

外科領域における biapenem の臨床効果並びに体液中濃度の検討

小野成夫・田中豊治・竹中能文・吉野肇
東京歯科大学外科学講座*

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)の臨床検討を行うとともに血清中濃度推移および胆汁移行を検討した。

9例に対する臨床検討では全て有効であった。この内8例から起炎菌として17株が同定されたが、投与後には全株消失した。自覚的な副作用はなく、臨床検査値異常は軽度の GOT の上昇が1例に認められたのみであった。

本剤 300mg 点滴静注後の最高血清中濃度は投与終了 0.5 時間後に 12.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その半減期は 1.02 時間であった。胆汁中濃度は投与終了 1.5 時間後に 8.10 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を得た。

Key words : Biapenem, 血清中濃度, 胆汁移行, 外科感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリ一株式会社で開発されたカルバペネム系新規物質の注射用製剤¹⁾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中でも特に強い抗菌力と広範囲な抗菌スペクトラムを有し、臨床的にも有用性の極めて高い抗生物質であるが、デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に不安定なため、通常はこの酵素の阻害剤と合剤で投与しなければならない等の問題が残っていた。しかし、本剤は4位にメチル基が導入されたカルバペネム化合物であり、DHP-I に対して安定のため単独で投与可能であり、その強い抗菌力とともに大きな特徴となっている。

今回、本剤の外科的感染症に対する臨床検討を行うとともに血清中濃度推移および胆汁移行を1例の総胆管結石患者の術後に検討した。

本剤の臨床効果を検討した対象症例は、平成3年10月から平成4年8月までに当科に入院加療を施行した肛門周囲膿瘍5例、下肢挫創感染兼蜂巣炎2例、背部感染性粉瘤1例、左第一趾蜂巣炎1例の計9例であり、男性8例、女性1例で年齢は35~63歳であった。

本剤の投与は1回300mgを生理食塩液100mlに溶解し30分かけて1日2回点滴静注した。

細菌学的検討は、感染巣より採取した膿を嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を施行し菌を分離同定した。

臨床効果は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後3日以内に感染症に関する自覚症状、所見の改善が見られたものを著効(Excellent)、4日以上7日以内を要したものを有効(Good)、8日以上を要したものをやや有効(Fair)、本剤投与にもかかわらず不変または増悪した

ものを無効(Poor)と判定した。

本剤の胆汁移行を検討した対象症例は、平成4年2月に当科にて胆嚢摘出術、総胆管切開採石後 T-tube を挿入した総胆管結石症の64歳の男性で、術後3週間後の肝機能が正常に回復した時期に施行した。本剤投与法は、300mgを生理食塩液100mlに溶解し30分かけて点滴静注し、投与開始1, 2, 3, 6, 24時間後に T-tube より胆汁を採取すると同時に、反対側の肘静脈より採血した。本剤の血清および胆汁中の濃度測定は HPLC 法により行った。

本剤の9例の外科的感染症に対する臨床検討の患者背景、投与量、投与期間、分離菌、細菌学的効果および臨床的效果を Table 1 に示した。症例1, 3, 4, 6, 9は肛門周囲膿瘍で、その臨床的效果は、症例1, 3, 6, 9が有効、症例4が著効と判定した。投与前の膿より症例1では *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bacteroides uniformis* が、症例3では *Escherichia coli*, *Bacteroides thetaiotaomicron* が、症例4では *E. coli* が、症例6では *E. coli*, *B. uniformis* が、症例9では *E. coli*, *Fusobacterium varium* が検出され、その細菌学的効果は消失と判定した。

症例2, 7は下肢挫創後感染兼蜂巣炎で、ともに有効と判定した。投与前の膿より症例2では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* が、症例7では *E. coli* が検出され、細菌学的効果は消失と判定した。

症例5は背部感染性粉瘤で、本剤投与前に経口抗生物質を投与したが、炎症の諸症状、所見が増悪したので本剤を投与し6日目に諸所見の消失を認め、有効と判定した。

*〒272 千葉県市川市菅野5-11-13

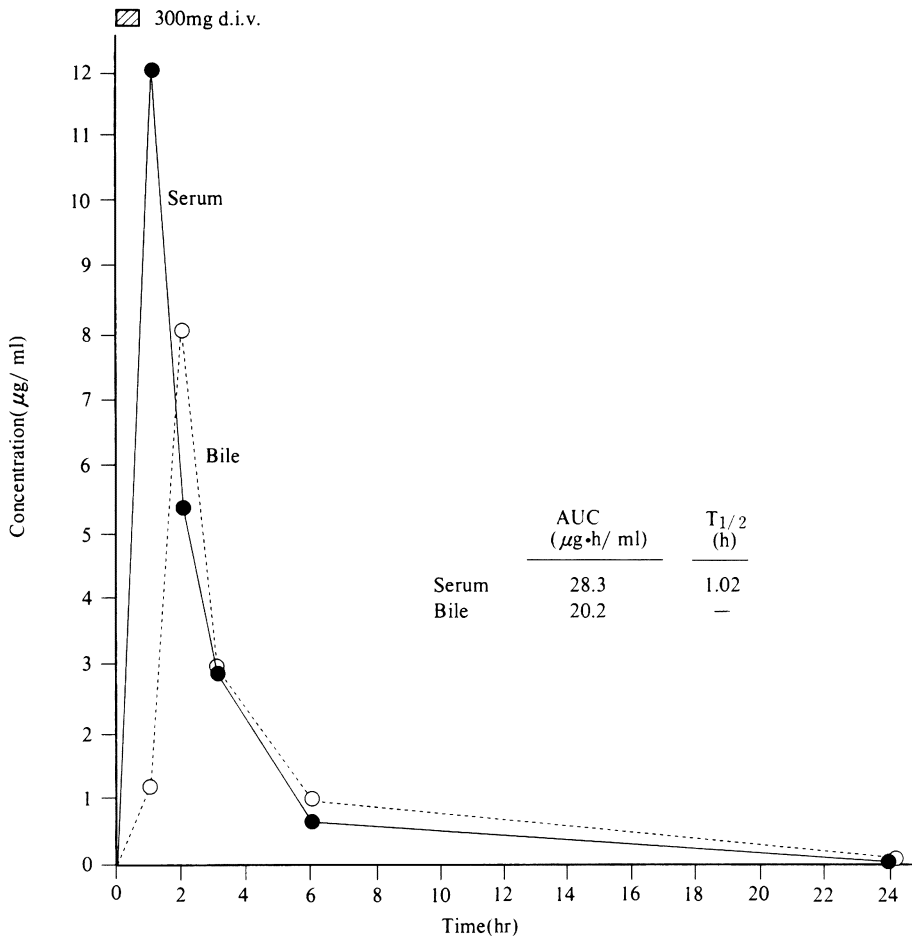


Fig. 1 Serum and bile concentration of biapenem

症例 8 は左第一趾蜂巣炎で、有効と判定した。投与前の膿より *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* が検出され、細菌学的効果は消失と判定した。

全例に対して本剤投与前に起炎菌の検索がなされたが、症例 5 のみは菌が検出されず、8 例より Table 2 に示すように *S. aureus* 2 株、*E. coli* 6 株、*B. uniformis* 2 株、*S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. anaerobius*, *B. thetaiotaomicron* および *F. varium* 各 1 株の計 17 株が同定され、いずれも投与後に消失した。これらの菌株のうち 10^6 cell/ml における MIC を判定し得たものについて IPM、CAZ および PIPC のそれと比較した成績を Table 3 に示したが、いずれの菌に対しても BIPM は他剤とほぼ同様の成績であり、特に *E. coli* に対しては最も

MIC が低値であった。胆汁移行 1 例、臨床検討例 9 例の計 10 例ともに、本剤に起因すると思われる自他覚的な副作用はなかった。また、臨床検討例 9 例に対する本剤投与前後の臨床検査値は、Table 4 に示すように、症例 3 の 1 例のみに本剤に起因するかもしれないと思われる GOT の軽度上昇が投与終了翌日に見られた。

総胆管結石症で T-tube を総胆管に挿入し、本剤 300mg 点滴静注後経時的に採取された血清中濃度および胆汁中濃度は Fig. 1 に示すように、静注終了 0.5 時間後の血清中濃度が $12.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示し、胆汁中濃度の最高値は静注終了 1.5 時間後の $8.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、その濃度比は血清中:胆汁中 = 1:0.7 であった。また血清中濃度および胆汁中濃度の AUC はそれぞれ順に $28.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $20.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で、その比は最高濃度比と同じであった。また、

Table 1. Clinical cases with biapenem administration

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment				Clinically isolated organism	Effect		Remarks
			Dose (mg×/day)	Route	Duration (days)	Total dose(g)		Bacteriological	Clinical	
1	45 M	periproctal abscess	300 × 2	d.i.v.	9	5.4	<i>S. epidermidis</i> <i>P. anaerobius</i> <i>B. uniformis</i>	eradicated	good	
2	37 F	wound infection of leg + right leg phlegmon	300 × 2	d.i.v.	8	4.8	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	eradicated	good	
3	41 M	periproctal abscess (DM)	300 × 2	d.i.v.	8	4.8	<i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	eradicated	good	puncture S- GOT ↑
4	61 M	periproctal abscess	300 × 2	d.i.v.	5	3.0	<i>E. coli</i>	eradicated	excellent	
5	63 M	infected atheroma of back	300 × 2	d.i.v.	8	4.8	(-)	unknown	good	incision
6	51 M	periproctal abscess	300 × 2	d.i.v.	8	4.8	<i>E. coli</i> <i>B. uniformis</i>	eradicated	good	puncture
7	56 M	wound infection of left leg + phlegmon	300 × 2	d.i.v.	8	4.8	<i>E. coli</i>	eradicated	good	
8	38 M	phlegmon of left 1st toe (DM)	300 × 2	d.i.v.	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	eradicated	good	
9	35 M	periproctal abscess	300 × 2	d.i.v.	6	3.6	<i>E. coli</i> <i>F. varium</i>	eradicated	good	puncture

Table 2. Isolated organisms and biological effect of biapenem

Isolated organisms	Biological effect					Eradication rate (%)
	Eradicated	Decreased	Persisted	Newly appeared	Unknown	
<i>S. aureus</i>	2					2/2
<i>S. epidermidis</i>	1					1/1
<i>S. pyogenes</i>	1					1/1
<i>E. faecalis</i>	1					1/1
<i>E. coli</i>	6					6/6
<i>K. pneumoniae</i>	1					1/1
<i>P. anaerobius</i>	1					1/1
<i>B. uniformis</i>	2					2/2
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1					1/1
<i>F. varium</i>	1					1/1
Total	17					17/17(100)

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates

Isolated organisms	Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>	biapenem	1			1												
	imipenem		1														
	ceftazidime												1				
	piperacillin									1							
<i>E. faecalis</i>	biapenem	1									1						
	imipenem								1								
	ceftazidime															1	
	piperacillin										1						
<i>E. coli</i>	biapenem	5	1	3	1												
	imipenem				1	4											
	ceftazidime				1	1	2						1				
	piperacillin								3	1		1					
<i>F. varium</i>	biapenem	1			1												
	imipenem				1												
	ceftazidime											1					
	piperacillin		1														

inoculum size : 10^6 CFU/ml

Table 4. Laboratory findings before and after biapenem administration

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	45	B	438	13.8	30.4	11000	5	41	39	13.3	15.4	0.76
		M	A	439	14.2	27.3	5400	3	15	12	6.3	11.9
2	37	B	459	13.0	32.1	10000	0	22	14	6.5	12.3	0.67
		F	A	453	12.8	47.6	7700	5	9	5	6.4	11.5
3	41	B	501	16.1	17.2	6900	1	14	16	4.5	21.7	0.95
		M	A	535	17.2	15.6	3700	4	46	36	4.6	11.1
4	61	B	439	14.7	27.6	10600	0	18	9	6.1	9.1	0.96
		M	A	418	13.9	28.8	6200	1	17	11	5.2	8.4
5	63	B	479	15.3	16.5	10400	0	18	9	4.3	12.5	1.23
		M	A	446	14.1	19.5	5900	3	16	9	3.6	13.7
6	51	B	487	15.0	21.3	9500	2	17	16	8.3	11.9	0.80
		M	A	474	14.8	22.5	5500	3	15	15	7.2	13.5
7	56	B	457	14.7	20.0	4600	4	19	27	3.8	11.5	0.74
		M	A	505	16.2	25.2	4600	7	18	28	4.6	10.0
8	38	B	392	11.3	45.6	11600	3	6	3	11.4	16.2	1.21
		M	A	333	9.5	29.9	6500	4	10	5	7.1	20.2
9	35	B	468	15.0	37.4	10400	0	12	14	6.5	12.1	0.73
		M	A	508	16.3	40.8	5600	3	18	13	6.5	10.4

B: before A: after

血清中濃度の $T_{1/2}$ は 1.02hr であった。

BIPM は 4 位にメチル基が導入されたカルバペネム化合物として合成され、人および各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ-I に極めて安定²⁾で、酵素阻害剤の併用を必要としない。また、ウサギやラットの脳波と行動に対する影響は imipenem, cefazolin, penicillin G に比べて極めて弱く、中枢神経系に対する作用は殆ど認めない³⁾。本剤は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、更に、*in vivo* の治療効果は他のカルバペネム系抗生物質より優れていることから、標準的臨床用量はより少ない投与量でよいと考えられている。

今回 1 例の検討ではあるが投与終了 5.5 時間後でも胆汁中濃度は 1.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を呈しており、胆道感染症の起原因菌としてグラム陰性桿菌が主であることを考慮すれば、本剤は胆道感染症に対して有効な抗生物質になり得ると考える。さらに、今回の臨床検討結果から肛門周囲膿瘍や浅在性化膿性疾患に対しても有効かつ安全であった。

胆汁移行検討および臨床検討において 1 例に軽度の GOT 上昇がみられた以外は副作用もみられず、本剤の

安全性は高いと判断され、外科領域における感染症に対しても高い有用性が認められたと考える。

文 献

- 1) 原 耕平:新薬シンポジウム L-627, I. L-627 の概要。第 41 回 日本化学療法学会西日本支部総会(演), 神戸, 1993
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36: 481~483, 1992.
- 3) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative Study of Certain Antibiotics on Epileptogeni Property, Including(1Rpi, 5S, 6S)-2 [[6, 7-Di-hydro-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.

Basic and clinical studies of biapenem in the surgical field

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka, Yoshihumi Takenaka and Keiiti Yoshino

Department of Surgery, Tokyo Dental College

5-11-13, Sugano, Ichikawa, Chiba 272, Japan

A new carbapenem antibiotic biapenem(BIPM) was investigated in terms of the serum level, biliary excretion and clinical efficacy.

The serum peak level of BIPM was 12.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ reached in 0.5 hours after the administration of 300mg by intravenous drip, and the serum half-time was 1.02 hours.

The peak concentration in bile was 8.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 1.5 hours after the administration.

Clinical response was good in all nine cases treated with this drug, and all 17 bacterial strains isolated from eight out of the nine cases as causative bacilli were eradicated after treatment. No side effects were noted, however slight mild elevation of serum GOT in one case was recognized.