

Biapenemの耳鼻咽喉科領域における臨床的検討

浅井英世・野入輝久・神島俊子・渡辺雄介
市立吹田市民病院耳鼻咽喉科*

吉田淳一
大阪通信病院耳鼻咽喉科

津田 守・西村将人
住友病院耳鼻咽喉科

執行昭男・河野幹子
大阪回生病院耳鼻咽喉科

芦田健太郎
川西市立病院耳鼻咽喉科

松永 享・有賀秀治
大阪大学医学部耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科感染症患者23名に新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)を投与し臨床的効果、安全性および有用性について検討した。

有効性評価対象は22例で疾患別の有効例は、中耳炎(含む乳様突起炎)3例中1例、副鼻腔炎2例中2例、扁桃炎7例中6例、扁桃周囲膿瘍5例中3例、咽頭・喉頭炎4例中4例および先天性耳瘻孔1例中1例であった。分離菌別消失率は *Staphylococcus aureus* などグラム陽性菌が82.4%(14/17)、*Klebsiella pneumoniae* などグラム陰性菌が100%(4/4)、*Fusobacterium nucleatum* など嫌気性菌が66.7%(2/3)であり、全体で88.3%(20/24)であった。

安全性の検討では自覚的副作用および臨床検査値の異常変動とも認められなかった。以上の結果より本剤は当科領域細菌感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Biapenem, カルバペネム, 耳鼻咽喉科領域感染症

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の β -ラクタム系抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の4位に methyl 基を、3位に pyrazolotriazolium 基を有し¹⁾、ヒトおよび各種動物の dehydropeptidase-I (DHP-I)に安定で、DHP-I阻害剤の併用や腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能である²⁾。毒性は全般的に他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられるが、特に中枢神経系に対する作用は動物実験においてほとんど認められていない^{3,4)}。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域の各種細菌感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を検討したの

で報告する。

対象は平成3年10月から平成4年5月までの期間に大阪大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連病院を受診し、臨床症状・所見から細菌感染が強く疑われ、かつ注射剤が適応と考えられた感染症患者で、試験参加の同意を得た男性15名、女性8名、計23名に使用した。年齢は15歳から58歳であった(Table 1)。

投与方法は原則としてBIPMを1回150~300mgを1日2回30~60分間点滴静注し、投与期間は3~14日とし、患者の状態に応じて適宜増減としたが投与量の上限は1日1200mgまでとした。

効果判定可能症例は22例で、慢性中耳炎の急性増悪

1例、慢性中耳炎1例、急性乳様突起炎1例、急性副鼻腔炎2例、急性扁桃炎7例、扁桃周囲膿瘍5例、急性咽頭・喉頭炎4例および先天性耳瘻孔の急性炎症1例であった。

非ステロイド系鎮痛剤が併用された1例 (Case No. 23) は効果判定から除外した。

臨床効果は、自覚症状のほか、胸部X線像(副鼻腔炎)、血沈、CRP、白血球数の検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価した。細菌学的効果は起炎菌の消長より消失、減少または部分消失、菌交代、存続、不明の5段階で評価した。安全性については、副作用お

Table 1-1. Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)		Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
				Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
1	38	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.3 \times 2	8	4.8	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.2) <i>α-Streptococcus</i> (0.1)	Peristed	Poor	(-)	
							<i>Corynebacterium</i> sp.(0.78) <i>α-Streptococcus</i> (3.13)				
2	46	M	Chronic otitis media	0.3 \times 2	5	3.0	<i>S. epidermidis</i> (0.025) <i>S. epidermidis</i> (0.05)	Peristed	Fair	(-)	
3	21	M	Acute mastoiditis	0.3 \times 2	4	2.1	(-) not done	Unknown	Good	(-)	
4	44	F	Acute paranasal sinusitis	0.3 \times 2	3	1.8	(-) (-)	Unknown	Excellent	(-)	
5	55	M	Acute paranasal sinusitis	0.3 \times 2	4	2.4	(-) Normal flora	Unknown	Excellent	(-)	
6	32	M	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	3	1.8	<i>S. aureus</i> (0.1) <i>S. pyogenes</i> (0.025) Normal flora	Eradicated	Excellent	(-)	
7	34	M	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	5	2.4	<i>S. pyogenes</i> (0.05) (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
8	28	M	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.1) (-)	Eradicated	Good	(-)	
9	20	F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2 0.6 \times 2	5 3	6.6	NF-GNR (0.05) (-)	Eradicated	Good	(-)	
10	19	F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2 0.6 \times 2	3 4	6.0	<i>α-Streptococcus</i> (0.025) (-)	Eradicated	Good	(-)	
11	39	M	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	3	1.8	<i>E. cloacae</i> (0.1) <i>K. pneumoniae</i> (0.2) <i>A. calcoaceticus</i> (0.2) <i>H. influenzae</i> (0.2) <i>H. parainfluenzae</i> (3.13)	Replaced	Fair	(-)	
12	30	M	Acute tonsillitis	0.6 \times 2	6	6.6	<i>S. pneumoniae</i> (0.25) <i>α-Streptococcus</i> (0.1) (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
13	24	M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	6	3.6	<i>S. pyogenes</i> (0.025) (-)	Eradicated	Excellent	(-)	
14	26	M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	5	3.0	<i>V. parvula</i> (0.05) Normal flora	Eradicated	Good	(-)	
15	42	F	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	7	4.2	Normal flora not done	Unknown	Excellent	(-)	

NF-GNR: non glucose fermentative gram negative rod

Table 1-2. Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)		Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
				Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
16	17	M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	6	3.6	<i>S. aureus</i> (0.025) <i>S. agalactiae</i> (0.05) <i>F. nucleatum</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.2)	Replaced	Poor	(-)	
17	25	M	Peritonsillar abscess	0.3 \times 2	3	1.8	<i>F. varium</i> (1.56) <i>Fusobacterium</i> sp. (0.1)	Perisisted	Poor	(-)	
18	58	F	Acute pharyngitis	0.6 \times 2 0.3 \times 1	3 1	3.9	<i>S. sanguis</i> (0.025) <i>S. mitis</i> (0.05) (-)	Eradicated	Good	(-)	
19	23	F	Acute pharyngolaryngitis	0.3 \times 2	6	3.3	α - <i>Streptococcus</i> (0.05) (-)	Eradicated	Good	(-)	
20	56	F	Acute pharyngolaryngitis	0.3 \times 2 0.3 \times 1	9 3	6.3	<i>S. epidermidis</i> (0.2) (-)	Eradicated	Good	(-)	
21	15	M	Acute laryngitis	0.3 \times 2	3	1.8	Normal flora Normal flora	Unknown	Excellent	(-)	
22	33	F	Fistula auris congenita (acute exacerbation)	0.6 \times 2	8	9.0	(-) (-)	Unknown	Good	(-)	
23	21	F	Acute tonsillitis	0.3 \times 2	4	2.1	<i>V. parvula</i> (1.56) not done	Unknown	Un-evaluable	(-)	

Table 2. Clinical effect of biapenem

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic otitis media (acute exacerbation)	1				1	0/1
Chronic otitis media	1			1		0/1
Acute mastoiditis	1		1			1/1
Acute paranasal sinusitis	2	2				2/2
Acute tonsillitis	7	3	3	1		6/7(85.7)
Peritonsillar abscess	5	2	1		2	3/5(60.0)
Acute pharyngitis	1		1			1/1
Acute pharyngolaryngitis	2		2			2/2
Acute laryngitis	1	1				1/1
Fistula auris congenita (acute exacerbation)	1		1			1/1
Total	22	9	8	2	3	17/22(77.3)

よび臨床検査値異常をもとに安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題がある、不明の5段階で評価した。

臨床効果は Table 2 に示したように著効9例、有効8例、やや有効2例、無効3例で有効率77.3%であった。疾患別では急性乳様突起炎1例、急性副鼻腔炎2例、急性咽頭・喉頭炎4例および先天性耳瘻孔の1例は有効率100%であった。慢性中耳炎の急性増悪および慢性中耳炎は

各1例であったが、やや有効1例、無効1例であった。急性扁桃炎は7例で有効率85.7%、扁桃周囲膿瘍は5例であり有効率60%であった。

細菌学的効果は Table 3 に示した。16例よりグラム陽性菌は9菌種、17株が検出され、 α -*Streptococcus* が最も多く、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* の順であり、菌消失率は82.4%であった。グラム陰性菌は4菌種、4株が検出され菌消失率は100%であった。嫌気

Table 3. Bacteriological effect

Isolate organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	3	3		3/3
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	1/2
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
<i>S. pyogenes</i>	3	3		3/3
<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
<i>S. sanguis</i>	1	1		1/1
<i>S. mitis</i>	1	1		1/1
α - <i>Streptococcus</i>	4	3	1	3/4
<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1	0/1
Sub-total	17	14	3	14/17(82.4)
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
<i>E. cloacae</i>	1	1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
NF-GNR	1	1		1/1
Sub-total	4	4		4/4 (100.0)
<i>F. nucleatum</i>	1	1		1/1
<i>F. varium</i>	1		1	0/1
<i>V. parvula</i>	1	1		1/1
Sub-total	3	2	1	2/3 (66.7)
Total	24	20	4	20/24(83.3)

NF-GNR: non glucose fermentative gram negative rod

性菌は3菌種、3株が検出され菌消失率は66.7%であった。

菌種ごとに分離菌株のMIC測定($\mu\text{g/ml}$)を行ない、結果をTable 1に示した。全体的にMICは1以下のものが多かったが、 α -*Streptococcus*、*Haemophilus parainfluenzae*それぞれ1株が3.13、*Fsobacterium varium*が1.56であった。

自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった(Table 1)。

当科領域の日常診療において、感染症は重要な疾患であり、薬物療法には抗菌力および安全性の両面から近年 β -ラクタム剤の使用頻度が高く、その開発は目覚ましいものがある。 β -ラクタム剤のなかでカルバペネム系抗生剤はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、最も強い抗菌力を有している。

耳鼻咽喉科領域の急性感染症では、*S. aureus*を初めとする staphylococci と *Streptococcus pneumoniae* を含む streptococci、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が起炎菌として分離される場合が多く、慢性感染症では *S. aureus* のほか、*Proteus mirabilis*、*Provi-*

dencia rettgeri、*H. influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌の検出率が高くなる^{5,6)}。

本剤は各種細菌由来の β -lactamaseに極めて安定で、これらの起炎菌に対して優れた抗菌力を有し⁷⁻⁹⁾、さらに感染動物実験において*S. aureus*、*P. aeruginosa*などの各種病原菌による感染症に対して顕著な治療効果があると報告されている^{10,11)}。

これらの成績より、本剤は耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に対する臨床効果が期待できると考え、23例に使用し、有効性と安全性について検討を加えた。

臨床効果では、急性乳様突起炎、急性副鼻腔炎、急性咽頭・喉頭炎および先天性耳瘻孔の各症例は有効率100%であった。特に症例数は少ないが急性副鼻腔炎の2例は3~4日間の投与で自覚症状が改善し、著効であった。一方、やや有効以下の症例が5例あり、慢性中耳炎2例(Case No. 1, 2)は症状所見の改善が乏しくやや有効および無効であった。しかし、扁桃炎の1例(Case No. 11)および扁桃周囲膿瘍の1例(Case No. 25)は本剤300mgを1日2回、3日間投与で自覚症状の改善傾向がみられたこと、1回の投与量を治療中に300mgから

600mgに変更した扁桃炎2例(Case No. 9, 10)が有効であったことから推測すれば、投与量が不十分であった可能性もあり、今後は投与量、投与方法の検討が必要と考えられた。

細菌学的効果は16菌種24株が検出され、菌消失率は83.3%であった。消失しなかった4株の内 *Staphylococcus epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Corynebacterium* sp. の3株は真珠腫をともなった慢性中耳炎よりの分離菌であり、MICがそれぞれ0.02, 0.1, 0.2 μ g/mlと低かったにもかかわらず消失しなかった。扁桃周囲膿瘍より分離された *F. varium* のMICは1.56 μ g/mlとやや高く、1回投与量300mgでは消失しなかった。

安全性については、全例に副作用、臨床検査値の異常を認めなかった。

以上の成績より本剤は、耳鼻咽喉科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤であることが確認された。

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) 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(2): 481~483, 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]-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 β Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acid A, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats: *Antimicrob Agent Chemother* 37(2): 199~202, 1993
- 5) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症—その検出菌の動向と薬剤選択—。 *JOHNS* 4: 525~528, 1988
- 6) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科感染症—経口抗菌薬の特徴とその使い分け—。 *Phama Medica* 7: 137~142, 1992
- 7) 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. *Antimicrob Agent Chemother* 34(6): 994~1000, 1990
- 8) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and β -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agent Chemother* 36(7): 1418~1423, 1992
- 9) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 625~629, 1990
- 10) Petersen P J, Jacobs N V and Weiss WJ Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agent Chemother* 35(1): 203~207, 1991
- 11) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new β -methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

Clinical study of biapenem in otorhino otorhinolaryngology

Hideyo Asai, Teruhisa Noiri, Toshiko Kamihata and Yusuke Watanabe

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital
2-13-20, Katayama-cho, Suita-shi 564, Japan

Junichi Yoshida

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Teishin Hospital

Mamoru Tsuda and Masato Nishimura

Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital

Akio Shigyo and Motoko Kohno

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Kaisei Hospital

Kentaro Ashida

Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi Municipal Hospital

Tohru Matsunaga and Hideharu Aruga

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School

The effectiveness and safety of the new carbapenem antibiotic, biapenem(BIPM), for infections in the otorhinolaryngological field were evaluated. The drug was administered to 23 patients, but 1 was excluded from the study. Clinical efficacy rate 77.3% and as for bacteriological efficacy, the eradication rate was 83.3% in 22 cases. No adverse drug reaction or abnormal laboratory findings were observed in all cases. The results suggest that the drug is extremely effective and useful for bacterial infections in the otorhinolaryngological field.