

外科領域における biapenem の基礎的、臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・水野 章・真下啓二・石原 博・久田正純
名古屋市立大学第1外科学教室*

伊藤昭敏・保里恵一
掛川市立総合病院外科

鈴木達也
高浜市立総合病院外科

岩井昭彦・水野裕支・早川哲史・前田誠司
知多厚生病院

柴田純孝・毛利紀章
名古屋市立緑市民病院

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

(1) 抗菌力:外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀/MIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)はそれぞれ 25/50, $\leq 0.20/\leq 0.20$, $\leq 0.20/0.39$, 0.39/0.78 であった。

(2) 胆汁中移行:胆石症術後症例における本剤 300mg 点滴投与時の血漿中と胆汁中の最高濃度はそれぞれ 20.7 $\mu\text{g/ml}$ と 1.4 $\mu\text{g/ml}$ に達した。

(3) 臨床使用成績:外科的感染症 28 例の総合臨床効果は著効 9 例, 有効 17 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で, 92.9% の有効率であった。細菌学的には消失 19 例, 菌交代 2 例, 部分消失 1 例, 存続 2 例で, 87.5% の消失率であった。自覚的副作用は認められず, 臨床検査値は 6 例において異常変動を示した。

Key words: Biapenem, カルバペネム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリ一株式会社で開発された新規のカルバペネム系注射用抗生物質である。本剤は既存のカルバペネム系抗生物質に比べ、腎デヒドロペプチダーゼ-I に対して極めて安定で、酵素阻害剤の併用を必要としない。また、中枢神経系に対する副作用は殆ど示さない。抗菌活性の面からは、 β -ラクタマーゼに極めて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌力を持つなど、優れた特徴を有している。本剤の安全性についてはすでに一般毒性試験、生殖毒性試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験および臨床第 I 相試験によって確認されている¹⁾。

基礎的、臨床的検討を行ない、その有効性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

1991年に名古屋市立大学第1外科病棟において得られた病巣分離保存株のうち、*Staphylococcus aureus* 20 株、*Escherichia coli* 20 株、*Klebsiella pneumoniae* 12 株、*Pseudomonas aeruginosa* 20 株について、本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、imipenem (IPM)²⁾, cefuzonam (CZON)³⁾, methicillin (DMPPC)⁴⁾, ceftazidime (CAZ)⁵⁾, aztreonam (AZT)⁶⁾ における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は MIC2000 システムによる Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域にお

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

であり、最終接種菌量は 10^5 個/ml である。

2. 胆汁中移行

軽度の肝機能障害を伴う胆石症術後の70歳の男性において、本剤 300mg を 30分間で点滴静注し、血漿中および胆汁中濃度の推移を検討した。検体の採取は、血液では薬剤投与開始後 30分(点滴終了直後)、1, 2, 4, 6時間の5ポイントとし、ヘパリン添加で採血ののち速やかに冷却下遠心分離して得られた血漿に等量の安定化剤 [50%(V/V)エチレングリコール:1M 3-(N-モルフォリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)緩衝液(pH7.0)=1:1]を加えて-80℃で保存した。胆汁の採取は投与開始後 1, 2, 3, 4, 6時間の5ポイントとし、T字管を介して採取した胆汁に等量の安定化剤を加えて混和した後、-80℃で冷凍保存した。各検体の濃度測定は *S. aureus* IFO 14607株を検定菌とするペーパーディスク法で行ない、検出限界は約 0.06 $\mu\text{g/ml}$ である。

3. 臨床的検討

1991年2月より1992年10月までの間に、教室および掛川市立総合病院外科、高浜市立病院外科、知多厚生病院外科、名古屋市立緑市民病院外科において治験参加の同意を得られた外科的感染症 28例に本剤を投与し、その臨床および細菌学的効果と安全性について検討した。なお、試験に先立ち患者に β -ラクタム剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行なった。すなわち、

外科的処置の有無に拘わらず、著効とは本剤投与3日以内に主要症状の2/3以上が消失または著明に改善したものの、有効とは投与5日以内に主要症状の過半数が消失または著明に改善したものの、やや有効とは症状になんらかの改善がみられたものの、無効とは症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、部分消失、不変、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

13株のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を含む *S. aureus* 20株に対する本剤の抗菌力は MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) がそれぞれ 25/50であった。このうち7株のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)はすべて 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、対照薬との比較では IPM と同等で、CZON より 2~4倍、DMPPC よりは 8~16倍優っていた。一方、13株のMRSAに対する本剤のMICは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ と中等度耐性を示したが、対照のIPM、CZON よりは良好な結果であった。

E. coli 20株に対する本剤のMIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は $\leq 0.20/\leq 0.20$ と、極めて良好な結果であり、対照としたIPM、CZON、CAZ、AZTのいずれよりも明らかに優れていた。

Table 1. MIC of biapenem and other antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) by (10^5 cells/ml) MIC2000										MIC ₅₀	MIC ₉₀	
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>S. aureus</i> (20)	biapenem	7						2	5	6			25	50
	imipenem	7								1	10	2	100	100
	cefuzonam		2	5							1	12	>100	>100
	methicillin				5	2							13	>100
<i>E. coli</i> (20)	biapenem	20											≤ 0.20	≤ 0.20
	imipenem	10	4	5	1								≤ 0.20	0.78
	cefuzonam	11	2	5		1		1					≤ 0.20	0.78
	ceftazidime	12	1	2	3		1					1	≤ 0.20	1.56
	aztreonam	11	3	2	1	1	1	1				1	≤ 0.20	6.25
<i>K. pneumoniae</i> (12)	biapenem	6	6										≤ 0.20	0.39
	imipenem	1	4	7									0.78	0.78
	cefuzonam	11		1									≤ 0.20	≤ 0.20
	ceftazidime	9	1	1	1								≤ 0.20	0.78
	aztreonam	11	1										≤ 0.20	≤ 0.20
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem	4	10	4		1		1					0.39	0.78
	imipenem				11	7							1.56	3.13
	cefuzonam								5	4	5	6	100	>100
	ceftazidime				13	1	1	1	1	3			1.56	50
	aztreonam						7	6	2	3	2		12.5	50

K. pneumoniae 12 株に対しては本剤は MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) が ≤ 0.20/0.39 の結果であった。これは AZT, CZON よりやや劣るものの、IPM との比較では約 2 倍の抗菌力であった。

P. aeruginosa 20 株に対する抗菌力では本剤は MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) が 0.39/0.78 と極めて良好な結果が得られ、IPM, CAZ より 4 倍以上、AZT よりは 16 倍以上優れていた。

2. 胆汁中移行 (Fig. 1)

本剤 300mg を点滴静注後の血漿中濃度は、投与開始後 30 分 (点滴終了直後) に 20.7 μg/ml のピークを示し、以後は漸減して 6 時間後には 0.5 μg/ml となった。これに対して胆汁中濃度は 1 時間後に 1.4 μg/ml のピークに達し、以後 2 時間後 0.6 μg/ml, 3 時間後 0.4 μg/ml, 4 時間後 0.2 μg/ml, 6 時間後 0.1 μg/ml と漸減した。最高濃度でみた対血漿中濃度比は 0.068 であった。

3. 臨床使用成績

対象症例は男性 18 例、女性 10 例の計 28 例で、年齢は 14 歳から 76 歳まで平均 55.5 歳であった。投与方法は

100 ないし 200ml の生理食塩水または 5% ブドウ糖液に本剤を溶解し、30～60 分かけて点滴静注した。投与量は 1 回 150mg 日 3 回が 2 例、1 回 300mg 日 2 回が 24 例、1 回 300mg 日 3 回が 1 例、1 回 450mg 日 2 回が 1 例で、総投与量は 2550mg から 8400mg まで、平均 5641mg であった (Table 2)。

疾患別に見た症例の内訳は、腹膜炎 9 例、術後腹腔内感染 6 例、胆道感染・肝膿瘍 7 例、肛門周囲膿瘍 2 例、術後創感染 2 例、壊疽性筋膜炎 1 例、蜂巣炎 1 例である。これらに対する臨床効果は術後腹腔内感染における無効の 1 例と肝膿瘍のやや有効の 1 例を除き、28 例中 26 例で著効あるいは有効の結果が得られ、有効率は 92.9% と極めて良好であった (Table 3)。

分離菌別の臨床効果 (Table 4) をみると、単独菌感染で 92.9%、複数菌感染で 90.0% の有効率であった。前述した術後腹腔内感染の無効の 1 例は *P. aeruginosa* 単独分離の症例であり、また肝膿瘍でやや有効となった症例からは *α-Streptococcus* と *Peptostreptococcus micros* が分離された。

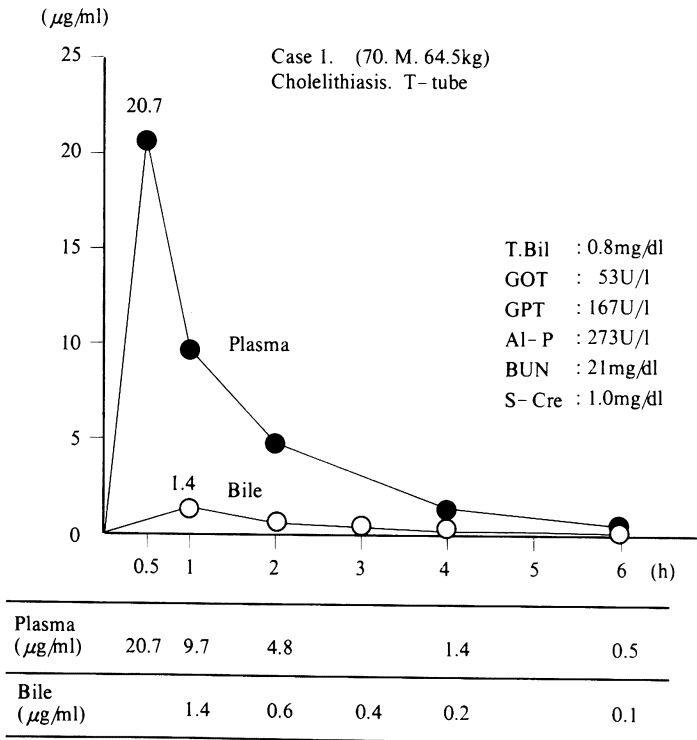


Fig. 1. Plasma and bile levels of biapenem (bioassay method) biapenem 300mg drip infusion 30 minutes

Table 2-1. Clinical summary of infectious patients treated with biapenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Treatment		Organisms	MIC	Effect		Adverse reaction
					mg × times × days	Total dose (mg)			Clinical	Bacteriological	
1	14 F	Periappendiceal abscess	(-)	Severe	150×3×8	3300	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)		Good	Eradicated	GOT(16→11→63→29) GPT(7→85→47)
2	66 F	Localized peritonitis	(-)	Moderate	300×2×10	6000	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i> ↓ (-)	≤ 0.025	Excellent	Eradicated	(-)
3	22 F	Panperitonitis	(-)	Moderate	300×2×8	4800	<i>E. coli</i> ↓ (-)	≤ 0.025	Excellent	Eradicated	(-)
4	62 M	Perforative peritonitis	Ascending colon diverticulum	Severe	300×3×9	8100	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)		Good	Eradicated	GOT(21→58→15) GPT(11→88→23) γ-GTP(23→102→38)
5	62 M	Perforative peritonitis Douglas abscess	(-)	Severe	300×2×8	4500	<i>B. fragilis</i> <i>B. uniformis</i> ↓ (-)	0.39 0.78	Good	Eradicated	GOT(27→154→60→27) GPT(24→185→242→53) ALP(39→92→103→113) LDH(366→505→353) γ-GTP(25→172→181→112) LAP(238→266) BUN(9.8→31.5→30.2→33.0)
6	67 F	Perforative peritonitis	(-)	Severe	300×2×10	6000	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. distasonis</i> ↓ (-)	0.10 1.56 1.56	Excellent	Eradicated	Plt(18.6→39.6→51.2→49.4)
7	66 F	Biliary peritonitis Cholecystitis	Cholelithiasis	Moderate	300×2×11	6600	(-)		Good	Unknown	(-)
8	28 M	Localized peritonitis	(-)	Moderate	300×2×10	6000	<i>E. coli</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	0.05 0.10	Good	Replaced	(-)
9	43 F	Localized peritonitis	(-)	Moderate	300×2×9	5400	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.10 0.20	Excellent	Eradicated	(-)
10	49 F	Postoperative Intraabdominal Infection	Cholangioma Sjögren's syndrome	Mild	300×2×5	3000	CNS ↓ (-)	0.78	Good	Eradicated	(-)
11	70 M	Postoperative Intraabdominal Infection Wound infection	Pancreatic cancer	Moderate	300×2×7	4200	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.05	Poor	Persisted	Eosinophil (2→6→2)
12	44 F	Postoperative Intraabdominal Infection	Gastric cancer	Moderate	300×2×14	8400	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.78	Good	Eradicated	(-)
13	68 M	Postoperative Intraabdominal abscess	Colonic cancer	Moderate	300×2×11	6000	<i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	3.13 0.78	Good	Eradicated	(-)

Table 2-2. Clinical summary of infectious patients treated with biapenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Treatment		organisms	MIC	Effect		Adverse reaction
					mg × times × days	Total dose (mg)			Clinical	Bacteriological	
14	44 M	Postoperative Intraabdominal abscess	Colonic cancer Ileus	Moderate	300×2×14	8400	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	3.13	Excellent	Eradicated	(-)
15	61 M	Postoperative Biliary fistula	Gastric cancer	Moderate	300×2×13	7500	<i>C. freundii</i> ↓ <i>C. freundii</i>	0.10 0.10	Good	Persisted	(-)
16	60 M	Cholangitis	Obstructive jaundice	Moderate	300×2×10	6000	N.D.		Good	Unknown	(-)
17	64 M	Cholecystitis	Hypertension	Severe	300×2×8	4800	<i>C. freundii</i> ↓ (-)	≤0.025	Excellent	Eradicated	(-)
18	76 M	Cholecystitis	(-)	Severe	300×2×8	4800	<i>E. coli</i> ↓ (-)	1.56	Excellent	Eradicated	(-)
19	69 M	Postoperative Cholecystitis	Gastric cancer Prostatic cancer Hypertension	Mild	300×2×7	4200	N. D.		Good	Unknown	(-)
20	65 F	Cholecystitis	(-)	Severe	300×2×7	4200	N. D.		Good	Unknown	(-)
21	71 M	Liver abscess Cholecystitis Cholangitis	Colonic cancer	Severe	300×2×11	6600	<i>X. maltophilia</i> ↓ (-)	>100	Good	Eradicated	(-)
22	74 F	Postoperative Liver abscess	Carcinoma of the papilla of Vater Metastatic liver cancer	Moderate	300×2×15	8400	<i>α - Streptococcus</i> <i>P. micros</i> ↓ <i>α - Streptococcus</i>	0.10 0.10 0.10	Fair	Partially eradicated	(-)
23	35 M	Periproctal abscess	(-)	Moderate	300×2×5	3000	<i>E. coli</i> <i>P. anaerobius</i> ↓ (-)	≤0.025 0.39	Excellent	Eradicated	(-)
24	34 M	Periproctal abscess	(-)	Moderate	300×2×10	5700	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. agalactiae</i> ↓ (-)	≤0.025 0.20 ≤0.025	Good	Eradicated	GPT(37→51→78)
25	62 M	Postoperative Wound infection	Rectal cancer Postoperative ileus	Mild	150×3×6	2550	<i>B. fragilis</i> ↓ (-)		Good	Eradicated	(-)
26	62 M	Postoperative Wound infection	Rectal cancer Hypertension	Moderate	300×2×14	8400	<i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)		Good	Eradicated	(-)
27	43 M	Gangrenous fasciitis	(-)	Moderate	300×2×11	6600	<i>Bacteroides</i> sp. ↓ (-)	0.39	Excellent	Eradicated	(-)
28	72 M	Phlegmon	Diabetes mellitus ASO	Moderate	450×2×5	4500	CNS ↓ (-)	0.10	Good	Eradicated	(-)

Table 3. Clinical effect classified by infectious disease

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis & Intraabdominal infection	9	4	5			9/9
Postoperative peritonitis & Intraabdominal infection	6	1	4		1	5/6
Cholecystitis & Cholangitis	5	2	3			5/5
Liver abscess	2		1	1		1/2
Periproctal abscess	2	1	1			2/2
Wound infection	2		2			2/2
Gangrenous fasciitis	1	1				1/1
Phlegmon	1		1			1/1
Total	28	9	17	1	1	26/28 (92.9)

症例単位で細菌学的効果 (Table 5) をみると、24 例中消失 19 例、菌交代 2 例、部分消失 1 例、存続 2 例で、消失と菌交代を合わせた消失率は 87.5% と優れた成績であり、臨床効果ともよく相関していた。菌が存続した 2 例のうち、1 例は胃癌術後に胆汁瘻を合併した *Citrobacter freundii* による腹腔内感染の症例であり、残る 1 例は前述の *P. aeruginosa* による術後腹腔内感染の症例である。部分消失の 1 例は前述した肝膿瘍の症例である。

菌株単位で菌の消長 (Table 6) をみると、36 株中消失 33 株、存続 3 株で消失率は 91.7% と良好な結果であった。存続したのは α -*streptococcus* と *C. freundii* および *P. aeruginosa* の各 1 株ずつで、これらに対する本剤の MIC はそれぞれ 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の投与に伴う自他覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動は 6 例に認められた。項目別には肝機能異常 4 例、腎機能異常 1 例、血小板増多 1 例、好酸球増多 1 例であった。多くの場合、変動の程度は軽度であり、また症例 5 では中等度の肝機能異常を来したが、本剤の投与終了後には改善傾向が認められるなど、いずれの症例においても臨床的に問題となることはなかった。

III. 考 察

本剤は他のカルバペネム系薬と同様に、各種病原性細菌に強い抗菌活性を示し、グラム陽性菌に対しては IPM とほぼ同等の、グラム陰性菌とくに *P. aeruginosa* に対しては IPM を凌駕する抗菌力をもつとされている。今回の我々の検討でも MSSA に対する抗菌力は IPM とほぼ

同等であり、MRSA に対しては中等度耐性ながら IPM、CZON より優れていた。また、グラム陰性桿菌に対しては全体に IPM に優る結果が得られ、特に *P. aeruginosa* に対しては MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) が 0.39/0.78 と極めて強力な抗菌力が示された。

胆汁中への移行については 1 例のみであるが、本剤 300mg 点滴静注時の最高濃度が 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と低い結果であった。本症例は軽度の肝機能障害を伴っており、その影響を無視することはできないが、他施設からの報告を見ても平均でほぼ 3 $\mu\text{g/ml}$ 程度と低い濃度が示されている。カルバペネム系薬は一般に腎排泄型であり、胆汁中へは低濃度でしか移行しない。本剤においてもその特性が示されたものと考えられる。しかしながら、本剤の鋭い抗菌力をもってすれば肝・胆道感染に対しても有用と考えられ、実際に我々の経験した 7 例のうちでも 6 例で有効以上の結果が得られた。

臨床効果については、前述の肝・胆道感染を含めた 28 例の有効率が 92.9% と注射剤としては極めて優れた成績であり、また菌の消失率も 87.5% と高く、優れた有効率を裏付ける結果であった。本剤の特徴の一つに腎デヒドロペプチダーゼ-I に対して極めて安定である点があげられており、これと鋭い抗菌力が相まって優れた臨床効果を導いたものと推察される。また安全性の面では 1 例に中等度の肝機能障害が見られたが、薬剤の投与終了後には改善しており、他の症例を含めて臨床的に問題を来すことはなかった。

Table 4. Clinical efficacy of biapenem classified by isolated organisms

Isolated Organism		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Monomicrobial infection	CNS	2		2			2/2
	<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i>	3	2	1			3/3
	<i>C. freundii</i>	2	1	1			2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1		1/2
	<i>X. maltophilia</i>	1		1			1/1
	<i>B. fragilis</i>	1		1			1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1			1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/1
	Sub total	14	5	8		1	13/14 (92.9)
Polymicrobial infection	α - <i>Streptococcus</i> <i>P. micros</i>	1			1		0/1
	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	1		1			1/1
	<i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	1		1			1/1
	<i>E. coli</i> <i>P. anaerobius</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	1	1				1/1
	<i>B. fragilis</i> <i>B. uniformis</i>	1		1			1/1
	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. distasonis</i>	1	1				1/1
Sub total	10	4	5	1		9/10 (90.0)	
Total	24	9	13	1	1	22/24 (91.7)	

Table 5. Bacteriological responses of biapenem classified by isolated organisms

Isolated Organism		No. of cases	Bacteriological responses				Eradication rate (%) (Eradicated + Replaced)
			Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Persisted	
Monomicrobial infection	CNS	2	2				2/2
	<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i>	3	2	1			3/3
	<i>C. freundii</i>	2	1			1	1/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1			1	1/2
	<i>X. maltophilia</i>	1	1				1/1
	<i>B. fragilis</i>	1	1				1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1				1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/1
Sub total		14	11	1		2	12/14 (85.7)
Polymicrobial infection	α - <i>Streptococcus</i>	1				1	0/1
	<i>P. micros</i>						
	<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i>						
	<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
	<i>B. fragilis</i>						
	<i>E. coli</i>	1	1				1/1
	<i>P. anaerobius</i>						
	<i>E. coli</i>	1					
	<i>K. pneumoniae</i>			1			1/1
<i>E. coli</i>	1	1				1/1	
<i>P. putida</i>							
<i>E. coli</i>	1	1				1/1	
<i>B. fragilis</i>							
<i>B. fragilis</i>	1	1				1/1	
<i>B. uniformis</i>							
<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/1	
<i>E. coli</i>							
<i>K. pneumoniae</i>							
<i>E. coli</i>	1	1				1/1	
<i>K. pneumoniae</i>							
<i>B. distasonis</i>							
Sub total		10	8	1	1		9/10 (90.0)
Total		24	19	2	1	2	21/24 (87.5)

Table 6. Bacteriological responses of biapenem classified by isolated organisms

Isolated Organism	No. of strains	Bacteriological responses			Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Persisted	
Gram(+)	CNS	2			2/2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
	α - <i>Streptococcus</i>	1			0/1
	<i>E. faecalis</i>	3	3		3/3
	<i>P. anaerobius</i>	1	1	1	1/1
	<i>P. micros</i>	1	1		1/1
	Sub total	9	8	1	8/9 (88.9)
Gram(-)	<i>E. coli</i>	10			10/10
	<i>K. pneumoniae</i>	3	10		3/3
	<i>C. freundii</i>	2	3		1/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1/2
	<i>P. putida</i>	1	1		1/1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1		1/1
	<i>B. fragilis</i>	4	4	1	4/4
	<i>B. distasonis</i>	1	1	1	1/1
	<i>B. uniformis</i>	1	1		1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
Sub total	27	25		2	25/27 (92.6)
Total	36	33	1	2	33/36 (91.7)

以上の基礎的、臨床的検討の結果より、BIPMは外科的感染症に対する極めて有用な薬剤の一つになりうる事が示唆された。

文 献

- 1) 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) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 城 義政, 河辺章夫, 柴田純孝, 真下啓二, 吉見 治, 杉村公平, 渡辺 晋, 伊藤忠夫, 犬飼昭夫, 松垣啓司, 田辺克彦, 細野 進, 宇佐美司津夫:外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 969~981, 1985
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 城 義政, 柴田純孝, 河辺章夫, 真下啓二:外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34

(S-3): 593~600, 1986

- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛:本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 5) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 真下啓二, 中村明茂, 三宅 孝, 林宇多子:外科領域における Cefazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 710~716, 1983
- 6) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 河辺章夫, 柴田純孝, 城 義政, 中村明茂, 三宅 孝, 譜久原朝勝, 谷本典隆, 伊藤忠夫, 松本一明, 吉見 治, 杉村公平, 木村章二, 鈴木一也, 石井利治, 渡辺 晋, 田辺克彦, 細野 進:外科領域における aztreonam の基礎的・臨床的検討。

Basic and clinical studies on biapenem in surgery

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno,
Keiji Mashita, Hiroshi Ishihara and Masazumi Hisada
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akitoshi Ito and Keiichi Hori
Department of Surgery, Kakegawa City Hospital

Tatsuya Suzuki
Department of Surgery, Takahama City Hospital

Akihiko Iwai, Hiroshi Mizuno, Tetsushi Hayakawa and Seiji Maeda
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

Yoshitaka Shibata and Noriaki Mouri
Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

Basic and clinical studies of biapenem(BIPM), a newly - developed carbapenem antibiotic for parenteral use, were carried out in surgical field, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: MIC₅₀/MIC₉₀($\mu\text{g/ml}$) against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical lesions were respectively measured to be 25/50, $\leq 0.20/\leq 0.20$, $\leq 0.20/0.39$, 0.39/0.78.

2) Penetration into bile: After 300mg of BIPM was administered to one of cholelithiasis after operation by intravenous drip infusion, bile and serum levels were measured. The maximum bile and serum levels were 1.4 $\mu\text{g/ml}$ and 20.7 $\mu\text{g/ml}$.

3) Clinical results: BIPM was administered to 28 patients with surgical infection. Clinical response was excellent in 9, good in 17, fair in 1 and poor in 1, resulting in a 92.9% efficacy rate. The bacteriological efficacy was respectively evaluated to be eradicated in 19, replaced in 2, partially eradicated in 1, and persisted in 2 cases, showing a 87.5% eradication rate. No adverse reaction was noted. Abnormal laboratory findings were recognized in 6 cases.