

外科領域における biapenem の基礎的, 臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・檜山英三・中光篤志・今村祐司・山東敬弘・
村上義昭・津村裕昭・宮本勝也・水流重樹・立本直邦・松浦雄一郎

広島大学医学部第一外科, 総合診療部*

三好信和・中井隼雄

呉共済病院外科

新しい carbapenem 系抗生物質である biapenem(BIPM)について消化器外科領域における基礎的, 臨床的検討を行い, 次のような結果を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離の *Staphylococcus aureus* で methicillin の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株 (MSSA) では良好な抗菌力を示したが, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株 (MRSA) では高い MIC を示した。Enterococcus sp. の MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus* ではいずれも MIC₉₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり良好な抗菌力を示した。*Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* では一部 MIC の高い株が存在するが, 比較的良好な抗菌力を示した。

2. 体内動態: 胆嚢摘出術 2 例, 結腸切除術, 胃全摘術, 臍体尾切除術の各 1 例に術中に BIPM 300mg を点滴静注し, 血漿, 腹水, 腹膜, 臍, 胆嚢壁, 尿を採取し, BIPM の濃度を測定した。腹水中には血漿中とほぼ同濃度の移行を認めた。腹膜には点滴終了後 1 時間で 1.36 $\mu\text{g/g}$ の移行を認めた。

3. 消化器外科感染症である術後創感染 7 例, 穿孔性腹膜炎 5 例, 腹腔内膿瘍 5 例, 横隔膜下膿瘍 2 例, 腹腔内膿瘍と創感染合併例 1 例, 後腹膜膿瘍 1 例, 限局性腹膜炎 1 例, 胆管炎 1 例, 胆嚢炎 1 例, カテーテル敗血症 1 例の計 25 例に本剤を投与した。その結果, 著効 3 例, 有効 18 例, やや有効 4 例と優れた臨床効果を認めた。副作用として発疹 1 例, 臨床検査値の異常を 1 例に認めたのみであった。

以上の結果から, BIPM は外科領域の感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words: Biapenem, 抗菌力, 腹水中移行, 消化器外科

Biapenem(BIPM)は新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。カルバペネム系抗生物質はグラム陽性, 陰性菌, 嫌気性菌と幅広い抗菌スペクトルを有すること, さらに β -ラクタマーゼに対し安定で, 抗菌力は極めて強く, かつその作用が殺菌的である点でユニークな特徴を有する。しかし既存のカルバペネム系抗生物質は dehydropeptidase-I (DHP-I) により分解されるために DHP-I 阻害剤が必要であったり, あるいは腎毒性低減剤が必要であったが, 本剤は単剤で使用可能で, 副作用も少ないとされる¹⁾。

消化器外科領域の感染症の多くは複数菌感染であり, β -ラクタマーゼ産生菌もしばしば検出されること²⁾,

術後感染が多く, 重篤化することが多いなどの特徴を有しており, カルバペネム系抗生物質を必要とする場合が多い。そこで本剤の消化器外科領域における基礎的検討として各種感染巣分離菌に対する抗菌力, 手術時の腹膜, 臓器への移行を検討すると共に, 臨床的検討として, 消化器外科感染症に本剤を投与して, 有効性, 安全性を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

材料および方法

広島大学第一外科において加療を行った主として消化器外科患者感染病巣から分離した *Staphylococcus aureus*,

* 〒734 広島市南区霞 1-2-3

Coagulase-negative staphylococcus (CNS), *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia* について、BIPM およびその他若干の抗生物質の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会、MIC小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml、使用した培地は感受性測定用培地(栄研)である。なお、*S. aureus* については methicillin (DMPPC) に対する MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株を methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) とし、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株を methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) とした。

結果

グラム陽性球菌の MIC の分布は Table (1) に示した。すなわち MSSA 37 株の BIPM の MIC₉₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示した。

他剤と比較すると imipenem (IPM) より劣るもの他剤よりは優れていた。

MRSA 100 株の BIPM の MIC は 80% 以上が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していた。比較した他剤も多くの株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。CNS 13 株の BIPM の MIC は $\leq 0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示したが、MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と比較的良好的な抗菌力を示した。IPM とほぼ同等、他剤よりは優れていた。

Enterococcus sp. 50 株の BIPM の MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示していた。他剤と比較すると IPM より 1 濃度段階劣っていたが、cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ) より優れていた。

グラム陰性桿菌の MIC の分布は Table (2) に示した。*E. coli* 22 株では BIPM の MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて良好な抗菌力を示した。検討した全ての他剤より優れていた。*K. pneumoniae* 14 株では BIPM の MIC は *E. coli* 同様に極めて優れた抗菌力を有し、比較した他の薬剤より優れていた。*K. oxytoca* 6 株では BIPM の MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。検討した他剤に比較し、ほぼ同等、または優れていた。

P. mirabilis 6 株では BIPM の MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると aztreonam (AZT) より劣るものの、piperacillin (PIPC), IPM より優れていた。

E. aerogenes 12 株では BIPM の MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。比較した他の薬剤より優れていた。

E. cloacae 7 株では BIPM の MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると AZT, IPM とほぼ同等、PIPC より優れていた。

C. freundii 9 株では BIPM の MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ と極めて良好な抗菌力を示した。比較した他の薬剤より優れていた。

S. marcescens 14 株では BIPM の MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。IPM, ceftazidime (CAZ) よりやや劣るものの、PIPC より優れていた。

P. aeruginosa 83 株では BIPM の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/ml}$ と多剤耐性菌の多いこの菌としては良好な抗菌力を示していた。IPM とほぼ同等、CAZ, PIPC より優れていた。

P. cepacia はわずか 4 株であったが、BIPM の MIC は全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を示した。

A. calcoaceticus も 3 株と少数であったが、全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。

Table 1. Antibacterial activities of biapenem and other antibiotics against clinical isolates (Gram-positive cocci)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (37)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	0.39
	cefazolin	0.2 \sim 12.5	0.78	1.56
	cefmetazole	0.78 \sim 100	3.13	50
	imipenem	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (100)	biapenem	0.1 \sim 100 <	100	100
	cefazolin	1.56 \sim 100 <	100 <	100 <
	cefmetazole	25 \sim 100 <	100	100 <
	imipenem	3.13 \sim 100 <	100	100
Coagulase-negative <i>staphylococcus</i> (13)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 100$	3.13	100
	cefazolin	0.39 \sim 100 <	3.13	100 <
	cefmetazole	3.13 \sim 100 <	25	100 <
	imipenem	$\leq 0.05 \sim 100$	3.13	100
<i>Enterococcus</i> sp. (50)	biapenem	3.13 \sim 100 <	3.13	6.25
	cefazolin	12.5 \sim 100 <	25	50
	cefmetazole	6.25 \sim 100 <	100 <	100 <
	imipenem	0.39 \sim 100 <	1.56	3.13

Table 2. Antibacterial activities of biapenem and other antibiotics against clinical isolates (Gram-negative rods)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> (22)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	0.2
	ceftazidime	0.1 \sim 3.13	0.2	0.39
	piperacillin	1.56 \sim 100 <	3.13	100 <
	imipenem	0.1 \sim 6.25	0.2	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (14)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.1
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 25$	0.1	0.2
	piperacillin	3.13 \sim 25	6.25	12.5
	imipenem	0.1 \sim 3.13	0.2	0.2
<i>Klebsiella oxytoca</i> (6)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	1.56
	aztreonam	$\leq 0.05 \sim 25$	0.2	0.78
	piperacillin	0.78 \sim 50	6.25	50
	imipenem	0.1 \sim 0.78	0.2	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (6)	biapenem	0.78	0.78	0.78
	aztreonam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	piperacillin	0.78 \sim 12.5	0.78	12.5
	imipenem	6.25	6.25	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> (12)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.78
	aztreonam	$\leq 0.05 \sim 25$	6.25	25
	piperacillin	3.13 \sim 100	50	100
	imipenem	0.1 \sim 0.78	0.39	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> (7)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.39	3.13
	aztreonam	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.1	3.13
	piperacillin	1.56 \sim 100 <	3.13	100 <
	imipenem	0.1 \sim 1.56	0.39	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (9)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	0.1
	aztreonam	0.05 \sim 100	25	100
	piperacillin	1.56 \sim 100 <	50	100 <
	imipenem	0.1 \sim 3.13	0.39	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (14)	biapenem	0.1 \sim 6.25	1.56	6.25
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 25$	0.39	6.25
	piperacillin	3.13 \sim 100 <	25	100 <
	imipenem	0.2 \sim 3.13	0.78	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (83)	biapenem	0.39 \sim 25	12.5	25
	ceftazidime	0.78 \sim 100	50	100
	piperacillin	0.78 \sim 100 <	100 <	100 <
	imipenem	0.78 \sim 50	12.5	25
<i>Pseudomonas cepacia</i> (4)	biapenem	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	6.25
	ceftazidime	0.39 \sim 3.13	1.56	3.13
	piperacillin	3.13 \sim 25	3.13	25
	imipenem	0.1 \sim 6.25	0.2	6.25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (3)	biapenem	0.1	0.1	0.1
	ceftazidime	25 \sim 50	50	50
	piperacillin	6.25 \sim 25	12.5	25
	imipenem	0.1 \sim 0.78	0.1	0.78
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (11)	biapenem	100 <	100 <	100 <
	ceftazidime	50 \sim 100 <	100 <	100 <
	piperacillin	12.5 \sim 100 <	100 <	100 <
	imipenem	100 <	100 <	100 <

X. maltophilia 11株では BIPM の MIC は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。他剤と比較すると IPM と同等、AZT、PIPC よりやや劣っていた。

2. 体内動態

対象および方法

広島大学第一外科に入院、手術を行い、同意の得られた 5 症例に術直前に BIPM 300mg を生理食塩水 100ml に

溶解、約 30 分かけて点滴静注、投与終了後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に可能な場合、血液、尿、腹水、腹膜、脾臓、胆嚢壁をとり、BIPM の濃度を測定した。なお測定は三菱油化ビーシーエル (KK) において、HPLC 法にて行った。なお検討した症例は症例 (1) が 68 歳、男性、結腸腫瘍にて、結腸切除施行例、症例 (2) は 73 歳、女性、胃腫瘍にて胃全摘施行例、症例 (3) は 64

歳、女性、胆石症にて胆嚢摘出術施行例、症例(4)は62歳、男性、膵嚢胞癌にて膵体尾脾切除施行例、症例(5)は75歳、男性、胆石胆嚢炎に胆汁性腹膜炎合併例で、胆嚢摘出およびドレナージ施行例で、いずれの症例も腎障害は合併していなかった。

結果

Table (3)に測定の結果を表示した。すなわち血漿中濃度は点滴終了30分後に平均13.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=4)、6時間後に平均0.98 $\mu\text{g/ml}$ (n=5)であった。一方、腹水中濃度は30分

後平均14.1 $\mu\text{g/ml}$ (n=3)、6時間後1.31 $\mu\text{g/ml}$ (n=4)と血漿中濃度とほぼ同様の傾向を示した。腹膜には30分後平均1.36 $\mu\text{g/g}$ (n=4)、1時間後平均0.87 $\mu\text{g/g}$ (n=4)と腹水中濃度に比較して低濃度であった。

尿中には6時間後の累積回収率は平均50.1% (n=5)であった。

3. 臨床例の検討

対象、投与方法および効果判定基準

臨床例の検討は広島大学第一外科および呉共済病院

Table 3. Concentration of biapenem in plasma, ascites, urinary excretion and various tissues after intravenous drip injection of 300mg

	Case No.	Time after administration (hr)						
		0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0
Plasma	1	12.7	—	8.56	—	5.09	3.00	1.67
	2	16.2	—	7.18	—	4.94	2.22	0.34
	3	—	8.14	7.36	—	4.63	1.63	0.38
	4	9.29	—	7.22	—	4.56	1.93	1.16
	5	14.6	—	12.2	—	5.22	2.32	1.34
	Mean	13.2	8.14	8.50	—	4.89	2.22	0.98
Ascites	1	—	—	9.38	—	6.26	3.02	2.42
	2	24.0	—	15.7	—	6.94	1.92	0.56
	3	—	—	6.06	—	4.30	2.46	0.30
	4	9.02	—	5.36	—	3.82	—	—
	5	9.26	—	7.40	—	—	3.20	1.94
	Mean	14.1	—	8.78	—	5.33	2.65	1.31
Peritoneum	1	0.31	—	0.71	—	1.48	—	—
	2	3.39	—	1.80	—	0.62	N.D.	—
	3	—	—	0.70	—	0.27	—	—
	4	0.94	—	0.27	—	—	—	—
	5	0.81	1.36	—	—	—	—	—
	Mean	1.36	1.36	0.87	—	0.79	—	—
Pancreas	4	—	0.62	—	—	—	—	—
Gallbladder wall	3	—	—	—	0.15	—	—	—
Urine (cumulative %)	1	604 (16.1)	—	1160 (20.0)	—	932 (21.6)	1020 (25.0)	820 (45.5)
	2	542 (10.8)	—	432 (11.5)	—	282 (13.2)	404 (44.2)	28.8 (44.8)
	3	—	—	312 (29.1)	—	380 (29.6)	62.2 (48.3)	25.6 (51.3)
	4	232 (12.4)	—	738 (18.6)	—	432 (18.7)	358 (40.6)	71.8 (44.7)
	5	646 (4.3)	—	624 (10.5)	—	342 (25.3)	72.0 (45.7)	16.4 (50.7)
	Mean	506 (10.9)	—	653 (20.1)	—	474 (25.8)	383 (42.9)	193 (50.1)

($\mu\text{g/ml}$, g)

外科において入院、治療を行い、同意の得られた消化器外科感染症患者 25 名を対象として行った。投与症例の一覧表を Table (4) に表した。投与方法は本剤 150 または 300mg を生理食塩水または 5% ブドウ糖 100ml に溶解して、30~60 分かけて点滴静注した。1 日の投与回数は 1~3 回、投与期間は 3~12 日、最大投与量 10.5g、最小投与量は 1.8g であった。

臨床効果の判定は当教室の基準にしたがい、次のごとく定めた。

著効 (excellent): 投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効 (good): 投与後次第に症状の改善を認めたもの。
やや有効 (fair): 投与後次第に症状の改善を認めるも、他の因子が大きく関与し、薬剤の効果は少なかったと思われるもの。

無効 (poor): 症状の不変、もしくは増悪したもの。
なお副作用としては投与中の自他覚的所見、臨床検査値異常については投与前後に採血し、臨床検査値の変化から検討した。

投与症例の感染症は術後創感染 7 例、穿孔性腹膜炎 5 例、腹腔内膿瘍 5 例、横隔膜下膿瘍 2 例、腹腔内膿瘍と創感染を合併した症例 1 例、後腹膜膿瘍 1 例、限局性腹

Table 4-1. Clinical results of biapenem administration

Case No.	Age (y) Sex	Infected disease	biapenem treatment			Infected organism		Clinical course	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease	Dose (mg×/day)	Duration (days)	Total dose	before after	(MIC for biapenem)			
1	26 F	Retroperitoneal abscess Crohn's disease	300 × 2	6	3.6g	<i>S. constellatus</i> (-)	(≤ 0.63)	Clinical symptoms improved	Good	(-)
2	57 M	rt subphrenic abscess Gastric cancer	150 × 3	5	2.1g	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i>	(50) (50) (>100)	Pus discharge decreased	Good	(-)
3	55 M	Panperitonitis due to perforation of small intestine Crohn's disease	300 × 3	7	5.7g	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> (-)	(0.05) (3.13) (0.10)	CRP improved Clinical symptoms	Good	(-)
4	60 M	Peritonitis due to appendicitis Appendicitis	300 × 2	5	2.7g	<i>B. fragilis</i> <i>Streptococcus</i> (-)		Fever dropped Inflammatory	Good	(-)
5	61 F	Intraabdominal abscess Liposarcoma	300 × 2	9	5.4g	<i>E. coli</i> <i>E. avium</i> <i>E. cloacae</i> <i>Candida albicans</i> <i>E. coli</i> <i>E. avium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i>	(≤0.025) (1.56) (0.05) (≤0.025) (6.25) (12.5)	Fever dropped CRP improved	Good	(-)
6	80 M	Wound infection Cystoadenoma of pancreas	300 × 2	9	5.4g	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	(>100) (6.25) (12.5) (50) (6.25)	Local inflammation improved	Good	(-)
7	59 M	Subphrenic abscess Cholangio carcinoma	300 × 2	10	5.7g	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	(0.05) (0.05)	Pus discharge decreased CRP improved	Good	(-)
8	35 M	Intraabdominal abscess Trauma	300 × 2	11	6.6g	<i>Candida</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i>		CRP improved	Fair	(-)
9	62 M	Wound infection Esophageal cancer	300 × 3	5	4.5g	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> (-)	(12.5)	Pus discharge improved CRP improved	Excellent	(-)

Table 4-2. Clinical results of biapenem administration

Case No.	Age (y) Sex	Infected disease	biapenem treatment			Infected organism		Clinical course	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease	Dose (mgX/day)	Duration (days)	Total dose	before after	(MIC for biapenem)			
10	60 M	Cholangitis	300 × 2	6	3.3g	<i>E. aerogenes</i>	(0.10)	Fever dropped Clinical symptoms improved	Good	(—)
		Tumor of the papilla vateri				<i>P. aeruginosa</i>	(6.25)			
						<i>C. freundii</i>	(0.10)			
						<i>P. aeruginosa</i>	(0.10)			
						<i>E. avium</i>	(12.5)			
11	54 M	Catheter sepsis	300 × 2	6	3.0g	(—)		Fever dropped	Good	(—)
		Pancreas tumor				(—)				
12	64 M	Peritonitis due to perforation of the rectum	300 × 3	7	5.4g	<i>E. coli</i>	(0.05)	Clinical symptoms improved	Good	(—)
		(—)				<i>S. galactiae</i>	(≤ 0.025)			
						(—)				
13	61 M	Acute cholecystitis	300 × 3	4	3.3g	<i>E. aerogenes</i>	(0.39)	Fever dropped CRP improved	Excellent	(—)
		Esophageal cancer				<i>E. faecalis</i>	(6.25)			
						(—)				
14	34 M	Panperitonitis due to perforation of small intestine	300 × 3	7	5.7g	<i>α-streptococcus</i>	(0.39)	Pus discharge disappeared Clinical symptoms improved	Good	(—)
		Crohn's disease				Group D streptococcus	(3.13)			
						<i>E. cloacae</i>	(0.05)			
						<i>K. pneumoniae</i>	(0.05)			
						(—)				
15	76 F	Intraabdominal abscess	300 × 2	6	3.3g	<i>S. epidermidis</i>	(0.78)	Pus discharge decreased CRP improved	Good	(—)
		Cancer of the gallbladder Choledochal stone				<i>P. aeruginosa</i>	(0.78)			
						<i>P. aeruginosa</i>	(0.78)			
						<i>Candida albicans</i>				
16	70 M	Wound infection	300 × 1	6	1.8g	<i>B. fragilis</i>	(0.20)	Pus discharge disappeared	Good	(—)
		Cholelithiasis Acute cholecystitis				(—)				
17	52 M	Intraabdominal abscess Wound infection	300 × 3	11	9.6g	<i>E. faecalis</i>	(12.5)	General condition improved	Good	(—)
		Trauma				<i>E. faecalis</i>	(12.5)			
						<i>B. fragilis</i>	(0.39)			
						<i>Candida albicans</i>				
18	59 M	Wound infection	300 × 2	5	3.0g	<i>E. coli</i>	(≤ 0.025)	Pus discharge disappeared	Good	(—)
		Cancer of transverse colon				<i>P. mirabilis</i>	(1.56)			
						(—)				
19	72 F	Intraabdominal abscess	300 × 3	12	10.5g	<i>E. coli</i>	(≤ 0.025)	General condition improved Pus discharge disappeared CRP improved	Excellent	(—)
		Rectal cancer				<i>Candida</i>	(≤ 0.025)			
						(—)				
20	64 M	Panperitonitis due to perforation of duodenum	300 × 2	6	3.6g	(—)		CRP improved Fever dropped	Good	(—)
		Duodenal ulcer				(—)				
21	55 M	Intraabdominal abscess	300 × 2	12	6.9g	CNS	(12.5)	Pus discharge decreased	Good	(—)
		Rectal cancer Diabetes mellitus				<i>E. faecalis</i>	(25)			
						<i>E. coli</i>	(0.05)			
						<i>B. fragilis</i>	(0.39)			
						<i>B. thetaiotaomicron</i>	(1.56)			
						<i>S. aureus</i>	(50)			
						<i>E. faecalis</i>	(12.5)			

Table 4-3. Clinical results of biapenem administration

Case No.	Age (y) Sex	Infected disease	biapenem treatment			Infected organism		Clinical course	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease	Dose (mg×/day)	Duration (days)	Total dose	before after	(MIC for biapenem)			
22	57 F	Wound infection	300×2	7	4.2g	<i>E. faecalis</i>	(12.5)	Pus discharge disappeared	Fair	(—)
		Intestinal fistula				<i>E. coli</i>	(0.05)			
23	71 M	Wound infection	300×2	3	1.8g	<i>E. faecalis</i>	(12.5)	Fever dropped	Fair	(—)
		Cancer of the transverse colon				<i>S. aureus</i>	(100)			
24	62 M	Wound infection	300×2	5	3.0g	<i>E. faecalis</i>	(6.25)	Local finding improved	Good	(—)
		Cholangio carcinoma				<i>E. cloacae</i>	(0.10)			
25	59 M	Local peritonitis	300×3	5	3.9g	<i>Bacteroides</i> sp.	(0.39)	General condition improved	Fair	(—)
		Acute pancreatitis				<i>S. aureus</i>	(50)			
						(—)				
						<i>K. pneumoniae</i>	(0.10)			
						<i>M. organii</i>	(0.39)			
						<i>S. aureus</i>				
						<i>K. pneumoniae</i>				
						<i>E. coli</i>				

膜炎1例、胆管炎1例、胆嚢炎1例、カテーテル敗血症1例であった。なお可能な限り感染巣から細菌培養を投与前後に行い、細菌学的効果を検討した。

結果

臨床効果を見ると著効3例、有効18例、やや有効4例と有効以上の有効率は84%と優れた臨床効果を認めた。重症度別にみると、重症感染7例で有効5例、やや有効2例、中等症感染13例で著効2例、有効10例、やや有効1例、軽症感染4例で著効1例、有効2例、やや有効1例であった。

細菌学的効果は23例で検討可能であったが、細菌の消失を認めたものは11例であった。除菌できなかつたり、また投与後に出現した細菌で最も多いものは *S. aureus*、ついで *P. aeruginosa* であり、基礎的検討で最も MIC が高い値を示した *X. maltophilia* は投与後には認めなかった。

投与時の自他覚的な副作用を検討した結果、症例17において投与開始後10日目に前胸部、腹部に発疹を認めた。感染症も改善したために発疹の出現した日に本剤を中止した。中止後2日後に発疹は消失、本剤との因果関係は明瞭ではなかったが、関連が疑われた。

投与前後に採血し、臨床検査値の変動を検討した結果は Table (5) に示した。これらの臨床検査値の変動の中で、本剤との関連が疑われたのは症例21の GOT、GPT の上昇である。本例は合併疾患として糖尿病、拡張型心筋症を有する直腸腫瘍術後の腹腔内膿瘍に対して本剤を投与した。重篤な合併疾患の影響も否定できない

が、本剤との関連も疑われた。他には本剤と関連するものは認めなかった。

II. 考 案

消化器外科領域における感染症は消化管という多種多様な細菌からなる常在細菌叢を有する部位に関連する感染である。したがって検出される細菌が多種多様であるために抗菌スペクトルの広い薬剤が選択される場合が多い。しかし抗菌スペクトルの広い第三代セフェム系薬の多用が MRSA のような耐性菌の増加をもたらしたこともまた事実である。第三代セフェム系薬が MRSA を増加させた機序として *S. aureus* に対する抗菌力が弱いこと⁴⁾、腸内常在細菌叢を変化させたこと⁵⁾ が影響しているものと考えられる。

しかし、BIPM は *S. aureus* に対して抗菌力が強く、また抗菌スペクトルが広いにもかかわらず常在細菌の変化が比較的軽微である¹⁾。

この点からすると、本剤は消化器外科領域の感染症に有用であると考えられる。

また本剤は消化器外科領域の難治性感染症においてしばしば検出される *P. aeruginosa*、*Acinetobacter* などにも充分臨床効果を発揮しうる抗菌力を示している。

組織移行の面で見ると、腹水中移行も良好で、腹腔内膿瘍や腹膜炎にも十分な効果が期待された。

実際に消化器外科感染症に対する臨床効果を検討してみると、腹腔内感染の多くに優れた臨床効果を認め、また副作用、投与前後の臨床検査値の異常も少数であり、安全性も高い薬剤と考えられた。

Table 5-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with biapenem

Case No.	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (KA)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Serum minerals (mEq/l)			CRP
													Na	K	Cl	
1	B	333	7.5	23.7	41.5	9400	24	18	461	1.4	7	0.34	138	4.3	103	23.6
	A	398	10.4	32.0	26.6	4200	20	11	127	0.4	12	0.42	146	4.0	113	<0.3
2	B	246	7.9	22.2	60.4	13100	321	433	289	0.8	16	0.50	128	4.6	96	14.2
	A	255	7.9	22.6	72.1	11900	89	128	189	0.6	12	0.7	134	4.7	99	5.0
3	B	362	12.2	36.0	15.7	6200	38	28	38	0.8	14	0.92	136	4.1	103	—
	A	340	11.2	33.3	32.6	5300	57	60	194	0.4	13	0.76	139	5.0	98	15.3
4	B	458	14.6	41.4	39.9	13800	9	—	79	0.4	20.3	0.6	131	3.8	92	—
	A	437	13.8	40.5	51.9	8000	29	47	80	0.3	15	0.62	141	4.9	104	2.7
5	B	278	8.9	26.2	43.1	8400	144	156	174	0.7	24	0.32	131	4.2	96	15.3
	A	338	10.6	31.7	28.6	11300	28	42	123	0.9	9	0.31	130	4.4	96	14.1
6	B	307	9.7	28.7	23.6	9600	36	50	611	1.4	8	0.58	132	4.6	92	4.6
	A	310	9.6	28.4	23.9	8700	46	69	—	0.8	12	0.42	133	4.3	97	1.0
7	B	333	10.4	31.3	12.8	11300	19	26	342	4.0	19	1.04	139	4.0	102	27.8
	A	320	9.9	29.5	23.7	10200	23	22	201	1.7	14	0.78	133	4.6	98	—
8	B	271	8.6	25.8	—	14700	37	24	552	2.0	8	0.77	128	4.5	93	17.3
	A	312	9.3	28.5	11.5	14200	87	40	—	—	6	0.6	130	4.1	95	7.9
9	B	312	9.9	29.5	23.8	8600	55	81	517	0.6	20	0.74	131	5.0	99	5.9
	A	372	11.6	35.0	18.9	5800	31	47	—	0.6	12	0.61	138	4.1	108	1.3
10	B	404	12.6	36.3	7.7	16500	199	76	766	7.5	18	1.56	131	4.8	91	21.6
	A	418	13.3	37.1	6.0	7800	121	87	643	13.1	77	2.36	—	—	—	—
11	B	267	8.9	26.8	15.3	12800	21	14	415	0.4	12	1.03	133	4.1	98	5.2
	A	263	8.8	26.4	16.0	16200	21	12	528	0.5	9	1.07	133	4.2	99	7.6
12	B	509	14.5	46.6	17.7	8200	37	24	—	—	23.5	1.79	133	3.7	—	—
	A	288	9.1	27.6	47.7	17600	50	117	651	0.6	12	0.66	135	5.1	98	15.6
13	B	373	11.2	32.4	29.0	14700	30	70	1508	2.8	—	—	115	4.7	75	—
	A	418	12.9	37.0	37.2	6700	22	52	1558	1.3	14	0.84	128	5.4	94	9.1
14	B	504	8.4	29.2	66.6	2700	28	18	153	0.2	13	0.73	141	3.7	104	<0.3
	A	383	7.3	24.5	59.8	11700	18	18	568	1.0	11	0.69	136	5.2	98	10.4
15	B	351	10.8	32.4	32.7	9900	21	38	320	1.3	7	0.64	138	4.5	97	3.8
	A	303	9.3	27.6	21.3	4300	25	28	330	0.9	—	—	140	4.4	106	0.7
16	B	316	9.1	28.6	32.0	8070	69	89	11.6	0.2	10.1	0.7	141	4.0	102	6.4
	A	345	9.5	32.9	30.1	7240	57	87	9.6	0.3	11.6	0.7	143	4.1	106	0.2
17	B	377	10.4	32.4	49.1	14290	115	405	24.5	0.8	33.7	0.9	133	4.8	97	1.6
	A	416	10.0	36.0	49.1	13500	57	140	23.4	0.6	20.0	0.7	139	4.9	99	0.9
18	B	398	10.8	33.8	30.4	6220	14	14	7.2	0.5	10.8	0.7	140	3.6	100	0.4
	A	424	11.4	36.4	20.9	6080	20	17	7.0	0.7	11.2	1.1	143	4.1	104	0.2
19	B	319	8.2	26.4	29.0	6950	67	74	9.2	0.3	17.8	0.4	129	4.5	94	12.8
	A	335	8.8	29.0	—	3980	20	21	7.7	0.5	20.0	0.6	138	4.4	100	0.4

Table 5-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with biapenem

Case No.	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (KA)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Serum minerals (mEq/l)			CRP
													Na	K	Cl	
20	B	429	13.0	42.5	—	11840	14	11	3.4	0.7	16.6	0.9	133	4.2	98	9.4
	A	390	12.7	39.4	—	7380	20	20	2.9	0.2	11.3	0.6	142	4.6	106	0.4
21	B	340	9.4	29.7	44.4	7110	15	26	6.1	0.3	10.5	0.9	137	4.6	100	4.7
	A	406	11.1	36.0	31.5	5130	46	98	6.8	0.3	11.4	0.8	141	4.4	101	0.3
22	B	374	11.6	32.9	28.3	5400	19	15	3.8	0.3	19.5	0.7	144	4.3	104	0.4
	A	432	12.1	39.0	25.0	4940	19	18	3.7	0.4	13.4	0.6	145	4.0	104	0.3
23	B	349	9.7	29.0	28.8	8200	33	45	686	0.5	12	0.72	136	4.5	101	14.1
	A	383	10.4	31.7	33.8	15100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22.5
24	B	313	10.0	28.7	34.9	8700	31	65	580	0.6	18	0.88	132	5.1	92	2.9
	A	294	8.8	26.0	39.3	5400	23	27	380	0.6	10	0.85	133	4.6	96	6.9
25	B	213	6.7	19.7	19.5	8100	34	29	293	0.5	33	1.63	141	4.7	109	17.0
	A	262	8.3	24.2	14.7	6800	24	36	232	0.5	24	1.22	138	4.6	103	8.6

以上のことから本剤は今後消化器外科領域の感染症に対して有力な武器になるものと考えられた。

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) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, Murakami Y, Sewake H, Miyamoto K, Imamura Y, Tsumura H and Matsuura Y: β - lactamase in Gram - negative rods. Hiroshima J med Sci. 39: 65 ~ 69, 1990.
 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発

育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemo-therapy 29: 76 ~ 79, 1981

4) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 沖田光昭, 桧山英三, 中光篤志, 山東敬弘, 村上義昭, 津村裕昭, 宮本勝也: 術後 MRSA 腸炎, 外科 53: 1034 ~ 1040, 1991.
 5) Nord CF, Kager L and Heimdahl A: Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infection. Amer J Medicine 76: 99 ~ 106, 1984.

Basic and clinical studies of biapenem in the surgical field

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Eizo Hiyama,
Atsushi Nakamitsu, Yuji Imamura, Takahiro Santo, Yoshiaki Murakami,
Hiroaki Tsumura, Katsuya Miyamoto, Shigeki Tsuru,
Naokuni Tachimoto and Yuichiro Matsuura
First Department of Surgery, General Examination Division,
Hiroshima University Hospital
1 - 2 - 3 Kasumi, Minami - ku, Hiroshima 734, Japan

Nobukazu Miyoshi and Hayao Nakai
Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

Basic and clinical studies of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, were performed in the field of gastroenterological surgery and the results were as follows:

1. Antibiotic activity: BIPM exhibited excellent antibiotic activity against clinically isolated MSSA, *Staphylococcus aureus* against which the MICs of methicillin were less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$, while the MICs of the drug were high against clinically isolated MRSA. *S. aureus* against which the MICs of methicillin were not less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$. The drug also showed excellent activity against *Enterococcus* sp. by its MIC₉₀ of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and against gram - negative bacilli including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus* by its MIC₉₀ being less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$. The antibiotic demonstrated good activity against *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* except for a part the strains, against which its MICs were high.

2. Pharmacokinetics: Intravenous drip infusion of BIPM (300 mg) were administered to patients undergoing cholecystectomy (2), colectomy (1), total gastrectomy (1) and distal pancreatectomy (1), and the distributions of the drug in the plasma, ascites, peritoneum, pancreas, gallbladder wall and urine were measured. The distribution in the ascites was almost same as that in the plasma. The concentration in the peritoneum was 1.3 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hr after completion of the infusion.

3. Clinical effects: BIPM was administered to 25 patients with postoperative wound infection (7), perforative peritonitis (5), intraabdominal abscess (5), subphrenic abscess (2), intraabdominal abscess concurring with wound infection (1), retroperitoneal abscess (1), local peritonitis (1), cholangitis (1), cholecystitis (1) and catheter sepsis (1) as infection in the field of gastroenterological surgery. The results were excellent in 3 cases, good in 18 cases and fair in 4 cases. Eruption was observed in one case as side effect, and abnormal laboratory finding was noted in another case.

From the above results, BIPM was considered to be a useful antibiotic against surgical infections.