

外科領域における biapenem の臨床使用成績

日伝晶夫・合地 明・岩垣博巳・折田薫三
岡山大学医学部 第一外科*

木村秀幸・片岡和男
岡山済生会総合病院 外科

大崎俊英・金 仁洙・室 雅彦・松川啓義・成末允勇
福山市市民病院 外科

卜部貴光・朝倉 晃・畠山哲朗
社会保険 広島市民病院 外科

13例の外科領域感染症に対し、biapenem(BIPM)の臨床検討を行なった。その結果、著効5例、有効6例、やや有効2例であり、有効率は84.6%であった。

分離された6株の細菌は全て消失した。

副作用は認めず、臨床検査値異常は一過性の肝機能検査値異常、血小板、好酸球の増多が各1例出現したが、いずれも軽度であった。以上より、BIPMは有用で安全な薬剤であると考えられた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 外科領域感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質でカルバペネム骨格の4位に methyl 基, 3位に pyrazolotriazolium 基を有し、腎デヒドロペプチダーゼ-Iに極めて安定で、酵素阻害剤の併用を必要とせず^{1,2)}、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、特に中枢神経に対する作用は殆ど認められていない。³⁾

本剤は、各種細菌が産生する殆どの β -ラクタマーゼに極めて安定であり、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している。^{4,5,6)}

BIPMを点滴静注後の血中濃度の推移は、臨床用量内でdose responseを示し、血中濃度半減期は約1時間である。BIPMは腹水中、喀痰中、胆汁中、女性性器組織内、上顎洞粘膜内、皮膚組織内等へ良好な移行を示し、尿中に未変化体として約60%が排泄される。⁷⁾

我々は、外科領域の感染症13例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。その臨床効果を一覧表で示す(Table 1)。内訳は創感染5例、腹腔内膿瘍2例、汎発性腹膜炎、骨盤死腔膿瘍、骨盤腹膜炎、急性胆嚢炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍各1例であった。

本剤の1回投与量を0.15gあるいは0.3gとし1日2回点滴静注した。投与期間は4日から10日で総投与量は2.25gから6.0gであった。投与量の設定は患者背景ならびに疾患の重症度を勘案して行った。効果判定は、本剤のそれぞれ、投与前、投与中、投与後の自覚所見を基として、体温、排膿、筋性防御、腹部膨満、圧痛などの推移、さらに白血球数、CRP、赤沈などの炎症反応の変化から、本剤投与3日以内に大半が消失・正常化あるいは改善したものを著効、5日以内に半数以上が消失・正常化あるいは改善したものを有効、7日以内に何らかの改善がみられたものをやや有効とし、7日以上にても改善がみられないものを無効とした。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤あるいは、明らかに本剤の臨床効果等に影響を与える薬剤の投与は行っていない。

臨床効果の検討では、13例中11例(84.6%)に著効または有効が得られた。その内訳は創感染では、5例中2例に著効、2例に有効がえられた。大腸癌を基礎疾患にもつ腹壁創感染の1症例では、投与後に起炎菌は消失したが、臨床効果はやや有効であった。腹腔内膿瘍2例はいずれも有効であった。汎発性腹膜炎、骨盤死腔膿瘍、骨盤腹膜炎、急性胆嚢炎、肛門周囲膿瘍の各1例は、

* 〒700 岡山市鹿田町2-5-1

Table 1. Clinical efficacy of biapenem

No.	Name	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Pre- therapy	biapenem			Isolates (before) ↓ (after)	Bacteri- ological response	Clinical efficacy	Adverse reac- tions	Laboratory findings
					Daily dose(g)	Term (day)	Total dose (g)					
1	N.O.	F 61	Wound infection Rectal cancer post op.	FMOX	0.3 × 2	9	5.4	(-) ↓ N.T.	Un- known	Good	-	-
2	K.N.	F 42	Wound infection Colonic/rectal cancer	CEZ	0.3 × 2	10	6.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	Era- di- cated	Fair	-	-
3	S.N.	F 60	Wound infection Uterine cancer	CEZ IPM/CS	0.3 × 2	4	2.4	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	Era- di- cated	Excel- lent	-	-
4	K.K.	F 32	Wound infection -	PIPC	0.3 × 2	10	6.0	(-) ↓ (-)	Un- known	Excel- lent	-	-
5	E.Y.	F 40	Wound infection -	-	0.3 × 2	8	4.8	N.T. ↓ N.T.	Un- known	Good	-	-
6	K.M.	F 75	Intraabdominal abscess Gastric cancer post op.	KM MINO	0.3 × 2	7	4.2	<i>P. vulgaris</i> ↓ <i>S. aureus</i> MRSA	Re- plac- ed	Good	-	GOT 22-86-10 GPT 7-93-6 T-Bil 0.4-1.5-0.4 D-Bil 0.1-0.8-0.1 γ-GTP 6-66-24
7	T.A.	M 66	Intraabdominal abscess Gastric cancer	-	0.3 × 2	7	4.2	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ N.T.	Un- known	Good	-	-
8	M.I.	F 42	Panperitonitis Ovarian cancer	CMZ CLDM	0.3 × 2	8	4.8	N.T. ↓ (-)	Un- known	Good	-	PLT 28.2-77.4
9	T.M.	M 80	Pelvic abscess Colonic/rectal cancer	FMOX CZX	0.3 × 2	5	3.0	<i>E. aerogenes</i> <i>B. fragilis</i> ↓ N.D.	Era- di- cated	Good	-	-
10	K.T.	F 22	Pelvic peritonitis -	-	0.15 × 2	9	2.55	(-) ↓ N.T.	Un- known	Excel- lent	-	-
11	N.K.	M 79	Acute cholecystitis Colonic/rectal cancer Diabets mellitus	PIPC	0.3 × 2	7	4.2	(-) ↓ N.T.	Un- known	Excel- lent	-	Eos 0-17-1
12	M.T.	F 76	Liver abscess Cholangiocarcinoma	FMOX	0.3 × 2	6	3.6	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ N.T.	Un- known	Fair	-	-
13	K.M.	M 73	Periproctal abscess Colonic/rectal cancer	AMK NFLX	0.15 × 2	8	2.25	<i>S. aureus</i> ↓ N.D.	Era- di- cated	Excel- lent	-	-

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N.T.: not tested N.D.: not done KM: kanamycin
MINO: minomycin FMOX: flomoxef CZX: ceftizoxime CMZ: cefmetazole CLDM: clindamycin
CEZ: cefazolin IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium PIPC: piperacillin AMK: amikacin NFLX: norfloxacin

著効または有効であったが、胆管癌を基礎疾患にもつ肝膿瘍のみ、やや有効であった (Table 2)。

病巣分離菌別の臨床効果は、単独菌感染 4 例のうち *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* の 2 例が著効、*Proteus vulgaris* の 1 例が有効、*Pseudomonas aeruginosa* の 1 例がやや有効であった。複数菌感染の 3 例は 2 菌種の混合感染であり、有効 2 例、やや有効 1 例であった。

病巣分離菌別の細菌学的効果を見ると *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* による単独菌感染の全例で菌が消失した。複数菌感染 3 例では消失 1 例、不明 2 例であった (Table 3)。

延菌株で表した分離菌別細菌学的効果を見ると *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides fragilis*, *S. aureus* の 6 株全てが消失した。

自他覚的な副作用は認められず、臨床検査値異常は GOT(22→86→10IU/l), GPT(7→93→6IU/l), 総ビリルビン(0.4→1.5→0.4mg/dl), 直接ビリルビン(0.1→0.8→0.1mg/dl), γ -GTP(6→66→24IU/l)の上昇が 1 例、血小板数($28.2 \rightarrow 77.4 \times 10^4/\mu\text{l}$)の増加が 1 例、好酸球(0→1%)の増多加が 1 例の計 3 例に認められたが、いずれも一過性で軽度なものであった。

以上より BIPM は外科領域感染症に対し有用性の高い

Table 2. Clinical efficacy of biapenem classified by infections

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Wound infection	5	2	2	1		4/5
Intraabdominal abscess	2		2			2/2
Panperitonitis	1		1			1/1
Pelvic abscess	1		1			1/1
Pelvic peritonitis	1	1				1/1
Acute cholecystitis	1	1				1/1
Liver abscess	1			1		0/1
Periproctal abscess	1	1				1/1
Total	13	5	6	2		11/13(84.6)

Table 3. Bacteriological response of biapenem

Isolates	Cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	1	1					
<i>E. faecalis</i>	1	1					
<i>P. vulgaris</i>	1			1			
<i>P. aeruginosa</i>	1	1					
<i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1					1	
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1					1	
<i>E. aerogenes</i> + <i>B. fragilis</i>	1	1					
Total	7	4		1		2	5/5

薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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. *Antimicrob Agents Chemother* 36(2) : 481~483, 1992
- 2) Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S : Inactivation of new carbapenem antibiobiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 30 : 129~134, 1992
- 3) 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 Pharmacobiodyn* 14 : 509~517, 1991
- 4) 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 . *Antimicro Agents Chemother* 34(6) : 994~1000, 1990
- 5) Harold C. Neu, Jian-Wei Gu, Wei Fang and Nai-xun Chin : *In Vitro* Activity and β - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36(7) : 1418~1423, 1992
- 6) Yoshida M and Mitsuhashi S : *In Vitro* Antibacterial Activity and β - Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 9 : 625~629, 1990
- 7) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura K and Sasaki T : Phase I study of L-627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 31(2) : 70~76, 1993

Clinical study on biapenem in surgical infections

Akio Hizuta, Akira Gohchi, Hiromi Iwagaki and Kunzou Orita

Department of Surgery I, School of Medicine, Okayama University

2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Hideyuki Kimura and Kazuo Kataoka

Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

Toshihide Oosaki, Hitoshi Kin, Masahiko Muro,

Hiroyoshi Matsukawa and Mitsuo Narusue

Department of Surgery, Fukuyama City Hospital

Takamitsu Urabe, Hikaru Asakura and Tetsuro Hatayama

Department of Surgery, Hiroshima City Hospital

A clinical study on biapenem(BIPM), a new carbapenem was performed in 13 infected patients in the field of surgery. There were obtained excellent in 5 patients, good in 6 and fair in 2, that is, the clinical efficacy rate was 84.6%.

Bacteriological efficacy rate was 100%.

No adverse reaction was noted, though the mild and transient disorder in liver function, increase of platelet and eosinophiles counts were observed in one case respectively.

From the above results, BIPM was considered both the useful and safe antibiotic.