

## 外科領域重症感染症に対する biapenem の臨床的検討

刑部義美・高橋愛樹  
昭和大学藤が丘病院救急医学科\*

今回、我々は外科領域における重症感染症患者における biapenem(BIPM)の臨床効果および安全性について検討した。

症例の内訳は、敗血症2例、敗血症を伴った熱傷の二次感染および術後創感染が各1例の4症例で検討した。全例が重度の基礎疾患を有しており、その内容は熱傷(III<sup>o</sup>, 15%)、外傷性脾炎、急性骨髄性白血病、慢性腎不全、後腹膜膿瘍であった。投与方法は、1回300mgを1日3回60分点滴静注にて6~8日間連続投与した。臨床効果は著効1例、有効1例、やや有効1例および判定不能1例であり、副作用および臨床検査値異常は特に認められなかった。

**Key words:** Biapenem, 臨床的検討, 敗血症, 重症感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系抗菌薬であり、carbapenem骨格の4-位にmethyl基を、3-位にpyrazolotriazolium基を有する<sup>1)</sup>。本剤は各種 $\beta$ -lactamaseに極めて安定でその阻害活性も強く、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*等のグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis*を含む各種嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する<sup>2-4)</sup>。さらに実験動物での*S. aureus*, *Escherichia coli*および*P. aeruginosa*等の各種病原菌による感染動物実験において顕著な治療効果があると報告されている<sup>5,6)</sup>。毒性も全般的には他のカルバペネム系薬と同等かやや軽度と考えられている。一方現在、中枢神経系に対する作用はほとんど認められていない<sup>7)</sup>。

今回、我々は外科領域における重症感染症に対し、本剤を使用する機会を得たので報告する。対象は平成5年1月から10月に昭和大学藤が丘病院救急医学科に入院し、本剤の治療に先立って同意の得られた外科領域感染症患者で、33歳から70歳(平均54.3歳)までの男性1例および女性3例に使用した。症例の内訳は、敗血症2例、敗血症を伴った熱傷の二次感染および術後創感染が各1例の計4例であった。

投与方法は、1回300mgを1日3回60分点滴静注にて6~8日間連続投与した。

効果判定は、臨床症状や検査所見の推移および細菌の消長などを指標として著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。安全性は随伴症状および臨床検査値の推移から判定した。

本剤を投与した4例の症例一覧表をTable 1に示した。全例が重度の基礎疾患を有しており、その内容は熱傷(III<sup>o</sup>, 15%)、外傷性脾炎、急性骨髄性白血病、慢性腎不全、後腹膜膿瘍であった。臨床効果は著効1例、有効1例、やや有効1例であり、重要な基礎疾患を有する敗血症の1例は効果判定が困難であったため除外した。症例を個々にみると、症例1は65歳の男性で本剤投与約2ヵ月前に熱傷(III<sup>o</sup>, 15%)を受け、受傷直後より創部のデブリードマンを施行するも、その後敗血症に陥り、本剤投与前日の検査では体温39.0℃、白血球数15600/mm<sup>3</sup>、赤沈80mm/hr、CRP19.5を呈した。また、創部の膿より*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*が検出された。創部の局所所見では発赤、腫脹、熱感および排膿が顕著であったため、本剤300mg1日3回投与を開始した。本剤投与3日目には体温36.8℃と速やかに解熱し、投与7日目には体温36.5℃、赤沈12mm/hr、CRP2.2と改善した。起炎菌および局所所見も消失したことから、著効と判定した。

症例2は70歳の女性で、Endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP)施行後の外傷性脾炎のため当科入院となった。経過は、脾炎による腹膜炎を合併したために、直ちに手術を施行した。その後、Adult respiratory distress syndrome(ARDS)が出現し、血液および腹水から*P. aeruginosa*が検出され敗血症と診断した。さらにdisseminated intravascular coagulation(DIC)および肺炎も併発した。本剤投与前日には体温40.0℃、白血球数17500/mm<sup>3</sup>、CRP34.7であり、高度の自他覚所見も観察された。本剤300mg1日3回、6日間の投与により体

Table 1. Clinical summary of infectious patients treated with biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Treatment		Organisms	Effect		Adverse reactions
					mg × times × days	Total dose (mg)		Clinical	Bacteriological	
1	65 M	Septicemia, Secondary infection of scald	Scald	Severe	300 3 7	6300	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Excellent	Eradicated	(-)
2	70 F	Septicemia, Adult respiratory distress syndrome	Traumatic pancreatitis, DIC* Pneumonia	Severe	300 3 6	5400	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Unchanged	(-)
3	33 F	Wound infection	Chronic renal in- sufficiency, Retroperitoneal tumor	Severe	300 3 8	7200	<i>E. coli</i> <i>C. amalonaticus</i>	Fair	Eradicated	(-)
4	49 F	Septicemia, Pneumonia	Acute myelo- genous leukemia	Severe	300 3 7	5700	Unknown	Unknown	Unknown	(-)

\* DIC : disseminated intravascular coagulation

温は 38.1℃, 白血球数 5600/mm<sup>3</sup>, CRP 17.7 まで漸減した。自他覚所見も軽快し有効と判定された。しかしながら、投与後において *P. aeruginosa* は残存していた。

症例 3 は、基礎疾患に慢性腎不全を有する 33 歳の女性で、本剤投与約 3 ヶ月前に腎生検を施行、その後同部位より出血を認めた。Computed tomography (CT) により後腹膜に巨大血腫を認めたため、約 1 ヶ月間治療を続けていたが、後腹膜の mass が増大し、発熱も著明なことから後腹膜膿瘍の存在が疑われ当科入院となった。本剤投与時には体温 39.5℃, 局所の所見も顕著であった。また、後腹膜の膿より *Escherichia coli* および *Citrobacter amalonaticus* が検出された。本剤 300mg 1 日 3 回の投与を開始した結果、検出された菌は消失したものの、体温および局所所見は改善傾向にとどまったため、投与 4 日目に腎摘および後腹膜洗浄ドレナージを施行した。その後体温は一時的に低下し、局所所見は消失した。本症例はやや有効と判定した。

症例 4 は、基礎疾患に急性骨髄性白血病を有する 49 歳の女性で、発熱、咳嗽が出現し近医にて治療を行っていた。その後呼吸苦が出現し、胸部 X 線検査にて肺炎と診断され入院したが、経過を追って呼吸困難が増強、PaO<sub>2</sub> 30torr, PaCO<sub>2</sub> 31torr となり当科入院となった。

血液培養にて *P. aeruginosa* が検出され敗血症と診断し、本剤 300mg 1 日 3 回の投与を開始した。本症例は入院時に急性骨髄性白血病による白血球の急激な減少を認めただけか全身状態も非常に悪く、抗癌剤、ステロイド、ウリスナリン、G-CSF 等による併用療法も行なったため、本剤の効果判定は困難とみなされ判定より除外した。

今回検討した症例では副作用および臨床検査値の異常は特に認められなかった。

我々は外科領域における重症感染症患者、特に様々な基礎疾患を有する敗血症患者を中心に本剤の有用性を検討した。現状における敗血症は悪性腫瘍、血液疾患、糖尿病、肝疾患、腎不全など基礎疾患を有する感染防御機能の低下した患者に発症するものが多く、中でも DIC や急性骨髄性白血病などに合併した例ではその予後を大きく左右するとされる<sup>8)</sup>。また、急性重症型肺炎の合併例では明らかに重症度スコアが高く死亡率が高値を示すとの報告もある<sup>9)</sup>。敗血症に対する多面的な治療法の必要性に絡み、初期治療の段階より予防的な意味で強力な抗菌療法を行うことは意義のあることと考えている。

最後になるが、先に述べたような外科領域における

重症感染症に対する予防ならびに治療においては、適切な抗菌薬の選択が望まれる。本剤を使用するに際してはさらなる検討課題が残されているものの、今回検討した本例のような疾患の重症性および検出菌種の多様性に対する結果から考えると、幅広い抗菌力をもつ本剤は安全性を含め極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 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, 神戸, 1993
- 2) 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 carbapem antibiotic with high stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 34 :994~1000, 1990
- 3) Halord C N, Jian-Wei GU, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- 4) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin* 9:625~629, 1990
- 5) Petersen P J, Jacobs N V, Weis 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, 1991
- 6) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new  $1\beta$  methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990
- 7) 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- 6- yl)] 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
- 8) 桜井 磐, 今井健郎, 北條敏夫, 松本文夫, 高橋孝行, 国分勝弥, 田浦勇二: 最近における血中分離菌の検討—当院の6年間の集計成績をもとに—。化学療法の領域 5(11): 2097~2103, 1989
- 9) 松野正紀, 松原修二, 伊勢秀雄, 武田和憲: 外科領域感染症と Empiric Therapy。化学療法の領域 6(1): 52~57, 1990

### Critical study of biapenem in severe surgical infections

Yoshimi Osakabe and Yoshiki Takahashi

Department of Surgery, Hujigaoka Hospital, Showa University, School of Medicine  
1-30 Hujigaoka, Midoriku, Yokohama 227, Japan

We evaluated the clinical efficacy and safety of biapenem(BIPM) in severe surgical infections.

BIPM was administered to 2 cases with septicemia, 1 case with secondary infection of scald combined with septicemia and 1 case with wound infection. All cases have underlying diseases, which were scald ( III°, 15%), traumatic pancreatitis, chronic renal insufficiency, retroperitoneal tumor, acute myelogenous leukemia. BIPM was given by intravenous injection at a dose of 300mg three times a day for 6~8 days.

The clinical effect was excellent in 1, good in 1, fair in 1, unknown in 1. Neither side effects nor laboratory findings were observed.