

## Biapenemの消化器外科系感染症に対する効果

草田信也・炭山嘉伸・川井邦彦・栗田 実・有馬陽一・青柳 健

東邦大学医学部 外科学第三講座\*

10例の消化器外科系感染患者に biapenem(BIPM)を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討した。

臨床的效果は、著効9例、有効1例で、有効率は100%であった。細菌学的には、10例中7例消失、1例が部分消失、1例が存続であった。2例に monocyte の軽度増加、LAPの軽度上昇がみられたが本剤投与終了後正常に復していた。此の他には本剤に起因すると思われる理学のおよび血液生化学的異常所見は認められなかった。これらのことより、本剤は外科領域感染症の治療に有効であると考えられた。

**Key words:** Biapenem, 消化器外科系感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発されたカルバペネム系の注射用抗菌薬である。カルバペネム系抗菌薬は強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有することから、臨床的にも高く評価されている。しかし、デヒドロペプチダーゼ-1に不安定なため、合剤で投与しなければならないことと、腎毒性、中枢神経系に対する毒性が問題とされていた。本剤ではこれらの問題が解決され、酵素阻害剤の併用を必要とせず、また副作用も従来の製剤と同等かやや軽いことが期待されている<sup>1)</sup>。その特徴は、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌、嫌気性菌に対して優れた抗菌活性を有すること<sup>2)</sup>、ペニシリンアゼ型、セファロスポリナーゼ型いずれの $\beta$ -ラクタマーゼ、デヒドロペプチダーゼ-1にも安定なこと<sup>3)</sup>である。今回、10例の消化器外科系感染患者に本剤を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討したので報告する。

## 対象および方法

対象症例は1991年9月から1992年3月までの教室入院患者で、原疾患は胃癌2例、直腸癌1例、結腸癌1例、食道癌1例、穿孔性虫垂炎1例、医原性結腸穿孔1例、腹壁蜂窩織炎1例、胆管癌による化膿性胆管炎1例、腎部脂肪肉腫1例の10例で、胆管癌による化膿性胆管炎の症例を除く9例は術後感染症例であった(Table 1)。これらの症例について、感染部位、分離菌、分離菌に対するBIPMのMIC、投与量、投与期間、細菌学的効果、臨床的效果、副作用、血液生化学的検査を検討した。

臨床的效果の判定は、自覚的所見、他覚的所見および臨床検査値の改善により以下の4段階に判定した。

1. 著効(Excellent): 自他覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたもの
2. 有効(Good): 5日以内にすべての所見または一部の改善が得られたもの
3. やや有効(Fair): 7日以内に一部の改善がみられたもの
4. 無効(Poor): 7日以上経過しても症状の改善が認められなかったもの
5. 判定不能(Unknown): 他剤併用などにより判定不能なもの

細菌学的効果の判定は、起因菌の消長から、1.消失、2.減少または部分消失、3.菌交代、4.不変、5.不明の5段階に判定した。

副作用の判定は、血液検査(赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間)、生化学的検査(GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、ALP、直接および間接ビリルビン、LDH、LAP、BUN、血清クレアチニン)、尿所見(色調、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)、血清電解質(Na、K、Cl)を検査し、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>4)</sup>に基づき判定した。

なお、最小発育阻止濃度(MIC)の判定は日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に準じて測定した。

## 結 果

対象症例の年齢、性、感染部位、一日投与量、投与期間、分離菌、MIC、細菌学的効果、臨床的效果、副作用をTable 1に示す。感染部位では、術後肺炎1例、腹腔内膿瘍3例、穿孔性腹膜炎術後2例、胆管炎1例、創感染1例、蜂窩織炎1例であった。投与方法は、すべ

Table 1. Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Isolated organisms before ↓ after	Daily dose (mg)	Duration (mg)	CRP before ↓ after	WBC before ↓ after	Effect		Remarks
		Underlying disease				after	after	Bacteriological	Clinical	
1	41 M	Abdominal wall abscess	<i>α - Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	600	8	45.0	15600	Eradicated	Excellent	
		—	—			3.7	8100			
2	62 M	Intraabdominal infection		600	7	16.9	12700	Unknown	Excellent	
		Gastric cancer Perforative peritonitis				—	0.6			
3	80 F	Perforative peritonitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	600	9	28.6	1500	Eradicated	Excellent	
		—	—			12.0	4700			
4	58 M	Diffuse peritonitis	<i>α - Streptococcus</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	600	5	25.8	17600	Eradicated	Excellent	
		—	—			—	9500			
5	72 M	Cholangitis	<i>A. calcoaceticus</i>	600	8	22.1	35200	Eradicated	Excellent	Monocyte ↑
		Bile duct cancer	—			1.3	6700			
6	71 M	Wound infection	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	600	5	19.8	17800	Partially eradicated	Excellent	
		Esophagus cancer	<i>E. aerogenes</i>			16.2	10200			
7	69 M	Postoperative pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	600	6	2.5	4300	Persisted	Excellent	
		Transverse colon cancer	<i>P. aeruginosa</i>			0.8	7500			
8	52 M	Drainage infection	<i>E. faecium</i> <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp.	600	6	14.5	15500	Eradicated	Excellent	
		Rectal cancer Diffuse peritonitis	—			3.6	7800			
9	52 M	Intraabdominal infection	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	600	11	25.9	19400	Eradicated	Good	LAP ↑
		Gastric cancer	—			7.4	9500			
10	48 M	Wound infection	<i>M. morgani</i> <i>P. vulgaris</i>	600	6	2.4	11000	Eradicated	Excellent	
		Fat sarcoma	—			1.1	7600			

て点滴静注で、投与量は1回300mg、1日2回投与で、投与期間は5日から11日間で、総投与量は3,000mgから6,000mgであった。

腹腔内膿瘍およびドレーン感染3例(症例2, 8, 9)の分離菌は、*Enterococcus faecium* 1株、*Enterococcus faecalis* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Bacteroides* sp. 1株、*Propionibacterium* sp. 1株などであった。臨床的には全例著効であった。細菌学的には消失2例、判定不能1例であった。本剤投与期間は平均8日間であった。

穿孔性腹膜炎2例(症例3, 4)における本剤投与前の分離菌では、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*α - Streptococcus*、*Escherichia coli*、*Bacteroides fragilis*が分離された。臨床効果は著効1例、有効1例で、細菌学的には2例とも消失であった。本剤投与期間は平均7日間であった。

創感染の2例(症例6, 10)の分離菌は *P. aeruginosa*、*Enterobacter aerogenes*、*Morganella morgani*、*Proteus vulgaris*で、いずれも臨床的に著効、細菌学的にも消失お

Table 2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age	Sex	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC /mm <sup>3</sup>	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AlP (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	41	B	440	13.5	15600	—	—	—	—	—	19	1.2	45.0
	M	A	404	11.9	8100	2.4	49.4	28	90	394	—	—	3.9
2	62	B	385	11.7	12700	5.0	46.7	27	26	423	16	0.7	16.9
	M	A	378	11.4	10600	12.5	33.8	18	24	219	7	0.8	0.6
3	80	B	437	13.4	1500	0.0	15.6	26	17	76	12	1.2	28.6
	F	A	278	8.3	4700	2.5	37.3	38	25	191	20	0.5	12.0
4	58	B	407	13.3	17600	—	33.1	27	32	210	16	1.0	25.8
	M	A	387	11.8	9500	6.0	27.0	—	—	—	—	—	—
5	72	B	326	10.4	35200	0.0	26.7	64	189	319	8	0.9	22.1
	M	A	361	11.5	6700	4.0	25.2	19	29	250	5	0.8	1.3
6	71	B	389	13.2	17800	9.0	26.8	108	56	582	20	0.7	19.8
	M	A	356	11.4	10200	2.0	52.7	187	141	431	10	0.5	16.2
7	69	B	262	7.8	4300	3.1	17.0	112	62	443	24	0.9	2.5
	M	A	318	10.3	7500	1.0	19.8	46	53	447	6	0.8	0.8
8	52	B	408	11.5	15500	1.8	21.0	43	46	417	13	0.8	14.5
	M	A	398	12.1	7800	4.8	19.1	35	40	381	12	0.8	3.6
9	52	B	451	15.1	19400	1.4	33.8	108	84	82	13	1.5	25.9
	M	A	328	10.4	9500	1.3	47.5	31	42	200	12	0.6	7.4
10	48	B	355	10.5	11000	5.5	18.5	20	37	659	7	0.8	2.4
	M	A	395	11.4	7600	4.7	37.2	41	27	478	12	0.9	1.1

B : before A : after

よび部分消失であった。本剤投与期間は平均 5.5 日であった。

症例 1 の腹壁膿瘍は、 $\alpha$  - *Streptococcus*, *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp., を原因とした蜂窩織炎で、広範な切開排膿とともに本剤を 8 日間投与し、臨床的に著効、細菌学的に消失と判定した。

症例 5 は胆管癌による化膿性胆管炎症例で、PTCD とともに、本剤を 8 日間投与し、臨床的に著効、細菌学的に消失であった。

症例 7 は術後肺炎症例で、喀痰より *P. aeruginosa* が分離され、本剤 6 日間の投与で臨床的に著効であった。

臨床効果をまとめると、著効 9 例、有効 1 例で有効率は 100%、細菌学的には消失 7 例、部分消失 1 例、存続 1 例、判定不能 1 例で、消失率 70% であった。

副作用については、いずれの症例においても本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は単球の軽度増加と LAP 値の軽度上昇がおおの 1 例にみられたが、本剤投与終了とともに正常に復していた (Table 2)。

これらのことから本剤は外科系感染症に有用であると考えられた。

## 文 献

- 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, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous toxicity in rats. *Antimicrob. Agents Chemother* 37: 199~202, 1993
- Yoshida M and Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity and beta - lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis.*, 9: 625~629, 1990
- Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T: In vitro and in vivo activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase -I. *Antimicrob. Agents Chemother* 35: 203~207, 1992
- 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

### Clinical study of biapenem in the abdominal surgical field

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Kunihiko Kawai, Minoru Kurita,  
Yoichi Arima and Takeshi Aoyagi

Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine  
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

Biapenem(BIPM)was administered to 10 patients with abdominal surgery.

Clinical response was excellent in 9 cases and good in 1 case, and the overall clinical efficacy rate was 100 %. Bacteriologically, 7 of 10 patients were eradicated, 1 was partially eradicated and 1 was persisted.

No side effect was observed, but as for abnormal laboratory findings, monocytosis in 1 case and LAP in 1 case increased transiently.

We therefore consider that BIPM is a safe and useful antibiotic in infectious diseases in surgical field.