドレナージ術を施行、併せて本剤300mg、1日2回点滴を開始した。投与開始3日目までに発熱以外の自・他覚的症状のすべてが消失、5日目までに解熱し著効と判定した。腹腔滲出液より *Escherichia coli*, *Enterococcus avium*, *Clostridium clostridioforme*, *Bacteroides* sp. が検出され、投与後に排膿消失により細菌学的効果は消失とした。

症例3: H. E., 39歳, 男, 体重65kg

平成3年8月2日に右下腹部痛発現、翌日受診、急性虫垂炎による腹膜炎にて8月3日虫垂切除術を施行し、一次閉腹した。蜂窩織炎性虫垂炎を呈し、混濁せる炎

\* 〒065 札幌市東区北12条東3-31

Table 1. Clinical results of biapenem after treatment

No.	Name	Age (yr)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Duration (days)	Total dose	Isolated organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$ ; $10^6$ cells/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
1	K.T.	78	F	Panperitonitis (Gangrenous appendicitis)	300mg $\times$ 2	7	3.9g	<i>E. faecalis</i> (3.13) <i>K. oxytoca</i> (0.10)	(#) $\rightarrow$ (-) (#) $\rightarrow$ (-)	Excellent	none	Appendectomy Drainage
2	Y.H.	28	F	Panperitonitis (Gangrenous appendicitis)	300mg $\times$ 2	10	6.0g	<i>E. avium</i> (1.56) <i>E. coli</i> ( $\leq$ 0.025) <i>C. clostridioforme</i> (0.78) <i>Bacteroides</i> sp. (0.39)	(#) $\rightarrow$ (-) (#) $\rightarrow$ (-) (+) $\rightarrow$ (-) (+) $\rightarrow$ (-)	Excellent	none	Appendectomy Drainage
3	H.E.	39	M	Peritonitis (Phlegmonous appendicitis)	300mg $\times$ 2	7	4.2g	no growth		Excellent	none	Appendectomy
4	S.N.	39	M	Panperitonitis (Perforation of the gastric ulcer)	300mg $\times$ 2	10	5.7g	no growth		Good	none	Subtotal gastrectomy Drainage
5	M.S.	31	F	Pelvic peritonitis (ileus)	300mg $\times$ 2	8	4.5g	<i>E. faecium</i> (6.25)	(+) $\rightarrow$ (-)	Good	none	Drainage
6	T.U.	55	M	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	300mg $\times$ 2	7	4.2g	—		Excellent	none	
7	T.M.	49	M	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	300mg $\times$ 2	8	4.5g	no growth		Excellent	none	Cholecystectomy
8	M.S.	73	F	Suppurative cholangitis (Cholechocholithiasis)	300mg $\times$ 2	8	4.5g	<i>E. aerogenes</i> (0.20) <i>M. morgani</i> (1.56) <i>C. freundii</i> (0.10) <i>E. faecalis</i> (3.13)	(#) $\rightarrow$ (+) (#) $\rightarrow$ (+) (#) $\rightarrow$ (-) (#) $\rightarrow$ (+)	Good	none	Cholecystectomy Cholechochotomy T-tube drainage
9	N.H.	40	F	Suppurative mastitis	300mg $\times$ 2	7	3.6g	<i>B. fragilis</i> (0.05) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.20)	(+) $\rightarrow$ (-) (+) $\rightarrow$ (-)	Excellent	none	Puncture
10	M.H.	62	M	Pyothorax	300mg $\times$ 2	7	4.2g	no growth		Good	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$ ALP $\uparrow$	Thoracic negative pressure drainage

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

No.	Age Sex		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (Ka)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	78 F	B A	493 462	15.5 14.6	12900 5400	2 1	12.6 19.3	23 19	17 12	16.0 11.7	16.5 10.8	0.7 0.7
	2	28 F	B A	389 420	10.5 11.0	13500 5500	— 4	35.6 48.3	12 16	11 31	6.7 8.1	14.4 12.8
3		39 M	B A	500 468	15.6 14.3	8600 4700	0 4	16.8 25.9	29 17	25 19	5.1 7.0	14.4 15.8
	4	39 M	B A	445 396	13.5 11.7	7700 4000	0 3	32.5 36.0	14 16	6 29	4.0 6.5	14.0 13.2
5		31 F	B A	362 406	10.8 11.6	13400 8100	0 1	23.3 51.6	18 10	7 12	6.6 7.5	9.7 17.9
	6	55 M	B A	548 482	17.4 15.1	13600 16600	0 2	22.6 43.6	146 20	125 33	8.6 11.5	12.6 9.0
7		49 M	B A	465 491	14.1 15.1	11900 4600	2 5	19.9 29.0	107 36	86 62	4.8 21.4	10.9 13.5
	8	73 F	B A	410 337	13.2 10.5	20000 7400	0 0.5	21.5 36.3	227 22	283 37	37.5 10.2	20.0 11.2
9		40 F	B A	439 418	13.4 12.6	11700 6700	0 0	31.0 30.2	15 11	15 9	5.3 6.3	13.6 14.5
	10	62 M	B A	467 477	14.0 14.3	13200 11400	1 3	27.7 44.0	18 36	17 50	8.8 14.7	10.1 10.0

B : before treatment, A : after treatment

症性滲出液をみとめたが、極力清拭の上閉腹した。術後に本剤 300mg, 1日2回点滴を開始した。投与開始3日目までに解熱、圧痛消失し著効と判定した。腹腔滲出液より細菌が検出されず細菌学的効果は不明とした。

症例4: S. N., 39歳, 男, 体重42kg

平成3年8月29日に飲酒により心窩部痛発現, 翌日受診, 胃潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎にて8月30日胃亜全摘, ドレナージ術を施行, 併せて本剤 300mg, 1日2回点滴を開始した。投与開始5日目までに腹痛, 腹部膨満, 圧痛も消失, 解熱傾向認められ, 有効と判定した。腹腔滲出液より細菌が検出されず細菌学的効果は不明とした。

症例5: M. S., 31歳, 女, 体重47kg

平成3年7月11日より左側腹痛あり, 15日発熱38度, WBC 12700, 下腹部膨満, 超音波検査にてダグラス窩に膿瘍あり, 骨盤腹膜炎にて, 開腹の上ドレナージ術を施行した。16日より本剤 300mg, 1日2回点滴し, 翌日より解熱傾向認められ, 4日目までに腹部膨満, 圧痛も消失, 5日目に排膿消失し有効と判定した。腹腔滲出液

より *Enterococcus faecium* が検出され, 投与後に排膿消失により細菌学的効果は消失とした。副作用, 臨床検査値異常なし。

症例6: T. U., 55歳, 男, 体重88kg

平成3年10月15日に臍上部痛発現, 38.5℃の発熱あり, 疼痛持続し翌日受診, 右季肋部に筋性防御あり急性胆嚢炎にて10月16日より本剤 300mg, 1日2回点滴を開始した。

CT上, 胆嚢壁の肥厚をみとめ, 待期の上摘除した胆嚢壁には病理組織学的に壁の変性壊死をみとめた。

投与開始4日目までに腹痛, 筋性防御, 圧痛が消失, 解熱傾向も認められ, 著効と判定した。

起炎菌の検索はできず, 細菌学的効果は不明とした。

症例7: T. M., 49歳, 男, 体重77kg

右季肋部痛あり, 超音波検査にて胆嚢頸部に結石嵌入し, 胆嚢腫大を認め, 急性胆嚢炎にて11月7日に胆嚢摘出術施行し, 併せて同日より本剤 300mg, 1日2回点滴を開始した。胆嚢頸部に示指頭大の結石が嵌入し, 胆嚢は緊満し, 膿性粘稠の白色胆汁でみだされていた。

投与開始3日目までに硬膜外チューブも抜去可能となり、二次感染も認めず著効と判定した。

胆汁より細菌が検出されず細菌学的効果は不明とした。

症例8: M. S., 73歳, 女, 体重55kg

平成3年1月総胆管結石, 胆管炎の既往あり, 平成3年10月17日に化膿性胆管炎再発により入院。21日に結石除去, T字管留置した。同日より本剤300mg, 1日2回点滴を開始した。投与開始5日目までに腹痛, 圧痛が消失, 解熱傾向も認められ, 有効と判定した。

胆汁より *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *E. faecalis* が検出され, 投与後に *C. freundii* 以外の菌が再度検出されたため, 細菌学的効果は部分消失とした。

症例9: N. H., 40歳, 女, 体重52kg

平成3年10月末より左乳腺に疼痛, 腫脹あり, 11月1日に受診し穿刺にて排膿あり, 乳腺炎と診断し同日より本剤300mg, 1日2回点滴を開始した。投与開始3日目までに発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感が消失, 4日目で排膿も著減し切開を要すことなく治癒し, 著効と判定した。投与4日目の穿刺排膿の培養で菌の分離はできず, 6日目の穿刺では膿の貯留をみとめなかった。膿より *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* sp. が検出され, 投与後に排膿消失により細菌学的効果は消失とした。

症例10: M. H., 62歳, 男, 体重60kg

平成3年10月17日より咳嗽, 胸痛の出現あり, 10月24日膿胸により入院, 低圧持続吸引により排膿, 同日より本剤300mg, 1日2回点滴を開始した。投与開始5日目までに解熱傾向が認められ, 7日目に咳嗽, 胸痛の消失を認め, 胸腔ドレーンも抜去可能となり有効と判定した。胸腔滲出液より細菌が検出されず細菌学的効果は不明とした。

今回, 検討した外科領域感染症10症例(感染症重症度は3例の重症を含む中等症以上の症例)に対する臨床効果は全例有効以上であり, 細菌学的効果は分離菌の得られた5例のうち4例で消失, 1例で減少および部分消失であった。本治験により分離された各種起炎菌に対するMICは $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。副作用の

発現は認められず, 臨床検査値異常は症例10の1例にGOT, GPT, ALPの軽度上昇が認められるのみであった。

本剤は, 我々がすでに報告した他のカルバペネム系注射薬<sup>6)</sup>と同様に広い抗菌スペクトルと強力な殺菌力により, 重症例を含む各種外科領域感染症に対して優れた臨床効果と除菌率を示した。

以上のことから, BIPMは他のカルバペネム剤と同様に重症感染症やcompromised hostあるいは他剤無効例など, 難治性外科感染症に対しても有用性が期待される薬剤と考えられる。

## 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 Agent Chemother* 36: 481~483, 1992
- 2) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 $\beta$ -Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>A</sub>, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats. *Antimicrob Agent Chemother* 37: 199~202, 1993
- 3) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activities of LJC 10,627. *Abstracts of the 30th ICAAC(Atlanta)*: 900, 1990
- 4) Tanimura H, Kawaguchi T, Ochiai M and Kobayashi Y: Penetration of a New 1 $\beta$ -Methyl Carbapenem Compound, L-627(Biapenem) into Bile and Tissues in Patients of Surgical Infections. *Abstracts of the 32nd ICAAC (Anaheim)*: 142, 1992
- 5) 澤田康夫, 大沢昌平, 橋本伊久雄, 中村 孝: 外科領域感染症に対するCefepimeの臨床使用効果の検討. *Chemotherapy* 39(S-2): 509~513, 1991
- 6) 中村 孝, 澤田康夫, 橋本伊久雄: 外科領域におけるMeropenemの臨床的研究. *Chemotherapy* 40(S-1): 880~883, 1992

### Clinical study of biapenem in the surgical field

Yasuo Sawada, Hisashi Ookubo, Tsuyoshi Takahashi and Ikuo Hashimoto

Department of Surgery, Tenshi Hospital

3-31 Higashi Kita 12-jo, Higashi-ku, Sapporo 065, Japan

We performed clinical and laboratory studies on biapenem(BIPM), in surgical infections. Ten patients received BIPM, the diagnoses was peritonitis 3, panperitonitis due to perforation of the gastric ulcer 1, pelvic peritonitis 1, suppurative cholangitis 1, cholecystitis 2, suppurative mastitis 1 and pyothorax 1.

The clinical efficacy of BIPM was excellent in 6 cases and good in 4 cases of the 10 cases, the overall efficacy rate being 100%.

Bacteriological efficacy was investigated in 5 cases : 4 were eradicated and 1 was decreased.

No side effects were observed, but the abnormal laboratory finding of slight elevations of GOT, GPT and ALP was noted in only 1 case.