

Biapenem の体内動態と外科感染症における臨床効果

谷村 弘・川口富司・村上浩一
和歌山県立医科大学消化器外科*

橋本雅夫・坂本幸具
国保日高総合病院外科

小林康人・児玉悦男・上畑清文・
道浦 準・白井康嗣
和歌山労災病院外科

森 一成・辻 毅
国保野上厚生病院外科

岡村光雄・上西幹洋
泉大津市立病院外科

津秦建治・植阪和修
国保那賀病院外科

岩橋秀幸・江川 博
阪南市立病院外科

青木洋三・岡 統三・中村昌文
国保橋本市民病院外科

山本真二・嶋田浩介・大西博信
海南市民病院外科

浦 伸三・落合 実
宇都宮胃腸肛門病院

福永裕充・堀田 司
済生会有田病院外科

河野暢之・小西隆蔵・林堂元紀・永山一郎
三和会永山病院外科

Biapenem(BIPM)は注射用カルバペネム系抗菌薬であり、ヒト腎 dehydropeptidase - I (DHP-I) に対する安定性が向上し、佐薬を必要としない。今回、われわれは BIPM の体内動態を 14 例において検討するとともに、腹膜炎、胆道感染症、術後感染症、肛門周囲膿瘍などの外科感染症に対する臨床効果を 45 例で検討した。

1) 胆道ドレナージ施行 4 例における BIPM 300mg または 600mg 60 分間点滴静注後の血中および胆汁中濃度は、血中濃度の最高値は、300mg 投与で 12.0~29.4 $\mu\text{g/ml}$, 600mg 投与で 19.0~57.6 $\mu\text{g/ml}$, 胆汁中濃度の最高値は、300mg 投与で 3.2~6.3 $\mu\text{g/ml}$, 600mg 投与で 4.6~15.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 消化器外科疾患 10 例の術前に BIPM を 600mg 点滴静注した際の 3~6 時間後の各組織内濃度の最高値は、胃で 5.6 $\mu\text{g/g}$, 肝で 0.16 $\mu\text{g/g}$, 胆嚢で 2.6 $\mu\text{g/g}$, 脾で 0.9 $\mu\text{g/g}$, 脾で 1.1 $\mu\text{g/g}$, 腹膜で 3.3 $\mu\text{g/g}$, 腹壁筋層で 3.1 $\mu\text{g/g}$, 皮下脂肪で 0.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 腹膜炎 11 例, 急性虫垂炎 4 例, 回盲部憩室炎 1 例, 腹腔内膿瘍 3 例, 肝膿瘍 4 例, 胆嚢・胆管炎 7 例, 手術創感染症 2 例, 肛門周囲膿瘍 11 例, 皮下膿瘍 2 例, 計 45 例に BIPM 300mg を 1 日 1~3 回, 3~14 日間(平均 7 日)投与した結果, BIPM の臨床効果は、著効 17 例, 有効 26 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であり, 有効率は 95.6% と優れていた。

4) 起炎菌の判明した 31 例における細菌学的効果は、消失 23 例, 部分消失 1 例, 減少 1 例, 菌交代 5 例で, 存続はわずか 1 例であり, 消失率は 90.3% であった。

5) 自・他覚的副作用として重篤なものはなく, 腎障害もなかった。臨床検査値異常として S-GOT, S-GPT の上昇が 1 例, 血小板の増加を 1 例に認めた。

以上より, BIPM は外科感染症における治療薬として, 極めて有用な薬剤であるといえる。

Key words: Biapenem, 外科感染症, 体内動態

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗菌薬であり、4位にメチル基を導入することによりヒト腎 dehydropeptidase-I (DHP-I)に対する安定性が向上し、佐薬なしに単独で使用することができ、また中枢神経系に対する作用はほとんど認められない^{1,2)}。

その抗菌力はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌活性を有するのが特徴である³⁾。

今回、われわれは、本剤の体内動態および外科感染症における臨床効果を検討した。

I. 対象と方法

1990年11月より1992年9月までの22か月間に和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設において入院加療を受けた59例を対象とし、投与前に全例患者本人の同意を得た。また全例に対してBIPM投与前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。

1. 体内動態の検討

1) 良性胆道狭窄症1例、膵頭部癌1例、胆嚢癌2例の術前PTCD施行例(Table 1)に対して、BIPM 300mgまたは600mgを生理食塩液100mlに溶解し、60分間かけて点滴静注し、4時間までの血漿中濃度および8時間までの胆汁中濃度を経時的に測定した。

2) 胆石症5例、胆嚢炎1例、胃癌4例、計10例の消化器外科疾患患者の術前にBIPM 600mgを60分間点滴静注し、3~6時間後の手術時に得られた胃、肝、胆嚢、膵、脾、腹膜、腹壁筋層および皮下脂肪における各組織内濃度を測定した。

血漿および胆汁はドライアイス-アセトンにて急冷した。組織の試料は採取後直ちに生理食塩液にて洗浄した後、同様にドライアイス-アセトンにて急冷し、これら試料の入った容器をドライアイスに詰めて武田分析研究所生物試験部へ送付し、*Staphylococcus aureus* IFO 14607を検定菌とした、ペーパーディスク法による bioassay で測定した。

2. 臨床的検討

外科感染症のうち、腹腔内感染症19例(腹膜炎11例、急性虫垂炎5例、術後腹腔内膿瘍3例)、肝胆道感染症11例(肝膿瘍4例、胆嚢・胆管炎7例)、術後創感染症2例、肛門周囲膿瘍11例、皮下膿瘍2例、計45例にBIPM 300mgを1日1~3回、60分間点滴静注にて3~14日間投与した。

臨床効果は化膿性腹膜炎および胆道感染症における臨床効果判定基準^{4,5)}に従って、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に評価した。また、術後創感染症、肛門周囲膿瘍、皮下膿瘍の臨床効果判定は、原則として主治医判定で、自他覚症状、検査所見の成績をもとに、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に評価した。

細菌学的検討は、各施設および三菱油化ビーシーエルで菌の分離同定およびMICの測定^{6,7)}を行い、細菌学的効果は消失、減少または部分消失、不変、菌交代、判定不能の5段階に評価した。

II. 成績

1. 体内動態

1) BIPM 体液濃度

PTCD施行4例にBIPM 300mgまたは600mgを60分間かけて点滴静注した後の血漿中濃度は投与直後にピークを示し、その値は300mg投与で12.0, 16.3, 29.4 $\mu\text{g/ml}$ 、600mg投与で19.0, 42.7, 57.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、胆汁中濃度は点滴終了1時間後にピークを示しその値は300mg投与で3.2, 4.0, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、600mg投与で4.6, 14.9, 15.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、胆汁移行は300mg投与と600mg投与で明らかに dose response を認めた(Fig. 1)。

2) 消化器外科疾患10例の術前にBIPM 600mg点滴静注3~6時間後の各組織内濃度の最高値は、胃(n=3)で5.6 $\mu\text{g/g}$ 、肝(n=2)で0.16 $\mu\text{g/g}$ 、胆嚢(n=7)で2.6 $\mu\text{g/g}$ 、膵(n=1)で0.9 $\mu\text{g/g}$ 、脾(n=1)で1.1 $\mu\text{g/g}$ 、腹膜(n=7)で3.3 $\mu\text{g/g}$ 、腹壁筋層(n=6)で3.1 $\mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪(n=5)で0.9 $\mu\text{g/g}$ であった(Fig. 2)。

Table 1 Patient profiles before administration of biapenem

Case No.	Age (y)	Diagnosis	Laboratory findings						Bile vol. (ml/day)	Drug	
			T.B. (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	PSP (15min)	Ccr (ml/min)	ICG (k val.)		biapenem (mg)	UDCA (mg)
1	18	Benign bile duct	5.7	43	72	54.3	159	0.129	400~900	300, 600	—
2	67	Pancreatic cancer	2.0	31	38	50.7	148	0.141	300~500	300, 600	—
3	63	Gallbladder cancer	0.6	123	212	27.8	105	0.121	200~400	600	—
4	78	Gallbladder cancer	7.7	67	35	—	67.3	0.084	300~400	300	300

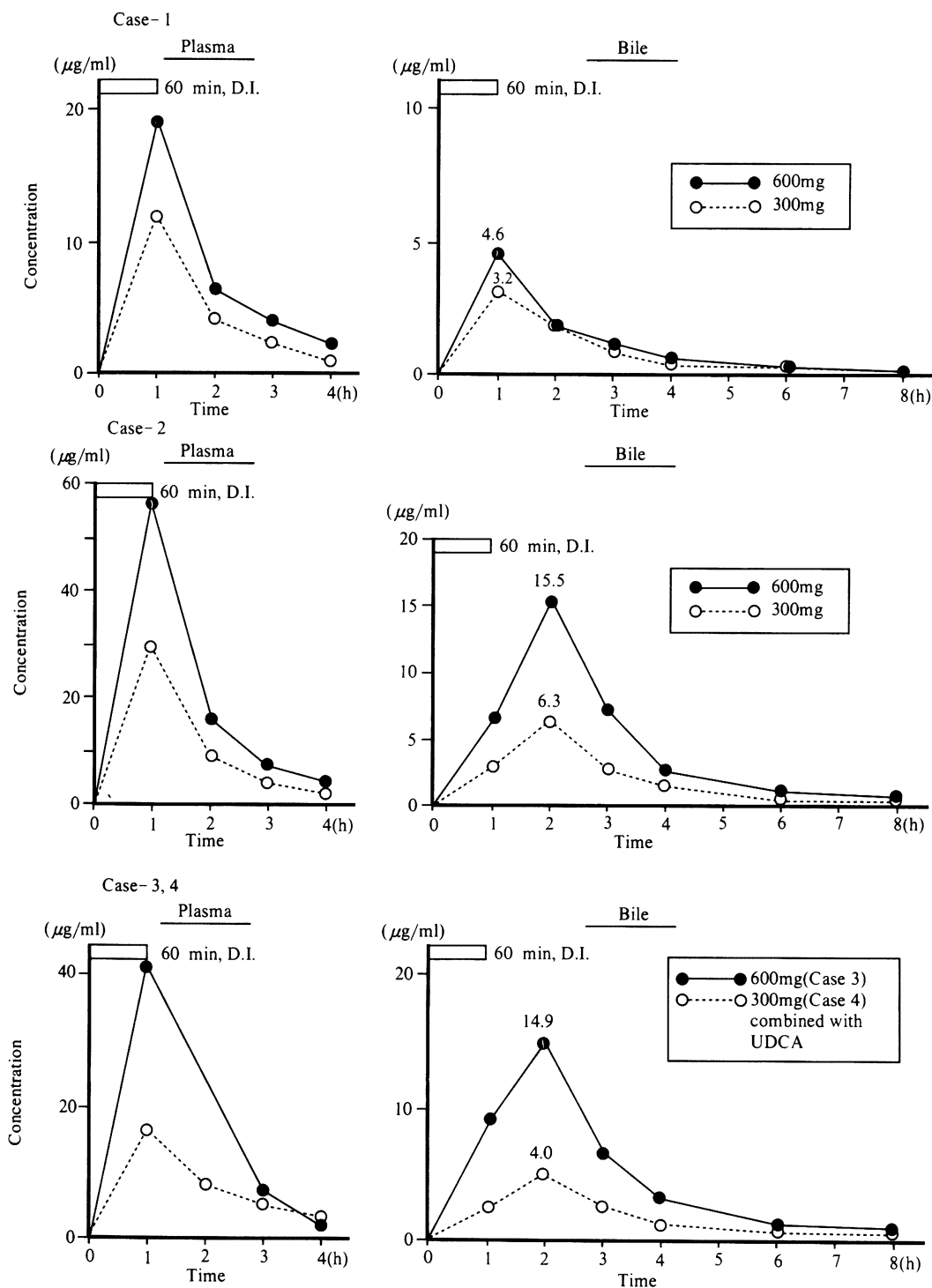


Fig. 1 Concentration of biapenem in plasma and bile of PTCD patients

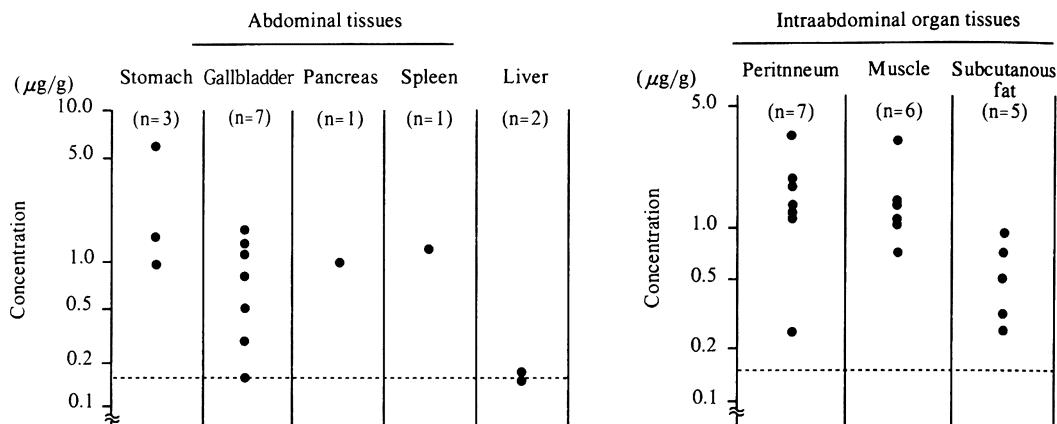


Fig. 2 Biapenem concentration in human tissues after intravenous drip infusion for 60 minutes

2. 臨床的検討

腹膜炎 11 例，急性虫垂炎 4 例，回盲部憩室炎 1 例，腹腔内膿瘍 3 例，肝膿瘍 4 例，胆嚢・胆管炎 7 例，手術創感染症 2 例，肛門周囲膿瘍 11 例，皮下膿瘍 2 例の外科感染症計 45 例に対して，BIPM 300mg を 1 日 1～3 回，3～14 日間投与した結果，臨床効果は，著効 17 例，有効 26 例，やや有効 1 例，無効 1 例であり，有効率は 95.6% と優れていた (Table 2)。

次に投与前に菌が証明され，臨床的および細菌学的に効果があった症例について報告する。

症例 3 は虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎の 72 歳の女性で，虫垂切除術および腹腔内ドレナージ術を施行した。術当日より BIPM 300mg を 1 日 2 回，6 日間投与した結果，39.0℃の熱が術翌日には解熱し，白血球数も 24,000/ μ l から投与後 5 日目には 7,800/ μ l と正常化した。膿瘍から検出された *Escherichia coli* (BIPM の MIC \leq 0.025 μ g/ml)，*Proteus vulgaris* (MIC 0.20)，*Klebsiella pneumoniae* (MIC 0.05)，*Streptococcus* Group D (MIC 3.13)，*Bacteroides fragilis* (MIC 0.78) は全て消失し，著効と判定した。

症例 4 は，メッケル憩室穿孔による汎発性腹膜炎の 67 歳の女性で，回腸部分切除術および腹腔内ドレナージ術を施行し，術当日より BIPM 300mg を 1 日 2 回，7 日間投与した。37.8℃の熱は投与 4 日目に解熱し，白血球数も早期に 10,200/ μ l から 6,800/ μ l へ，CRP も 5(+) から 2(+) へと改善した。腹部膨満，圧痛および筋性防御のいずれも消失した。また腹水から検出された *E. coli* (MIC 0.05) および *Veillonella parvula* (MIC 0.05) は消失し，著効と判定した。

症例 10 は，S 状結腸穿孔による汎発性腹膜炎の 79 歳の女性で，穿孔部の単純閉鎖および腹腔ドレナージ術を施行し，術当日より BIPM 300mg を 1 日 2 回，7 日間投与した。37.6℃の体温は投与 5 日目に解熱し，白血球数も 11,600/ μ l から 8,500/ μ l へと改善し，腹部膨満，圧痛および筋性防御はいずれも早期に消失した。また腹水から検出された *Citrobacter freundii* (MIC 0.05) は消失し有効とした。

症例 11 は，急性虫垂炎による盲腸周囲膿瘍に対して虫垂切除術および腹腔内ドレナージ術を施行した 77 歳，女性で，術当日より BIPM 300mg を 1 日 2 回，4 日間投与した結果，速やかに解熱し，白血球数も 13,700/ μ l から 7,700/ μ l と正常化した。膿瘍から *E. coli*， α -hemolytic *Streptococcus* (MIC \leq 0.025)， β -hemolytic *Streptococcus* (MIC 0.05) および *Fusobacterium varium* (MIC \leq 0.025) が検出されたがいずれも消失し，著効と判定した。

症例 12 は虫垂炎穿孔にて虫垂切除術，腹腔内ドレナージ術を施行した 38 歳，女性で，術当日より BIPM 300mg を 1 日 2 回，6 日間投与した結果，速やかに解熱し，CRP も 13.2mg/ml と正常化した。膿瘍から検出された *E. coli* (MIC \leq 0.025) および *Streptococcus agalactiae* (MIC 0.05) は消失し，著効と判定した。

症例 17 は，他院で急性腹症にて胆嚢摘出術，T チューブドレナージ術を施行され，翌日に急性膵炎および急性腎不全の診断のもとに外科に紹介された 47 歳の男性で，保存的治療で経過観察していたが，発熱が持続し腹腔内膿瘍の診断のもとに開腹ドレナージ術を施行した。imipenem/cilastatin 1.5g，9 日間および gentamicin

Table 2-1 Clinical results of biapenem in surgical infections

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis		Isolated organism(MIC)		Treatment		Effect		Adverse effect
		Underlying disease		Before	After	Dose/day (mg × times)	Duration (days)	Bacteriological	Clinical	
1	19 M	Localized peritonitis		(-)	(-)	300×2	5	Un-known	Excellent	(-)
2	33 F	Localized peritonitis		(-)	(-)	300×2	5	Un-known	Excellent	(-)
3	72 F	Diffuse peritonitis	<i>S. constellatus</i> (0.2) <i>Streptococcus</i> sp.(3.13) <i>E. coli</i> (0.05) <i>K. pneumoniae</i> (0.05) <i>P. vulgaris</i> (0.2) <i>B. fragilis</i> (0.78) <i>B. thetaiotaomicron</i> (0.78) <i>B. stercoris</i> (0.78) <i>P. buccae</i> (0.78) <i>F. varium</i> (1.56)		(-)	300×2	6	Eradi-cated	Excellent	(-)
4	67 F	Diffuse peritonitis	<i>E. coli</i> (0.05) <i>V. parvula</i> (0.05)		(-)	300×2	7	Eradi-cated	Excellent	(-)
5	17 F	Diffuse peritonitis	<i>M. morgani</i>		(-)	300×2	7	Eradi-cated	Excellent	(-)
6	49 M	Diffuse peritonitis		(-)	(-)	300×2	7	Un-known	Excellent	(-)
7	38 M	Diffuse peritonitis		(-)	(-)	300×2	8	Un-known	Excellent	(-)
8	46 M	Diffuse peritonitis	<i>Streptococcus</i> sp. (ND)		(-)	300×2	6	Eradi-cated	Good	(-)
9	65 F	Diffuse peritonitis		(-)	(-)	300×2	6	Un-known	Good	(-)
10	79 F	Diffuse peritonitis	<i>C. freundii</i> (0.05)		(-)	300×2	7	Eradi-cated	Good	(-)
11	77 F	Appendicular abscess	<i>E. coli</i> (0.05) <i>F. varium</i> (0.2)		(-)	300×2	4	Eradi-cated	Excellent	(-)
12	50 M	Perforated appendicitis	<i>B. thetaiotaomicron</i> (ND)		(-)	300×3	5	Eradi-cated	Excellent	(-)
13	67 M	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> (≤ 0.025)		(-)	300×2	4	Eradi-cated	Good	(-)
14	38 F	Perforated appendicitis	<i>S. agalactiae</i> (0.05) <i>E. coli</i> (≤ 0.025)		(-)	300×3 300×2	3 3	Eradi-cated	Good	(-)
15	57 F	Acute appendicitis		(-)	(-)	300×2	7	Un-known	Good	(-)

Table 2-2 Clinical results of biapenem in surgical infections

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Isolated organism(MIC)		Treatment		Effect		Side effect
		Underlying disease	Before	After	Dose/day (mg × times)	Duration (days)	Bacteri- ological	Clini- cal	
16	54 M	Ileocecal diverticulitis	(-)	(-)	300×3 300×2	4 4	Un- known	Good	(-)
17	47 M	Intraabdominal abscess	<i>E. cloacae</i> (0.05)	(-)	300×3	8	Eradi- cated	Excel- lent	GOT ↑ GPT ↑
		Acute pancreatitis							
18	63 M	Intraabdominal abscess	<i>S. warneri</i> (1.56) <i>Bacteriodes</i> sp. (1.56)	(-)	300×2	13	Eradi- cated	Good	(-)
		Rectum cancer							
19	56 F	Intraabdominal abscess Rectum cancer	<i>E. faecalis</i> (>100)	<i>X.maltophilia</i> (>100)	300×2	7	Re-placed	Fair	(-)
20	58 M	Liver abscess	<i>K. pneumoniae</i> (0.1)	<i>K.pneumoniae</i> (0.1)	300×2	2	Dec- reased	Excel- lent	(-)
21	83 F	Liver abscess	(-)	(-)	300×2	6	Un- known	Good	(-)
22	52 M	Liver abscess	<i>S. marcescens</i> (6.25)	(-)	600×2	11	Eradi- cated	Good	(-)
		Liver cancer							
23	56 F	Liver abscess	<i>Bacterioides</i> sp.(ND) <i>Fusobacterium</i> sp. (ND)	(-)	300×2	12	Eradi- cated	Good	(-)
		Heart failure Intrarenal calculus							
24	69 M	Acute cholecystitis	(-)	(-)	300×2	8	Un- known	Excel- lent	(-)
		Gastric cancer							
25	63 M	Cholangitis	<i>E. coli</i> (0.05)	(-)	300×2	5	Eradi- cated	Good	(-)
		GB cancer							
26	47 F	Acute cholecystitis	(-)	(-)	600×2	6	Un- known	Good	Plate- let ↑
		GB- stone							
27	24 M	Cholecystitis	(-)	(-)	300×2	7	Un- known	Good	(-)
28		Acute cholangitis	<i>E. coli</i> (0.05)	<i>K. pneumoniae</i> (0.39)	300×2	8	Replaced	Good	(-)
		Galbradder & common bile duct stone							
29	67 M	Cholecystitis	<i>A. calcoaceticus</i> (0.2)	(-)	300×2 300×3	2 8	Eradi- cated	Good	(-)
		GB- stone							
30	77 M	Cholangitis	(-)	(-)	300×2	14	Un- known	Poor	(-)
		GB- stone							
31	49 F	Wound infection	<i>E. faecalis</i> (12.5)	(-)	300×2	6	Eradi- cated	Excel- lent	(-)
		Biliary fistula Diabetes mellitus							
32	56 F	Wound infection	<i>S. epidermidis</i> (0.78)	(-)	300×2	11	Eradi- cated	Good	(-)
		Gastric cancer							

GB : gallbladder

Table 2-3 Clinical results of biapenem in surgical infections

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Isolated organism(MIC)		Treatment		Effect		Side effect
		Underlying disease	Before	After	Dose/day (mg × times)	Duration (days)	Bacteriological	Clinical	
33	79 M	Subcutaneous abscess	<i>S. agalactiae</i> (ND)	(-)	300×1	3	Eradi-cated	Good	(-)
34	50 M	Subcutaneous abscess	<i>K. oxytoca</i> (ND)	<i>S. epidermidis</i> (ND)	300×1	3	Re-placed	Good	(-)
35	22 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (ND) <i>K. pneumoniae</i> (ND) <i>B. thetaiotaomicron</i> (ND) <i>Bacteroides</i> sp. (ND)	(-)	300×3	5	Eradi-cated	Excel-lent	(-)
36	44 M	Periproctal abscess	<i>S. intermedius</i> (0.05) <i>E. aerogenes</i> (0.05)	(-)	300×2	6	Eradi-cated	Good	(-)
37	40 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (≤ 0.025)	<i>K. pneumoniae</i> (0.78)	300×2 300×3	4 3	Re-placed	Excel-lent	(-)
38	34 M	Periproctal abscess	<i>B. fragilis</i> (0.2)	<i>B. fragilis</i> (0.2)	300×2 300×3	5 3	Persist-ed	Excel-lent	(-)
39	52 M	Periproctal abscess	<i>A. odontolyticus</i> (0.05) <i>B. fragilis</i> (1.56)	(ND)	300×2 300×1	1 3	Un-known	Good	(-)
40	42 M	Periproctal abscess	<i>B. fragilis</i> (≤ 0.05)	(-)	300×2	5	Eradi-cated	Good	(-)
41	63 M	Periproctal abscess Diabetes mellitus	(-)	(-)	300×2	6	Un-known	Good	(-)
42	35 M	Periproctal abscess	<i>B. fragilis</i> (0.2)	(-)	300×2	7	Eradi-cated	Good	(-)
43	27 M	Periproctal abscess	β -streptococcus (0.2) <i>P. anaerobius</i> (0.39)	(-)	300×2	7	Eradi-cated	Good	(-)
44	34 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (ND) <i>B. fragilis</i> (ND)	<i>E. faecalis</i> (ND) <i>E. avium</i> (ND)	300×2	7	Re-placed	Good	(-)
45	67 M	Periproctal abscess	<i>Corynebacterium</i> sp. (≤ 0.025) <i>E. coli</i> (≤ 0.025) <i>Bacterium</i> sp. (0.2) <i>Bifidobacterium</i> sp. (ND)	<i>E. coli</i> (≤ 0.025) <i>C. freundii</i> (≤ 0.025) <i>B. distasonis</i> (1.56)	300×2	9	Partially eradi-cated	Good	(-)

(-):not detected, ND:not done

60mg, 11日間の投与にても解熱せず, BIPM 300mgを1日3回, 8日間投与した結果, 38.3℃の体温も投与後3日目には解熱し, 白血球数も11,600/μlから投与後5日目には8,900/μlと減少した。膿瘍から検出された *Enterobacter cloacae* (MIC 0.05), *Bacteroides vulgatus* (MIC 0.39) は全て消失し, 著効と判定した。

症例18は, 63歳, 男性で直腸癌に対して低位前方切除術を施行したが, その術後縫合不全を生じたため, 経皮的に膿瘍ドレナージ術を施行した。piperacillin 8g, 5日間およびtosufloxacin 300mg, 19日間を投与するも効果なくドレナージ術後12日目よりBIPM 300mgを1日2回, 13日間投与した結果, 38.1℃の熱も投与後4日目に解熱し, 白血球数も11,900/μlから投与後14日目には9,300/μlと減少した。膿瘍から検出された *E. coli* (MIC ≤ 0.025) および *S. agalactiae* (MIC 0.05) は消失し, 有効と判定した。

症例20は肝左葉の多発性肝膿瘍で経皮的肝膿瘍ドレナージ術を施行し, SBT/CPZおよびASPCを投与していた58歳の男性で, 症状が改善しないためBIPM 300mgを1日2回, 2日間投与した結果, 解熱し, 白血球数も正常化し, ドレナージからの排液も透明となった。膿瘍から検出された *K. pneumoniae* (MIC 0.10) は菌量が減少した。この症例は, 患者の希望で投与を中止したので2日間しか投与できなかったが, 臨床効果は著効と判定した。

症例22は, 52歳の男性で, 肝癌のために肝右葉切除術を受けた際に, 肝切離断端に膿瘍を形成し, 経皮経肝的に膿瘍ドレナージ術を施行した。ドレナージ術後3日目よりBIPM 300mgを1日2回, 11日間投与した結果, 白血球数は10,200/μlから投与後4日目には7,700/μlと正常化した。膿瘍から検出された *Serratia marcescens*

(MIC 6.25) は消失し, 有効と判定した。

症例28は, 77歳の女性で, 胆嚢・総胆管結石症による急性閉塞性化膿性胆管炎の診断にて緊急ENBDを施行した。直ちにBIPM 300mgを1日2回, 8日間投与した結果, 37.7℃の体温も投与後5日目に解熱し, 白血球数も11,200/μlから投与後2日目には5,800/μlと正常化した。膿瘍から検出された *E. coli* (MIC 0.05) *K. pneumoniae* (MIC 0.39) に菌交代現象を認めしたが, 臨床症状の消失などから有効と判定した。

臨床効果のまとめをTable 3に示す。

3. 細菌学的効果

細菌学的効果は起炎菌の判明した31例で検討した。その結果, 消失23例, 部分消失1例, 減少1例, 菌交代5例, 不変(存続)1例で消失率は90.3%であった。

グラム陽性球菌では検出菌はほとんど消失したが, *E. faecalis* 2株中, 菌減少が1例, 菌交代が1例であった。また *E. avium* の1例も菌交代であった。

グラム陰性桿菌では *E. coli* 12株, *C. freundii* 1株, *K. pneumoniae* 2株, *K. oxytoca* 1株, *E. cloacae* 1株, *E. aerogenes* 1株, *S. marcescens* 1株, *P. vulgaris* 1株, *M. morgani* 1株, *A. calcoaceticus* 1株が消失した。*E. coli* 1株, *C. freundii* 1株, *K. pneumoniae* 2株, *X. maltophilia* 1株は菌交代であった。

検出された嫌気性菌のほとんどは消失したが, *Bacteroides* sp. 1株だけが菌交代であった(Table 4)。

臨床効果判定を行った45症例のうち他剤を3日以上使用したが無効なためBIPM投与に変更した4例(SBT/CPZ・ASPC無効, PIPC・TFLX無効, PIPC・CAZ無効, CMZ・MINO無効の4例)に対していずれも有効で, 細菌学的効果は消失が2例, 減少が1例, 菌交代が1例

Table 3 Clinical efficacy of biapenem in surgical infections

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis	10	7	3			100
Appendicitis • Diverticulitis	6	2	4			100
Abdominal abscess	3	1	1	1		66.7
Liver abscess	4	1	3			100
Cholecystitis • cholangitis	7	1	5		1	85.7
Wound infection	2	1	1			100
Periproctal abscess	11	4	7			100
Subcutaneous abscess	2		2			100
Total	45	17	26	1	1	95.6

Table 4 Bacteriological effect of biapenem

	Isolated organisms	No. of patients	Bacteriological effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Decreased	Persisted	Replaced	
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	2	1			1	
	<i>S. warneri</i>	1	1				
	<i>S. agalactiae</i>	2	2				
	<i>S. constellatus</i>	1	1				
	<i>S. intermedius</i>	1	1				
	<i>Streptococcus</i> sp.	3	3				
	<i>E. faecalis</i>	2		1		1	
	<i>E. avium</i>	1				1	
	Subtotal	13	9	1		3	92.3 (12/13)
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	13	12			1	
	<i>K. pneumoniae</i>	5	2				
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	1	1			2	
	<i>C. freundii</i>	2	1				
	<i>P. vulgaris</i>	1	1			1	
	<i>M. morgani</i>	1	1				
	<i>E. aerogenes</i>	1	1				
	<i>S. marcescens</i>	1	1				
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1				
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1				
	<i>X. maltophilia</i>	1				1	
	Subtotal	29	23	1		5	96.6 (28/29)
Anaerobic	<i>P. buccae</i>	1	1				
	<i>B. fragilis</i>	5	4		1		
	<i>Bacteroides</i> sp.	8	7			1	
	<i>Fusobacterium</i> sp.	3	3				
	<i>V. parvula</i>	1	1				
	Subtotal	18	16		1	1	94.4 (17/18)
	Total	60	48	2	1	9	95.0 (57/60)

Eradication rate (%) = (Eradication + Replaced) / No. of patients × 100

でBIPMの抗菌力の強さを反映するものと考えられた。

4. 副作用と臨床検査値異常

自・他覚的副作用は認めなかった。投与中止を希望した患者では因果関係はないと思われたが、冷感と心窩部痛の申告があった。

本剤投与との関連が疑われる臨床検査値の異常は2例に認めた。

症例17ではS-GOT, 44→81→207 IU/l, S-GPT, 35→76→241 IU/lと一過性の肝機能異常が認められた。

症例26では血小板数が $17.1 \times 10^4 \rightarrow 3.5 \times 10^4 \rightarrow 3.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と減少したが、投与中止後速やかに正常化した。

この他にも軽度の肝機能異常を認めた症例もあったが、いずれも原疾患または手術の影響であり、本剤との関連性はないと考えた。また、腎障害は全く認めなかった。

III. 考 察

近年、外科感染症の領域において *P. aeruginosa* や *E. faecalis* の分離頻度が増加し臨床上問題となっており、これらの菌に抗菌力のある抗菌薬の開発が望まれている。

それらの期待に答えるべく、強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを有する carbapenem 系抗菌薬として、

IPM/CS⁸⁾, PAMP/BP⁹⁾ がすでに臨床応用されている。また、佐薬を必要としない carbapenem 系抗菌薬である MEPM も開発されている¹⁰⁾。

BIPM は 4 位にメチル基, 2 位にチアゾリウム基を導入することによりヒト腎 dehydropeptidase- I (DHP- I) に対する安定性が向上し, 佐薬なしに単独で使用することができる注射用 carbapenem 系抗菌薬であり, 中枢神経系に対する作用はほとんど認められず, その抗菌力はグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, 強い抗菌活性を有するのが特徴である¹⁻³⁾。

BIPM の体内動態を検討した結果, 胆汁中濃度の最高値は 300mg 投与で 6.3 μ g/ml, 600mg 投与で 15.5 μ g/ml と良好な胆汁中移行を認め, IPM/CS, PAMP/BP および MEPM と同程度の胆汁中濃度および経時的推移を示した⁸⁻¹⁰⁾。

各組織内移行の検討では, BIPM 600mg 投与で, 胆嚢壁では最高 2.6 μ g/g であり, また胃, 肝, 脾, 腹膜, 腹壁筋層, 皮下脂肪においてもほとんどが MIC を上回る濃度を得ることができ, BIPM 600mg 投与で十分な組織移行が得られるといえる。

BIPM の蛋白結合率が 4.3% と極めて低く, この特徴を考慮して, 臨床効果は, 外科領域では腹膜炎を中心に検討した。

穿孔性腹膜炎 11 例中, 虫垂炎穿孔例およびメッケル憩室穿孔例では *E. coli* と嫌気性菌が検出され, S 状結腸穿孔例では *C. freundii* が検出されたが全例有効以上であった。

肛門周囲膿瘍 11 例でもグラム陰性桿菌および嫌気性菌が多数検出されたが臨床効果は全て有効以上であった。

また, 肝膿瘍, 胆嚢炎および胆管炎における臨床効果も全例有効以上で, BIPM の抗菌力の強さを意味しているものと考えられた。

このように腹膜炎および胆道感染症をはじめとする外科感染症領域における BIPM の効果は, 臨床的にもまた細菌学的にも, 十分の臨床効果を期待できるといえる。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikide 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. Agents Chemother.* 34: 994~1000, 1990
- 2) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, and Tasaki 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
- 3) Yoshida M, and Mitsuhashi M: 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
- 4) 谷村 弘, 他 19 名: 胆道感染症の化学療法 (V) - とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE- 963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。 *Chemotherapy* 27(S- 3): 434~451, 1979
- 5) 谷村 弘, 他 12 名: 腹膜炎の化学療法 (II) - とくに Cefizoxime による臨床効果について。 *Chemotherapy* 28(S- 5): 533~542, 1980
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 8) 谷村 弘, 他 20 名: 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK- 0787/MK- 0791) の組織内濃度と臨床効果。 *Chemotherapy* 33(S- 4): 982~1000, 1985
- 9) 谷村 弘, 他 35 名: 外科領域における panipenem/betamipron の体内移行濃度と臨床効果。 *Chemotherapy* 39(S- 3): 585~594, 1991
- 10) 谷村 弘, 他 10 名: 外科感染症における Mero penem の体内動態と臨床効果。 *Chemotherapy* 40 (S- 1): 553~562, 1992

Tissue concentrations and clinical efficacy of biapenem in surgical infections

Hiroshi Tanimura, Tomiji Kawaguchi and Koichi Murakami

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27- Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Yasuhito Kobayashi, Etsuo Kodama, Kiyofumi Johata,
Jun Michiura and Yasutsugu Shirai

Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Teruo Okamura, Mikihiro Uenishi

Department of Surgery, Izumiotsu City Hospital

Hideyuki Iwahashi and Hiromu Egawa

Department of Surgery, Hannan City Hospital

Shinji Yamamoto, Kosuke Shimada and Hironobu Ohnishi

Department of Surgery, Kainan City Hospital

Hiromitsu Fukunaga and Tsukasa Hotta

Department of Surgery, Arida Municipal Hospital

Masao Hashimoto and Yukitomo Sakamoto

Department of Surgery, Hidaka General Hospital

Kazunari Mori and Takeshi Tsuji

Department of Surgery, Nogami General Hospital

Kenji Tshata and Kazunobu Uesaka

Department of Surgery, Naga Hospital

Yozo Aoki, Sumikazu Oka and Masafumi Nakamura

Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital

Shinzo Ura and Minoru Ochiai

Department of Surgery, Utsunomiya Hospital

Nobuji Kono, Ichiro Nagayama,

Ryuzo Konishi and Motonori Hayashido

Department of Surgery, Nagayama Hospital

Biapenem(BIPM) is a new 4β methyl carbapenem antibiotic with a broad antibacterial activity against various types of bacteria and is stable to human renal dehydropeptidase - I. Clinical investigations on BIPM in surgical filed were carried out, and the results were as follows ;

- 1) The concentration of BIPM in plasma and bile were determined in 4 PTCD patients receiving 60 min intravenous drip design infusion of 300 and 600 mg of BIPM by crossover design. Peak levels were plasma, 19.2 ± 9.1 and 39.8 ± 19.5 g/ml after completion of infusion and those in bile, were 4.5 ± 1.6 and 11.7 ± 6.1 g/ml at 1 h, respectively. It was clearly observed a dose response in plasma and bile levels of BIPM between 300 and 600 mg administration.
- 2) BIPM after a single intravenous infusion of 600 mg for 60 min showed the fast and good penetration to the abdominal wall and intraabdominal organ tissues : the peak concentration in each tissue was 5.6(stomach), 0.16(liver), 2.6(gallbladder), 0.9(pancreas), 1.1(spleen), 3.3(peritoneum), 3.1(muscle), and 0.9 g/g(subcutaneous tissue), respectively.
- 3) BIPM at a dose of 300mg was administered once to three times daily for 2 to 14 days to 45 patients : 10 with peritonitis, 6 with appendicitis or diverticulitis, 3 with abdominal abscess, 4 with liver abscess, 7 with cholecystitis or cholangitis, 2 with wound infection, 11 with periproctal abscess and 2 with subcutaneous abscess. The clinical efficacy was excellent in 17 patients, good in 26, fair in 1 and poor in 1, and the efficacy rate was 95.6%. Bacteriological effects of BIPM in 31 patients were 90.3%. Abnormal laboratory data were observed elevated GOT and GPT and increased platelet count each in 1 patient.

Therefore, BIPM is expected to be a useful antibacterial agent for surgical infections.