

新規全合成 carbapenem, biapenem の外科臨床治験

森本 健・木下博明・中谷守一・久保正二・中村弘樹
大阪市立大学医学部第二外科*

上田隆美
服部中央病院外科

藤本幹夫
市立藤井寺市民病院外科

Biapenem(BIPM)の体内動態試験, 臨床試用し以下の結果を得た。

3例について, 0.3g を 30分 で点滴静注し, 1時間毎にみた場合, 血漿中濃度は1時間で12.6~17.5 $\mu\text{g/ml}$, 6時間では0.6~1.1 $\mu\text{g/ml}$, 胆汁中では投与後1~2時間で4.5~11.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 5~6時間では0.4~1.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。

疾患別の臨床効果判定が行われた26例では著効14例, 有効5例, やや有効5例, 無効2例, 有効率73%の結果であった。特に術後の創感染では高い著効率を認めた($p=0.028$)。

分離菌別の細菌学的効果判定が行われた26株では消失15株, 減少4株, 不変7株, 消失率58%の結果であった。起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定が行われた16例では消失7例, 減少4例, 菌交代1例, 不変4例, 消失率50%の結果であった。*Staphylococcus aureus* 6株では3株消失する状況であった。

BIPMのMICごとに消失状況の判定が行われた24株では15株63%, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった13株では10株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった11株では5株消失する結果であった。

本剤の投与による自覚的副作用はみられなかった。臨床検査値異常は5例に認められ, 1例が本剤との関係を疑われた。

以上, BIPMは胆道感染を始めとする外科領域感染症に使用し, 安全で高い有効性が期待できる薬剤である。

Key words: Biapenem, Carbapenems, 外科領域感染症, Pharmacokinetics of bile

I. はじめに

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で注射用として開発された新規全合成 carbapenem系薬である。本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広範なスペクトルを有し, 先行開発される carbapenem系薬よりさらに安全性に期待がもたれる。

われわれは本剤を外科学領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともにヒトにおける胆汁移行についても検討し, 基礎的な面からの胆道感染への有用性を評価した。

II. 胆汁ドレナージ中の症例での胆汁移行に関する検討

1. 対象と方法

1992年5月から7月の間に大阪市立大学医学部第2外科において胆道疾患にて入院中の患者5例を対象に体内動態試験を行った。胆嚢摘出術・総胆管切石術施行時に

術開始時に本剤を投与し, 胆嚢壁・胆嚢内胆汁を, 胆管癌によると思われる閉塞性黄疸1例, 胃癌の総胆管周囲転移閉塞性黄疸1例のPTCD中, 総胆管切石術後のTチューブドレナージ中の1例については抗生剤の投与されていない時期に本剤を投与し, 経時的に胆汁を採取した。また, 総胆管結石症例の2例, 肝癌1例の術中では手術標本を採取した。1症例には総胆管切石術時の試験と, 術後のTチューブドレナージ中に経時的胆汁移行試験とを行った。それぞれ胆汁採取時には血液を採取した。対象の背景因子はTable 1に示した。なお本剤は0.3gを生理的食塩水100mlに溶解し30分で点滴静注した。

各症例の臨床検査値はdを除いて全例でalkaline phosphataseの上昇が認められ, 症例aでbilirubin, transaminaseの上昇, 症例eではtransaminaseの上昇, 症例c

* 〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case	Age, yr Sex BW, kg	Disease, bile route	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	PLT $\times 10^4/\text{mm}^3$	T. Bil. mg/dl	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP IU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
a	64 M 47	Cholangioma obstructive jaundice PTCD	384	12.1	34.9	24.7	23.3	70	81	1227	20	0.9
b	62 M 67	Stomach cancer obstructive jaundice PTCD	291	9.8	28.6	18.8	4.2	40	14	468	9	0.9
c	67 F 57	Choledocholithiasis T-tube	372	11.9	34.9	21.1	0.9	21	46	225	5	0.9
c	67 F 57	Choledocholithiasis*	419	13.4	40.2	22.2	1.3	58	136	424	12	1.1
d	63 F 44	Cholecystolithiasis	414	13.5	39.3	19.5	0.8	25	26	155	10	0.7
e	58 F 56	Hepatoma*	313	10.5	31.5	6.3	0.9	56	56	232	6	0.7

PTCD: percutaneous transhepatic cholangiodrainage, Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit;
AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; * bile aspirated from gallbladder intraoperatively

では経時的胆汁採取時に transaminase の上昇を認めた。

経時的胆汁採取試験は a, b では PTCD より c では T-tube より行い、点滴開始直前、1, 2, 3, 4, 5, 6 時間で 1 時間の蓄積胆汁と点滴開始直前、1, 2, 4, 6 時間血液を採取し、胆汁では同量の 50 mM 3-(N-morpholino)-propanesulfonate (MOPS) buffer pH7.0 を混和し、血液は血漿を分離し、液体窒素中に凍結し、測定まで -80℃ で保存した。

検体中 BIPM の濃度測定は bioassay を行い、同時に HPLC 法を用いた。

Bioassay の agar well 法 cup 法では *Staphylococcus aureus* Terajima を Antibiotic Medium 3(Difco) + agar (ニッスイ) 1.5%, pH7.0 上で、ペーパーディスク法では *S. aureus* IFO14607 株を検定菌とし、Nutrient agar (Difco) + N-acetyl-D-glucosamine (東京化成) 0.1% 上で培養し、阻止円を計測した。培養条件は 34~37℃, 16~20 時間とした。検出限界は 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

HPLC では 1M MOPS buffer pH7.0 単独あるいは安定化のため 5% ethylene glycol を検体に添加し、混和させ、血液では 5-hydroxyindole-3-acetic acid 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、氷冷 ammonium sulfate (3→10) 0.6ml 遠心分離後、胆汁では o-nitroacetanillide 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加後そのまま HPLC 注入した。

なお、本試験は患者の自由な意思に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面に

よる同意を得、遂行された。

2. 結果

今回体内動態の検討した 5 例 6 試験の結果について Table 2 に示した。手術時の胆嚢組織・胆汁の検討 3 例を経時的胆汁移行の対象とした。手術標本採取例の検体は薬剤投与開始後 15 分から 1 時間の間に採取され、胆嚢においては 3.7~5.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、胆嚢胆汁は 2 例で測定され 0.3, 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、総胆管胆汁では 2.3~5.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、同時に採取した血漿においては 13.9~21.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度測定結果であった。

経時的胆汁移行の検討 3 例の血漿中濃度は投与開始 1 時間後に 12.6~17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークとなり、6 時間では 0.6~1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、胆汁中では投与開始後 1~2 時間で 4.5~11.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークとなり、5~6 時間では 0.4~1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

III. 臨床的検討

1. 対象と方法

1991 年 8 月から 1992 年 10 月までに大阪市立大学医学部第 2 外科および関連施設に入院中の外科的感染症 26 症例に BIPM を投与し、臨床効果、細菌学的効果、安全性ならびに投与前後の臨床検査値の変動を検討した。

BIPM を 1 回 0.3g 1 日 1 回から 3 回、5 日以上投与するのを原則として各種外科領域感染症の治療を行った。臨床効果の判定は大阪市立大学第 2 外科の静注用抗生

剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効:投与開始5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効:7日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効:10日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効:全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした (Table 3)。

細菌学的効果は治療前後に病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また、複数菌の検出される場合は推定される起炎菌を選んで評価するものとし、治療終了時にこれ

ら起炎菌が分離コロニー数において減少した場合、あるいは一部菌の消失した場合、減少と判定した。菌交代とは治療開始時の起炎菌がすべて消失し、別種の菌が分離されたときにのみ行うこととした。

分離菌の本剤に対する MIC は日本化学療法学会標準法により測定した¹⁻³⁾。

なお、2種類の属性による階級により作製された Table 内の各度数について排反事象あるいは対立する事象を設定できるときは2×2分割表として、また表が順序概念により各度数を算定したものである場合には cutoff point の前後で設定される2×2分割表として Fisher の直接確率計算法と χ^2 検定とを用い、発現状況の有意性を

Table 2. Levels ($\mu\text{g/ml}$) of biapenem in serum and mastectomy-wound seroma after intravenous administration of biapenem for 30 min and the pharmacokinetic parameters calculated

Case	Plasma Bile	Time(hour) of serial sampling							Intraoperative sampling			
		0 ~0	1 0~1	2 1~2	3 2~3	4 3~4	5 4~5	6 5~6	Plasma	Gallbladder wall	bile	Common bile duct bile
a												
Plasma	ND	17.5	12.7		2.0		0.8					
Bile	ND	0.6	11.0	4.9	2.7	1.9	1.3					
b												
Plasma	ND	12.6	3.6		2.3		0.6					
Bile	ND	1.0	4.5	3.0	1.7	1.1	0.4					
c												
Plasma	ND	16.9	16.0		3.1		1.1					
Bile	ND	1.9	7.1	3.9	2.9	1.7	1.3					
c												
Samples obtained (min)								50	45	17		47
Levels of biapenem ($\mu\text{g/ml}$)								21.0	3.7	0.3		5.1
d												
Samples obtained (min)								54	49			62
Level of biapenem ($\mu\text{g/ml}$)								17.8	5.9			4.3
e												
Samples obtained (min)								55	65	65		65
Level of biapenem ($\mu\text{g/ml}$)								13.9	5.0	5.0		2.3

Table 3. Grading of response after treatment with biapenem

Day of judgement*	^a Signs improved/total signs (%)		
	≥ 67	14~66	0~13
0 ~ 5	Excellent	No judgement	No judgement
6 ~ 7	Good	Fair	No judgement
3 ~ 10	Fair	Fair	Poor
≥ 11	Poor	Poor	Poor

* Day after treatment began.

^a Total number of signs were 3~9

Table 4. Details about patients treated with biapenem

Case No.	Age	Sex	Disease/site (related surgery) complication	Bacterium(-a) isolated at start ↓ Bacterium(-a) isolated after start	MIC μg/ml	Daily dose g	Duration days	Total dose g	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effect abnormal lab. result
1	68	M	Cholangitis choledocholithiasis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ Not tested	0.024	0.3×2	10	6.0	Unknown	Excellent	
2	40	M	Cholangitis choledocholithiasis	Not detected ↓ Not tested		0.3×3	11	9.9	Unknown	Good	
3	70	M	Cholangitis chledocholithiasis	<i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Xanthomonas maltophilia</i>	>100 50	0.3×2	14	8.4	Decreased	Good	
4	84	M	Cholangitis PTCd cholangioma	<i>Enterococcus avium</i> <i>γ - Streptococcus</i> ↓ Not tested	3.13 12.5	0.3×2	6	3.6	Unknown	Excellent	
5	63	M	Po cholangitis (Hepatic resection and hepaticojejunostomy)	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.024 >100	0.3×2	12	7.2	Persisted	Poor	ALP ↑
6	63	M	Po cholangitis (Hepatic resection and hepaticojejunostomy)	Not tested ↓ Not tested		0.3×2	8	4.5	Unknown	Excellent	
7	43	F	Po cholangitis choledochojunostomy	Could not be tested ↓ Could not be tested		0.3×2	6	3.6	Unknown	Excellent	
8	53	F	Cholecystitis	Could not be tested ↓ Could not be tested		0.3×2	11	6.0	Unknown	Excellent	
9	67	M	Liver abscess during drainage (transarterial embolization for HCC)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		0.3×2	10	5.7	Persisted	Fair	BUN↑ Creat↑ β ₂ -microglobulin↑
10	64	F	Intra- abd. infection unknown abd. tumor	Could not be tested ↓ Could not be tested		0.3×2	14	8.4	Unknown	Poor	
11	54	M	Intra- abd. infection pericecal region	Could not be tested ↓ Could not be tested		0.3×2	8	4.8	Unknown	Excellent	
12	65	M	Po intra- abd. infection (hepatic resection) edge of resection	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ Healed <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	0.1 12.5 0.2	0.3×2	11	6.3	Eradicated	Excellent	
13	57	M	Po intra- abd. infection (hepatic resection)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	50	0.3×2	7	3.9	Persisted	Fair	
14	76	M	Po intra- abd. infection (hepatic resection)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas putida</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5 1.56 25	0.3×2	4	2.1	Unknown	Unknown	Hb ↓ WBC ↑ PLT ↓ BUN ↑

Table 4. Continued

15	77	F	Po intra- abd. infection (rectum anterior resection)	Not detected ↓ Not tested		0.3×2	5	3.0	Unknown	Good	
16	70	F	Po intra- abd. infection (colostomy) rectum ca.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteroides fragilis</i>		0.3×2	18	10.2	Decreased	Fair	
17	46	M	Po intra- abd. infection hepatic resection	<i>Enterococcus faecalis</i> Coagulase-negative staphylococci ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.25 25	0.3×2	10	6.0	Decreased	Fair	
18	66	M	Po intra- abd. infection (total gastrectomy) stomach ca.	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Not detected α - <i>Streptococcus</i>	50	0.3×2	7	4.2	Replaced	Good	
19	49	M	Periproctal abscess	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Healed	6.25 50	0.3×2	14	8.4	Eradicated	Good	
20	68	F	Po wound infection mastectomy(1)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Not detected	100	0.3×2	10	4.8	Eradicated	Excellent	
21	52	M	Po wound infection bile draining wound	<i>Enterobacter cloacae</i> ↓ Not detected	0.05	0.3×2	7	4.2	Eradicated	Excellent	
22	77	F	Po wound infection drain wound gallbladder ca.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Healed	1.56	0.3×2	7	3.9	Eradicated	Excellent	
23	74	M	Po wound infection lower abdomen (sigmoid colon resection)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> ↓ Healed	6.25 0.1	0.3×2	13	7.5	Eradicated	Excellent	
24	68	M	Po wound infection (amputatio recti) perineum	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	50 6.25	0.3×2	8	4.2	Decreased	Excellent	Eosinophil ↑
25	74	F	Po wound infection l groin, (F-P bypass) ASO	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	100	0.3×2	7	4.2	Persisted	Excellent	
26	38	F	Po wound infection (r hemicolectomy) megacolon	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> ↓ Healed	3.13 0.1 0.05	0.3×2	7	4.2	Eradicated	Excellent	
27	53	M	Po wound infection (total gastrectomy, splenectomy) residual stomach ca.	Not detected ↓ Not detected <i>Candida albicans</i>		0.3×2	14	8.1	Unknown	Fair	PLT ↑ Na ⁺ Cl ⁻ ↓ K ⁺ ↑ BUN ↑

Intra- abd., intra- abdominal; po, event occurred postoperatively; ca., cancer; PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage
ASO, arteriosclerosis obliterans

検討した。

自他覚的副作用・臨床検査値異常については疾患・重症度・年齢などの薬剤とは別の因子と投与期間・総投与量などの薬剤側に関係の深い因子との関係を検討するものとした。特に臨床検査値については基本的には化学療法学会の抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準⁴⁾に準じて行い、各症例毎

の状況から薬剤との因果関係を判定した。

また、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意思に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面ないし、口頭による同意を得、遂行された。

2. 結果

今回の試験では男17例、女9例の26例について臨床

Table 5-1. Clinical efficacy in different infections

Disease	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholangitis	1	2	0	0	3
Cholangitis PTCD	1	0	0	0	1
Po cholangitis	2	0	0	1	3
Cholecystitis	1	0	0	0	1
Liver abscess	0	0	1	0	1
Intra- abd. infection	1	0	0	1	2
Po intra- abd. infection	1	2	3	0	6
Periproctal abscess	0	1	0	0	1
Po wound infection	7*	0	1	0	8
Total	14(54%)	5	5	2	26

Efficacy rate of 73%

* p=0.028 ; PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage ;
intra- abd., intra- abdominal ; po, event occurred postoperatively

Table 5-2. Clinical efficacy in single or mixed infections

No. of strain(s) isolated at start	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Not detected	0	2	1	0	3
One	5	1	3	0	9
Two	3	2	1	1	7
Three	2	0	0	0	2
Total	10 (48%)	5	5	1	21

Table 5-3. Clinical efficacy by severity of infections

Severity	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	2	1	0	0	3
Moderate	10 (59%)	2	4	1	17
Severe	2	2	1	1	6
Total	14 (54%)	5	5	2	26

効果評価可能で年齢は男で40～84, 平均61.1±10.8歳, 女で38～77, 平均62.7±13.8歳, 26例では38～84, 平均61.7±11.9歳, 体重は男で43～70, 平均57.4±7.3kg, 女で32～65, 平均49.3±11.3kg, 26例では32～70, 平均54.6±9.7kg, 総投与量は男で3.6～9.9, 平均6.1±1.9g, 女で3～10.2, 平均5.4±2.3g, 26例では3～10.2, 平均5.8±2.0g, 投与期間は男では6～14, 平均10±2.6日, 女では5～18, 平均9.4±4.0日, 26例では5～18, 平均9.8±3.2日であった。

1) 臨床効果

各症例ごとの要約は Table 4 に示した。

臨床効果は Table 5 に示した。

疾患別の臨床効果は Table 5-1 に示した。疾患別の臨床効果判定が行われた26例では著効14例, 有効5例, やや有効5例, 無効2例, 有効率73%の結果であった。原発性の胆管炎3例では著効1例, 有効2例, PTCD中の胆管炎1例は著効, 胆道系の術後胆管炎3例では著効2例, 無効1例, 胆嚢炎1例は著効, ドレナージ中の肝膿瘍1例はやや有効, 腹腔内感染2例では著効1例, 無効1例, 術後の腹腔内感染6例では著効1例, 有効2例, やや有効3例, 肛門周囲膿瘍1例は有効, 術後の創感染8例では著効7例, やや有効1例の結果であった。特に術後の創感染では高い著効率を認めた(p=0.028)。

起炎菌の分離状態別の臨床効果は Table 5-2 に示した。

Table 6-1. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium isolated at start	Numbers of strains with bacteriological response of			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	1
Coagulase- negative staphylococci	1	0	0	1
γ - <i>Streptococcus</i>	0	0	0	0
<i>Enterococcus avium</i>	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1	1	5
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	1
<i>Escherichia coli</i>	2	0	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1	4
<i>Pseudomonas putida</i>	0	0	0	0
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	0	0	1	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	1
Total	15	4	7	26

Table 6-2. Bacteriological response in single or mixed infections

No. of strain(s) isolated at start	Numbers of strains with bacteriological response of				
	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total
One	3	1	1	3	8
Two	2	3	0	1	6
Three	2	0	0	0	2
Total	7	4	1	4	16

起炎菌の分離状態別の臨床効果判定が行われた 21 例では著効 10 例、有効 5 例、やや有効 5 例、無効 1 例、有効率 71% の結果であった。非分離感染 3 例では有効 2 例、やや有効 1 例、単独菌感染 9 例では著効 5 例、有効 1 例、やや有効 3 例、2 菌種感染 7 例では著効 3 例、有効 2 例、

やや有効 1 例、無効 1 例、3 菌種以上の感染 2 例では著効 2 例の結果であった。

重症度別の臨床効果は Table 5-3 に示した。重症度別の臨床効果判定が行われた 26 例では著効 14 例、有効 5 例、やや有効 5 例、無効 2 例、有効率 73% の結果であっ

Table 7-1. Minimum inhibitory concentration of biapenem for bacteria isolated at start of treatment

Bacterium isolated at start	No. of strains	No. of strains inhibited by MIC ($\mu\text{g/ml}$) of :													
		0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	6												4	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1												1		
Coagulase-negative staphylococci	1											1			
γ - <i>Streptococcus</i>	1										1				
<i>Enterococcus avium</i>	1								1						
<i>Enterococcus faecalis</i>	5									4	1				
<i>Enterococcus faecium</i>	1													1	
<i>Escherichia coli</i>	3	1	1	1											
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1		1											
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		1												
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			1											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2							1	1						
<i>Pseudomonas putida</i>															
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1													1	
<i>Bacteroides fragilis</i>	1				1										
Total	27	2	2	3	1			1	2	4	2	1	5	2	2

Table 7-2. Bacteriological eradication at the MIC ($\mu\text{g/ml}$) of biapenem

Bacterium isolated at start	No. of strains eradicated by end / No. of strains isolated at start														Total
	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>												2/4	1/2		3/6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>												1/1			1/1
Coagulase-negative staphylococci											1/1				1/1
γ - <i>Streptococcus</i>															
<i>Enterococcus avium</i>															
<i>Enterococcus faecalis</i>									3/4	0/1					3/5
<i>Enterococcus faecium</i>														0/1	0/1
<i>Escherichia coli</i>	0/1	1/1	1/1												2/3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			0/1												0/1
<i>Enterobacter cloacae</i>		1/1													1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>			1/1												1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							1/1	1/1							2/2
<i>Pseudomonas putida</i>															
<i>Xanthomonas maltophilia</i>														0/1	0/1
<i>Bacteroides fragilis</i>				1/1											1/1
Total	0/1	2/2	2/3	1/1			1/1	1/1	3/4	0/1	1/1	3/5	1/2	0/2	15/24 (62%)

た。軽症 3例では著効 2例、有効 1例、中等症 17例では著効 10例、有効 2例、やや有効 4例、無効 1例、有効率 71%、重症 6例では著効 2例、有効 2例、やや有効 1例、無効 1例の結果であった。

2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果は Table 6 に示した。

分離菌別の細菌学的効果判定が行われた 26 株では消失 15 株、減少 4 株、不変 7 株、消失率 58% の結果であった。Staphylococcus aureus 6 株では消失 3 株、減少 1 株、不変 2 株、Staphylococcus epidermidis 1 株は消失、Coagulase-negative staphylococci 1 株は消失、Enterococcus faecalis 5 株では消失 3 株、減少 1 株、不変 1 株、Enterococcus faecium 1 株は不変、Escherichia coli 3 株では消失 2 株、不変 1 株、Klebsiella pneumoniae 1 株は減少、Enterobacter cloacae 1 株は消失、Enterobacter aerogenes 1 株は消失、Pseudomonas aeruginosa 4 株では消失 2 株、減少 1 株、不変 1 株、Xanthomonas maltophilia 1 株は不変、Bacteroides fragilis 1 株は消失の結果であった。

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果は Table 6-2 に示した。起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定が行われた 16 例では消失 7 例、減少 4 例、菌交代 1 例、不変 4 例、消失率 50% の結果であった。単独菌感染 8 例では消失 3 例、減少 1 例、菌交代 1 例、不変 3 例、2 菌種感染 6 例では消失 2 例、減少 3 例、不変 1 例、3 菌種以上の感染 2 例では消失 2 例の結果であった。

3) 分離菌種別の MIC

治療開始時の分離菌と BIPM の MIC ($\mu\text{g/ml}$) について Table 7 に示した。

治療開始時の分離菌に対する BIPM の MIC ($\mu\text{g/ml}$) について Table 7-1 に示した。

分離菌の MIC ごとの消失率は Table 7-2 に示した。消失状況の判定が行われた 24 株では 15 株 62%、0.024 $\mu\text{g/ml}$ 1 株は不変、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 2 株では 2 株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 3 株では 2 株、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 4 株では 3 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株は不変、25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、50 $\mu\text{g/ml}$ 5 株では 3 株、100 $\mu\text{g/ml}$ 2 株では 1 株消失し、 $>100 \mu\text{g/ml}$ 2 株は不変の結果であった。

E. faecalis 5 株では 3 株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 4 株では 3 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株は不変、*E. coli* 3 株では 2 株、0.024 $\mu\text{g/ml}$ 1 株は不変、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、*P. aeruginosa* 2 株では 2 株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株、消失する状況であった。

4) 副作用および臨床検査値の異常変動

自覚的副作用はとくに認められなかった。

本剤が使用される前後の臨床検査値については Table 8 に示した。5 例について臨床検査値異常が認められ、1 例で本剤との関係を疑われている。症例 5 肝切除後の胆管炎で治療開始時に 13.0(KAU) あった alkaline phosphatase 値が 25.3(KAU) まで上昇したが、主治医は基礎疾患のためとしている。症例 9 ドレナージ中の肝膿瘍の難治例では BUN, creatinine, β_2 -microglobulin 値ともに上昇し主治医は本剤との関係を疑った。症例 14 は肝切除術後の腹腔内感染で基礎疾患の進行が急速で Hb 低下、PLT 低下、BUN 上昇などはそのためのものである。症例 24 直腸切断術後の症例では好酸球が増加し薬剤終了後も増加を続けたが、主治医は本剤を用いない多くの症例でも術後には認めることなので本剤により誘発された可能性は低いとしている。症例 27 の残胃癌に対する胃全摘脾摘術後の創感染で BUN 上昇、 Na^+ , Cl^- 低下、 K^+ 上昇は術後出血とそれに対する輸血の影響で血小板増多は脾摘の影響であるとしている。

IV. 考 察

現在わが国では 3 種類の carbapenem 系薬が 2 相試験を終了し、2 剤が市販され使用可能である。imipenem (IPM) は最初に開発が終了した carbapenem 系薬である。単剤では腎毒性をもつが、これは腎の dehydropeptidase-I (DHP-I) による分解の影響によるものと考えられ、その阻害剤として cilastatin (CS) を配合することで腎障害を克服し、臨床応用が実現した⁵⁾。その後、より強力な抗菌力を持ち、単剤でも安全な薬剤の開発に焦点が置かれてきた。杉村⁶⁾ は carbapenem 化合物においても 5 員環アミノ基を有するものが優れた抗菌力をしめし、さらに penem の場合と異なりそのアミンをアミジン化してもあまり抗菌力は低下させない一方、DHP-I に対する安定性や尿中回収率はアミジン化により改善されることより、その毒性を抑止できるものと考え、panipenem (PAPM) を開発したが、ウサギにおける腎障害が発現したことより、有機イオン輸送抑制剤である betamipron (BP) を併用する panipenem/betamipron (PAPM/BP) に至っている。このことからわかるように carbapenem の安全性は未変化体にも依存し、DHP-I に安定なだけでは不十分である。Sunagawa⁷⁾ は meropenem (MEPM) では 4 位 (C-1) への methyl 基の導入により、抗菌力も DHP-I に対する安定性も改善されると報告している。また、Topham⁸⁾ は MEPM をラットに 1000mg/kg/day を 14 日間使用し、腎障害を認めず、ウサギに対して IPM 150mg/kg/day 4 日間投与した場合腎尿管細管壊死を来すのに対して、MEPM では 400mg/kg/day でも軽度にとどまり、サルでは IPM 180mg/kg/day 投与で 7 日間投与した場合腎尿管細管壊死を来すのに対して、MEPM では

Table 8. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with biapenem

Case No.		RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC ×10 ² /mm ³	Eos. %	PLT ×10 ⁴ /mm ³	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP KAU IU*	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	B	435	14.1	41.5	122	0	15.7	110	67	11.8	14	1.4
	A	391	12.6	36.3	51	1	35.3	38	56	12.7	16	1.0
2	B	440	12.7	40.8	143	0	26.1	65	272	19.6	11	0.8
	A	421	12.2	37.5	65	2	44.7	31	72	17.4	12	1.0
3	B	481	15.5	45.6	150	0.2	17.7	492	281	13.3	13	0.8
	A	453	14.3	42.9	58	2.1	36.1	22	27	12.5	20	1.0
4	B	357	12.6	36.0	111	0	9.4	143	73	7.9	17	1.3
	A	353	12.3	35.5	43	2	13.0	26	20	7.0	13	1.1
5	B	351	10.5	31.9	278	4	43.5	25	18	13.0	13	1.7
	A	309	9.2	27.4	120	6	45.5	44	31	25.3	9	1.1
6	B	228	7.4	21.1	392	0	35.2	63	24	16.1	49	3.0
	A	414	13.3	38.1	100	9	33.7	30	15	16.2	11	1.1
7	B	465	14.0	42.4	109	0.4	28.6	36	39	7.4	8	0.9
	A	427	12.8	38.7	62	2.2	30.3	30	25	7.0	9	1.1
8	B	407	13.1	36.7	97		31.0	103	209	20.4	10	0.6
	A	393	13.1	36.3	49	8	33.4	92	155	12.1	6	1.5
9	B	470	14.3	43.0	69	3	27.9	80	67	708*	13	1.5
	A	420	13.3	39.6	77	8	24.6	50	32	482*	23	1.6
10	B	316	7.9	24.7	143	1	74.3	15	10	5.8	10.7	0.3
	A	368	10.5	31.9	85		96.6	26	40	14.3	15.6	0.3
11	B	507	15.1	45.4	200		24.8					
	A	418	12.9	39.9	71		23.9	15	15	3.2	20.4	1.7
12	B	307	10.2	30.0	134	1	32.6	32	33	20.7	34	1.7
	A	341	11.5	33.4	110	3	23.7	36	26	9.7	13	1.0
13	B	370	12.0	34.3	108	3	15.0	38	48	8.1	30	1.1
	A	402	12.3	37.5	55	5	18.5	40	42	10.7	14	1.0
14	B	393	12.2	36.1	75	0	13.4	96	123	483*	55	1.2
	A	327	10.3	30.0	146	0	4.7	43	50	350*	100	1.5

400mg/kg/dayでも軽度にとどまったことなど単剤で臨床使用が安全に行えることをしめしている。Tanioら⁹⁾はMEPMにCSを併用することで動物の種差にもよるが、その血中半減期を延長することができることを示した。また、Gotoら¹⁰⁾はマウスに対するMEPMとCSの併用で血中半減期を延長し、その全身感染症に対する治療効果も大幅に増大させることを示した。このようにCSはIPMの腎毒性を抑制し、尿中回収率を改善したが、carbapenemにとって未知の作用機序を介する治療効果の改善能力が潜んでいるとも受け取れる。今後の研究による解明が期待される。

本剤の胆汁移行はかならずしも良好ではないが、IPM/CSで報告されている胆汁移行がピークレベルで3.1

～12.3 μg/mlという報告^{11,12)}、PAPM/BPは3.37～8.23 μg/ml¹³⁾、MEPMの2.20～12.0 μg/ml¹⁴⁾ほぼ同等であった。今回、経験された胆管炎は6例、胆嚢炎は2例でいずれも有効以上の成績を認め、それぞれ50%以上は著効と判定されたことは本剤の胆道感染に対する有効性を証明する。

疾患背景は様々で単純な比較が必ずしも的確ではないかも知れないが、MEPM新薬シンポジウム¹⁵⁾において報告された外科系の553例では有効率は87.3%、PAPM/BP 709症例では86.2%¹⁶⁾、IPM/CSにおける360例では78%¹⁷⁾で内容の比較は困難ではあるものの十分期待してよい成績であった。われわれも42例の感染症をMEPMで治療し、88%の有効率を認めた。本剤の新薬

Table 8. Continued

Case No.	RBC ×10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC ×10 ³ /mm ³	Eos. %	PLT ×10 ⁴ /mm ³	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP KAU IU*	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	
15	B	368	10.4	32.6	90	2	57.9	17	32	7.0	17	0.5
	A	395	11.2	35.0	75	4	81.1	15	13	7.8	13	0.6
16	B	328	10.8	33.5	52		20.1	17	18	6.7	4.2	0.4
	A	277	9.7	29.3	45		28.7	11	4	7.7	6.0	0.4
17	B	439	14.1	41.6	248		26.5					
	A	410	13.0	39.0	73	0	26.5	23	19	370*	6.6	0.7
18	B	415	11.5	35.9	100	0	50.2	121	110	458*	11.5	0.4
	A	444	12.6	39.0	116	0	46.6	51	54	379*	11.2	0.5
19	B	461	13.4	42.2	68	4	23.0	32	24	9.4	12	0.9
	A	446	13.1	41.5	65	5	23.9	29	31	9.7	14	0.9
20	B	324	9.5	28.5	116	1	40.2	12	8	85*	13	0.8
	A	366	10.6	32.3	107	1	47.1	17	11	119*	12	0.8
21	B	411	14.1	40.5	89	5	49.5				9	0.7
	A	467	15.3	46.6	102	3	58.9				10	0.8
22	B	341	9.6	28.9	243	1	31.4	54	42	53.7	14	0.6
	A	337	9.4	28.7	52	8	43.2	41	25	32.1	11	0.5
23	B	384	11.2	31.7	81	2	40.6	20	6	5.7	11	0.7
	A	393	11.2	34.2	55	4	29.5	14	4	8.6	22	0.6
24	B	302	9.8	27.9	112	1	43.0	18	23	155*	10.4	0.7
	A	319	10.0	29.1	89	9	31.6	12	9	148*	11.0	0.8
25	B	417	12.3	35.7	83	0	26.9	11	9	138*	15	0.8
	A	454	12.8	38.4	49	0	26.1	16	10	116*	12	0.6
26	B	314	9.3	27.3	80	7	41.9	24	34	294*	21.9	0.7
	A	293	8.5	25.9	94	6		49	45	368*	19.8	0.7
27	B	378	10.3	32.0	128		20.2	108	67	4.0	11.6	0.8
	A	331	9.2	28.8	137		62.3	52	41	33.0	24.9	0.8

Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

シンポジウム¹⁸⁾ 時の集計では外科 173 例で 90.8% の有効性を報告しているのに対して我々の成績は 73% でやや低い。開発の先行した carbapenem 系薬での通常 1 回投与量が 0.5g であるのに対して 0.3g である点が原因していないか懸念される。

carbapenem 抗生物質は抗菌域は広いが、耐性化傾向を示す菌種について熟知されていなければならない。出口ら¹⁹⁾ は 1985 年株では認められなかった IPM 耐性の緑膿菌が 1988 年には出現していたと報告している。猪狩ら^{20,21)} は 1988 年 9 月から 12 月の間に全国 45 都道府県 459 医療施設臨床検査部で各種検査材料から分離された各種病原菌の抗菌薬感受性を IPM を中心に検討し、*S. aureus* では 70~82%、*P. aeruginosa* では 90~95% の感受性を認めたと報告している。

Jones ら²²⁾ は MEPM は IPM と比較し、グラム陰性菌については 2~4 倍強力であったが、ブドウ球菌属、連鎖球菌属や腸球菌属に対しては劣っていると報告した。

Neu ら²³⁾ は *in vitro* での検討から本剤は imipenem と比べてブドウ球菌に対する抗菌力はやや劣っており、methicillin-resistant strain に対してはほとんど効果が期待できないとしている。今回、*S. aureus* 6 株中 3 株が除菌されたが、すべて 50 µg/ml 以上の MIC を示していた。*P. aeruginosa* は MIC の測定された 2 株は 3.13 µg/ml で除菌されたが、4 株中 2 株は存続した。

carbapenem 開発は主眼のひとつは安全性で IPM/CS の開発当初 1385 例について副作用が検討されている⁵⁾ が、当時開発されていた β-ラクタムに比してその副作用発現率は 4.8% と極めて高い方に属するといわれたが、痙攣や明らかな腎障害は認められなかった。MEPM 新薬シンポジウム¹⁵⁾ 時に集積された解析対象 1543 例では 1.8% の副作用出現率にとどまった。痙攣は認められず、臨床検査値の異常は 230 例 15.0% に認められた。しかし、

森本ら¹⁴⁾は投与前からの腎障害が増悪し、短期間ではあるが、透析療法を要したことを報告している。PAPM/BP新薬シンポジウム¹⁶⁾時に集積された1440例のうち自覚的副作用を発現したのは48例3.3%で、痙攣は認められず、臨床検査値でも腎障害の指標となるBUN上昇7例0.6%、血清クレアチニン上昇2例0.2%、NAG上昇5例、 β 2-ミクログロブリン上昇1例であった。本剤における自覚的副作用は新薬シンポジウム¹⁸⁾時の集計で1340例について29例2.2%、外科で1例0.6%と非常に低く、臨床検査値異常は10.7%であり、開発の目的を達していたといえる。しかし、投与量が低いので当然のことといえないでもない。我々の成績では先行開発されたcarbapenem系薬に比べると本剤の成績はやや不満である。自験例に難治例が多かった可能性を否定できないが、投与量を増やした時に副作用、安全性にくわえて臨床効果がどのように変化するかを検討を追加することが勧められる。

以上、本剤は外科感染症に使用した場合、設定投与量において安全で高い有効性が期待できる。

文 献

- 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 日本化学療法学会(五島達智子委員長)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)：微量液体希釈法によるMIC測定法(微量液体希釈法)-日本化学療法学会標準法- Chemotherapy 38(1): 102~105, 1990
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria - Second Edition, Approved Standard M11-A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
- 清水喜八郎, 国井乙彦, 原 耕平, 熊澤浄一, 嶋田基五郎, 品川長夫, 砂川慶介, 高橋 久：日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告, 1991 酒井克治：最新抗生剤要覧。改訂第6版, 1988 薬業時報社東京大阪
- 原 耕平：新薬シンポジウム(MK-0787/MK-0791) 7. 副作用。Chemotherapy 33(9): 819, 1985
- 杉村征夫, 平岡哲夫：新 β -ラクタム抗生物質ペネム及びカルバペネムに関する研究。薬学雑誌 107(6): 175~191, 1987
- Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M and Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM - 7338 structure - activity relationships. J Antibiot 43: 519~532, 1990
- Topham JC, Murgatroud LB, Jones DV, Goonetilleke URP and Wright J: Safety evaluation of meropenem in animals: studies on the kidney. J Antimicrob Chemother 24 Supp. A: 287~306, 1989
- Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukasawa M and Kamidono S: SM - 7338, a new carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase - I stability and pharmacokinetics in animals. Presented at the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 4~7, 1987 New York. Abstract 758, 229
- Goto S, Miyazaki S and Kaneko Y: The *in vitro* activity of SM - 7338 and assessment of its clinical usefulness. Presented at the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17~20, 1989, Houston. Abstract 227, 138.
- 由良二郎他：外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK - 0787/MK - 0791)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 969~981, 1985
- 横山 隆, 三好信和, 児玉 節, 市川 徹, 松山英三, 山田 洋：外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium(MK - 0787/MK - 0791)の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 1021~1028, 1985
- 森本 健他：Panipenem/betamipronの胆汁・胆嚢壁移行及び外科領域感染症に対する臨床使用経験。Chemotherapy 39(S-3): 572~584, 1991
- 森本 健他：外科領域感染症に対する meropenemの臨床使用経験。Chemotherapy 40(S-1): 537~552, 1992
- 横田 健, 小林宏行：第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(1) meropenem, 浦安, 1991
- 上野一恵, 島田 馨：第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1) CS-976, 岐阜, 1990
- 由良二郎：新薬シンポジウム(MK-0787/MK-0791) 6. 外科系。Chemotherapy 33(9): 818~819, 1985
- 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
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子：臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討IV. グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38(10): 1033~1037, 1990
- 猪狩 淳他：各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性

- Imipenem を中心に (第 1 報) その 1. 1 濃度ディスク法 / 3 濃度ディスク法による場合。Jap J Antibiotics 43(11): 1723~1782, 1990
- 21) 猪狩 淳他: 各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性 Imipenem を中心に (第 1 報) その 2. NCCLS ディスク法 (KB 法) による場合。Jap J Antibiotics 43(11): 1956~2002, 1990
- 22) Jones RN, Barry AL and Thornsberry C: *In vitro* studies of meropenem. J Antimicrob Chemother 24 (S.A) 9~29, 1989
- 23) Neu HC, Gu J- W, Fang W, and Chin NX: *In vitro* activity and β lactamase stability of LJC 10,627. Antimicrob Agent Chemother 36(7): 1418~1423, 1992

New synthetic carbapenem, biapenem in the treatment of surgical infection

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani,
Shoji Kubo and Hiroki Nakamura

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Takami Ueda

Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

The pharmacokinetics of biapenem (BIPM) in the biliary system was studied in patients without infection, and in addition, 27 patients were treated with this drug. Serial samples of bile and blood were taken from three patients with bile drainage after the intravenous administration of 0.3 g of BIPM over 30 min. In the plasma, peak levels of BIPM were 12.6~17.5 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after the start of administration, and the levels decreased to 0.6~1.1 $\mu\text{g/ml}$ by 6 h. In the bile, peak levels were 4.5~11.0 $\mu\text{g/ml}$ at 1 to 3 h and the levels decreased to 0.4~1.3 $\mu\text{g/ml}$ by 5 to 6 h.

Of the 26 surgical infections (25 patients) that were evaluated in 27 patients (the additional patients could not be evaluated), clinical efficacy was excellent in 14, good in five, fair in five, and poor in two, with an efficacy of 73%. For postoperative infection (n=17), efficacy judged to be "excellent" was more common (p=0.028) than for primary infection. The bacteriological response by 26 strains isolated was evaluated. Fifteen strains were eradicated, the number of colony-forming units decreased with four strains, and seven strains persisted, with an eradication rate of 58%. The bacteriological response in the host was evaluated for 16 infections. Bacteria were eradicated in seven infections, decreased in four infections, were replaced in one infection, and persisted in four infections, with an eradication rate of 50%. Three of six strains of *Staphylococcus aureus* were eradicated. The MIC was 25 $\mu\text{g/ml}$ or more for 10 of the 27 strains, examined. Fifteen (62%) of 24 strains, for which the MIC was calculated were eradicated, 10 of the 13 strains for which the MIC was less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ were eradicated, and 5 of the 11 strains for which the MIC was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or more were eradicated. The safety of this drug could be evaluated in all 27 infections, and abnormal changes in laboratory data were found in five patients. One change involved renal function, and according to the attending physicians, the drug might be the cause.

BIPM seemed to be fairly effective for surgical infections, including those involving the biliary system.