

整形外科領域の感染症に対する biapenem の治療成績と 骨関節組織への移行性

林 浩一郎

筑波大学整形外科*

河路 渡

元杏林大学整形外科

星野 孝

元獨協医科大学整形外科

桜井 実

東北大学整形外科

新規カルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)の整形外科領域における有用性を検討するため、臨床検討および骨関節組織への移行性を検討した。

1. 臨床検討

骨髄炎では著効5例、有効18例、無効7例で著効と有効を加えた有効率は76.7%であった。化膿性関節炎では著効2例、有効3例、無効5例で有効率50.0%であった。細菌学的効果は全体で14例中消失8例、減少2例、不変3例、不明1例で、菌消失率は61.5%であった。

狭義の副作用として1例で軽度の頭痛が認められた。臨床検査値異常は5例に認められた。その内容はGOT、GPT異常が4例、血小板増多1例であった。他に重複して γ -GTP、LAP、ALPなどの上昇があった。

2. 骨関節組織への移行性検討

本剤投与後10分から最高280分にわたり血清と骨組織、骨髄液、関節液を採取し、本剤濃度を測定して血清からの移行率を求めた。

骨組織への移行では対血清比で2.5~9.3%の間に分布していた。

関節液では最高10.2 μ g/ml、最低1.3 μ g/ml、関節包では同じく1.7から4.1 μ g/gという値であった。半月板、靭帯も1例ずつであるが移行が認められた。

Key words: Biapenem, 骨髄炎, 関節炎, 骨関節組織移行性, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で、カルバペネム骨格の4位にメチル基、3位にピラゾロトリアゾリウム基が導入されている。本剤は既存のカルバペネム系抗生物質と異なり、腎毒性低減剤を必要とせず、単剤で使用可能である。その抗菌活性は広く、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌および嫌気性菌にわたり、作用は殺菌性である。我々はこの度、日本レダリー株式会社より本薬品の提供を受け、臨床治験と骨関節組織への移行性を検討する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 臨床治療成績

1. 治験実施法

1) 実施施設

Table 1の各施設で、同様の投与方法と成績判定基準のもとに行った。

2) 対象症例

原則として16歳以上、80歳以下で骨髄炎、化膿性関節炎の症状、所見の明確な患者を対象とした。ただし持続洗浄療法とは併用しないこととし、これが必要な患者では時期をずらせて投与できる場合は治験対象と

* 〒305 茨城県つくば市天王台1-1-1

Table 1. Collaborating clinics

School of medicine, Tohoku university
Tohoku Kosai hospital
Miyagino hospital
Sendai national hospital
Kesen-numa municipal hospital
Sendai Shakaihoen hospital
Ohara general hospital
Dokkyo university, school of medicine
Saiseikai Utsunomiya hospital
University of Tsukuba, Institute of clinical medicine
Tsukuba medical center hospital
Kensei general hospital
Tsukuba Gakuen hospital
Kyorin university, school of medicine
Tokyo medical college
The Jikei university, school of medicine
Aoto hospital the Jikei university, school of medicine
Dai-3 hospital, the Jikei university, school of medicine
Kashiwa hospital, the Jikei university, school of medicine
Yanagibashi hospital
Kita-Narashino Hanawa hospital
Saisei hospital
Yamanashi medical college
Nagaoka Chuo hospital
Mitsuke city, center of adult disease
Gifu university, School of medicine
Osaka city university, medical school
Health and medical center of Senri, Shin-Senri hospital
Fuchu hospital
Hayashi hospital
Kyushyu Rosai hospital

してもよいことにした。なお以下の患者は除外した。

- ①重篤な基礎疾患，合併症を有し抗菌剤の有効性，安全性の判定が困難な患者
- ②重篤な心，肝，腎機能障害を有する患者
- ③極めて重症で予後不良と推測される患者
- ④BIPM の皮内反応陽性の患者
- ⑤βラクタム系に対するアレルギー既往歴のある患者
- ⑥本剤投与開始前に他の化学療法が実施されすでに改善しつつある患者
- ⑦本剤に耐性の菌種による感染で本剤効果が期待できない患者
- ⑧利尿剤の併用を必要とする患者
- ⑨てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者

⑩妊娠・授乳中および妊娠している可能性のある患者

⑪その他，治験担当医師が不適当と判断した患者

3)用量，用法，投与期間

BIPM 1回 300mg を 1日 2回 30～60分かけ点滴投与した。なお症状に応じ1回 150mg～600mg まで適宜増減してよいとした。

投与期間は原則として3日以上14日間以内とした。

4)併用薬剤

他の抗菌剤との併用は行わないこととした。抗炎症剤，解熱鎮痛剤，ステロイド剤などの併用も原則として避けることとした。

基礎疾患，合併症に対する薬剤を使用した場合はその薬剤名，1日投与量，投与期間などを調査表に記載することとした。

5) 投与の中止

患者からの申しいでがあった場合はその時点で中止することとした。さらに次の項目のいずれかに該当する場合も主治医の判断で投与を中止するが、ただしその場合は中止時に所定の検査を行い、その結果を中止の理由、所見、中止後の経過とともに調査表に記載することとした。

- ①副作用、臨床検査値異常が発現し継続投与困難と判断された場合
 - ②効果が期待できないと判断された場合
 - ③治癒または改善のためそれ以上投与が不必要と判断された場合
 - ④対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
 - ⑤その他、主治医が継続投与を不相当と判断した場合
- 6) 成績の判定

(1) 主治医による判定

主治医は下記の項目につき診察と検査を行い、あらかじめ定められた方式に従い臨床効果を判定することとした。また、細菌学的効果についても判定することとした。

①臨床効果の判定法

臨床症状の所見として体温、発赤、腫脹、熱感、疼痛、排膿を取り上げ、以下のとおり点数化した。

3点:重症(全周に及ぶ腫脹, 明らかな膿瘍, 疼痛性不眠, 機能障害などを伴う高度の炎症)

2点:中等症(臨床的に明らかな発熱, 熱感, 腫脹がある場合)

1点:軽症(臨床的に軽い発赤, 熱感)

0点:炎症症状なし

また、炎症の推移を示す指標として赤沈、CRP、白血球数を調べ以下のごとく点数化した。

3点:検査値の高度異常(赤沈で60mm/hr以上など)

2点:検査値の中等度異常(赤沈で30~59mm/hr)

1点:検査値の軽度異常(赤沈で男性11~29mm/hr, 女性16~29mm/hr)

0点:正常(赤沈で男性10mm/hr以下, 女性15mm/hr以下)

臨床効果判定法は臨床症状の点数と検査成績の点数を足し合わせて総合点とし、治療前後の総合点の推移で次のごとく定めた。

著効:総合点が治療後5~6点減少, または治癒したものの

有効:総合点が3~4点減少したものの

やや有効:同じく1~2点減少したものの

無効:減少なし, または増加

②細菌学的効果の判定法

起炎菌を可及的に調べ、その結果から以下のごとく判定した。

1:消失, 2:減少または部分消失, 3:不変, 4:菌交代,

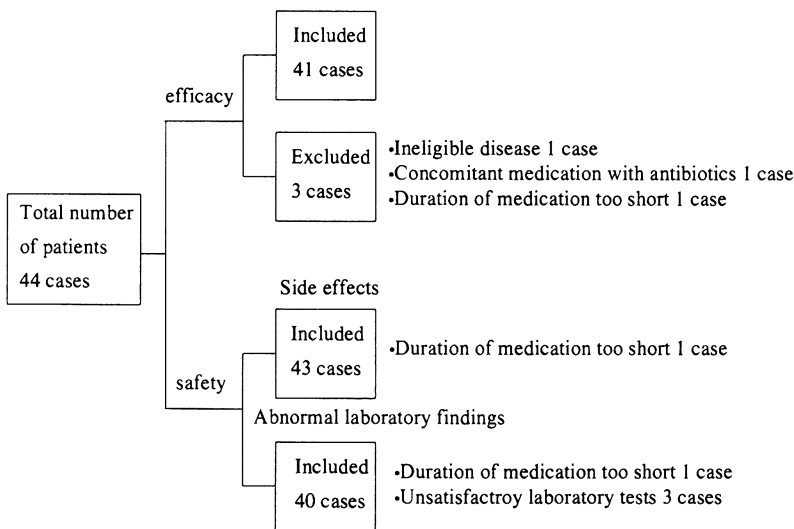


Fig. 1. Case distribution

5:不明

(2) 幹事会による判定

幹事会は調査表をもとに客観的に臨床効果を判定し、主治医判定と照合し、もし違いがあればその所以につき主治医と再検討し最終的な判定を定めることにした。この時、主治医判定に含まれた「やや有効」は疾患の自然緩解でありうるという見地から、有効か無効のど

ちらかに決めることとした。原則として、投与を境に明らかに症状ないし検査値の改善があれば有効としたが、その他はすべて無効とした。

幹事会は林 浩一郎、河路 渡、星野 孝、桜井 実で構成した。

7) 副作用

投与時に何らかの好ましくない臨床症状がみられた

Table 2. Number of patients classified by age and sex

Age (y)	Sex		Total (%)
	Male	Female	
~ 19	2	1	3 (7.3)
20 ~ 29	9		9 (22.0)
30 ~ 39	4		4 (9.8)
40 ~ 49	1	1	2 (4.9)
50 ~ 59	5	1	6 (14.6)
60 ~ 69	4	5	9 (22.0)
70 ~ 79	4	3	7 (17.1)
80 ~		1	1 (2.4)
Total (%)	29 (70.7)	12 (29.3)	41 (100.0)

Table 3. Number of patients classified by diagnosis and initial severity

Diagnosis	Severity			Total
	Mild	Moderate	Severe	
Osteomyelitis	2	23	5	30
Pyogenic arthritis	1	9		10
Others			1	1
Total (%)	3 (7.3)	32 (78.0)	6 (14.6)	41 (100.0)

Table 4. Number of patients classified by total dosage and duration of medication

Total dosage (g)	Number of patients (%)	Duration (days)			
		≤ 7	≤ 14	≤ 21	≤ 28
~ 4	4 (9.8)	4			
~ 8	15 (36.6)	6	8	1	
~ 12	19 (46.3)		9	10	
~ 16	2 (4.9)		1		1
~ 20	1 (2.4)		1		
Total (%)	41 (100.0)	10 (24.4)	19 (46.3)	11 (26.8)	1 (2.4)

Maximum dosage : 16.8g, Maximum duration : 25days

狭義の副作用と、臨床検査値異常の二種に分けて調べた。狭義の副作用が発現した場合はその種類、程度、発現日、処置、持続、転帰などを詳細に成績調査表に記録することとした。

臨床検査値に関しては、投与前、中、後に血液検査、血清生化学検査、一般尿検査を行い、異常値がでた場合は追跡調査を行うこととした。どちらの副作用も発現した場合は、本剤との因果関係について次の5段階に分け、主治医の判断を記載することにした。

- 1: 明らかに関係あり
- 2: 多分関係あり
- 3: 関係あるかもしれない
- 4: 関係ないらしい
- 5: 関係なし

8) 患者の同意

本剤投与開始に先立ち患者、または未成年の場合その親権者にGCPに定められた事項について説明し、被験者になることについての同意を必ず得ることとした。同意は各施設の実情に合わせ文書または口頭で得ることとし、その日時を調査表に記載することとした。

2. 治験結果

1) 症例内訳

総数は44例であり有効性採用41例、安全性採用は副作用評価43例、臨床検査値評価40例であった (Fig. 1)。年齢・性別症例数、疾患別・重症度別の内訳を Table 2, 3に示す。骨髄炎30例、化膿性関節炎10例である。総投与量と累積投与日数別の症例数は Table 4のごとくで、大部分は5~12g、日数14日以内である。

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Number of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
		excellent	good	poor	
Osteomyelitis	30	5	18	7	23 / 30 (76.7)
Pyogenic arthritis	10	2	3	5	5 / 10 (50.0)
Others	1		1		1 / 1
Total	41	7	22	12	29 / 41 (70.7)

Table 6. Clinical efficacy classified by initial severity

Severity	Number of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
		excellent	good	poor	
Mild	3		1	1	2 / 3
Moderate	32	1	17	9	23 / 32 (71.9)
Severe	6	6	4	2	4 / 6
Total	41	7	22	12	29 / 41 (70.7)

Table 7. Clinical efficacy classified by type of diagnosis

Type of diagnosis	Number of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
		excellent	good	poor	
Acuteness	19	2	11	6	13 / 19 (68.4)
Chronicity	9	2	3	4	5 / 9
Acute exacerbation of chronicity	13	3	8	2	11 / 13 (84.6)
Total	41	7	22	12	29 / 41 (70.7)

Table 8. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Number of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) (Excellent +Good)	
			Excellent	Good	Poor		
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	1	2	1 / 3	
		MRSA	3		2	1	2 / 3
		<i>Enterococcus</i> sp.	1		1		1 / 1
		<i>P. muginus</i>	1		1		1 / 1
	Sub-total	8	1	4	3	5 / 8	
	Gram-negative bacteria	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1		3 / 3
Sub-total		3	2	1		3 / 3	
Polymicrobial infection	<i>E. cloacae</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		1		1 / 1	
		<i>S. agalactiae</i> + <i>V. parvula</i>	1		1		1 / 1
		<i>Enterococcus</i> sp. + <i>B. fragilis</i>	1		1		1 / 1
	Sub-total	3		3		3 / 3	
Total		14	3	8	3	11 / 14 (78.6)	

Table 9. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Number of patients	Bacteriological efficacy					Efficacy rate (%) (Eradicated +Replaced)	
			Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown		
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	1		1		1	1 / 2
		MRSA	3	1		2			1 / 3
		<i>Enterococcus</i> sp.	1	1					1 / 1
		<i>P. muginus</i>	1	1					1 / 1
	Sub-total	8	4		3		1	4 / 7	
	Gram-negative bacteria	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1				2 / 3
Sub-total		3	2	1				2 / 3	
Polymicrobial infection	<i>E. cloacae</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		1				0 / 1	
		<i>S. agalactiae</i> + <i>V. parvula</i>	1	1					1 / 1
		<i>Enterococcus</i> sp. + <i>B. fragilis</i>	1	1					1 / 1
	Sub-total	3	2	1				2 / 3	
Total		14	8	2	3		1	8 / 13 (61.5)	

2) 臨床成績

効果判定につき主治医と幹事会の判定は最終的には全例で一致した。疾患別の臨床効果を Table 5 に示した。骨髄炎では著効 5 例, 有効 18 例, 無効 7 例で著効と有効を加えた有効率は 76.7% である。化膿性関節炎では著効 2 例, 有効 3 例, 無効 5 例で有効率 50.0% であった。

重症度別臨床効果は Table 6 の如くになっている。軽症 66.7%, 中等症 71.9%, 重症 66.7% である。病型別臨床効果では急性例の有効率は 68.4%, 慢性例では 55.6%, 慢性の急性増悪では 84.6% となっている (Table 7)。

3) 細菌学的効果

分離菌別臨床効果を Table 8 に示す。起炎菌としては *Staphylococcus aureus* が最多であり, 半数が MRSA であった。 *S. aureus* の 6 例中著効 1 例, 有効 2 例, 無効 3 例であったが, MRSA には 3 例中 2 例に有効という結果を得た。グラム陽性球菌全体では 62.5% の有効率である。一方, グラム陰性桿菌の単独感染は 3 例で全例が *Pseudomonas aeruginosa* であったが, すべて有効以上であった。複数菌感染は様々な組み合わせの 3 例があったが,

すべて有効という結果を得た。

細菌学的効果を Table 9 に示した。全体で 14 例中消失 8 例, 減少 2 例, 不変 3 例, 不明 1 例で菌交代はなかった。菌消失率は 61.5% であった。

4) 副作用

狭義の副作用として 61 歳女性に投薬 4 日目に軽度の頭痛が生じた。投与は継続され, 終了 3 日目に消失した。関係はあるかもしれないと判定された (Table 10)。

臨床検査値異常は 5 例に認められた。その内容は GOT, GPT 異常が 4 例, 血小板増多 1 例であった。他に重複して γ -GTP, LAP, ALP などの上昇があった。本剤との因果関係は「多分関係あり」1 例, 「関係あるかもしれない」4 例であった (Table 11)。

II. 組織移行性の検討

1. 材料と方法

本剤投与後 10 分から最高 280 分にわたり血清と骨組織, 骨髄液 (骨髄血と脂肪成分が混合したもの), 関節液を採取し, 本剤濃度を測定して血清からの移行率を求めた。濃度の測定は Bioassay によって行った。

Table 10. Side effect

Sex Age	Diagnosis	Day of appearance	Type of reaction (Severity)	Treatment	Administration of test drug	Day of resolution	Relation to the drug
	Underlying disease						
F 61	Pyogenic arthritis Spondylosis deformans Gonarthrosis	4	Headache (Mild)	None	Continued	7 (3rd day after discontinuance)	Probable

Incidence : 1/43 (2.3%)

Table 11. Abnormal changes in laboratory findings

Sex/Age	Item	Changes in values				Relation to the drug
		Before	Within	After	Recheck	
M/24	GPT	20		55		③
M/75	GPT	11	42	61	27	③
M/66	Plt ($10^6/\text{mm}^3$)	35.6	42.3	38.9	30.1	③
M/39	GPT	29		99	60	②
	γ -GTP	22		127	73	②
	LAP	29		68	51	②
M/37	GOT	23	111	30	24	③
	GPT	30	159	76	27	③
	ALP	290	472	377	237	③

Relation to the drug : ① definite ② possible ③ probable
Incidence : 5/40 (12.5%)

2. 結果

骨組織への移行を Table 12, Fig. 2 に示した。45 検体について薬剤投与後 10 分から 280 分にわたり調べられたが、測定限界以下が 12 検体あった。血清との濃度比は測定できたものでは 2.5～9.3% の間に分布していたが、

1 例のみ 18.2% と飛び離れた結果を示していた。

関節組織への移行結果を Table 13, Fig. 3 に示した。関節液では最高 10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、最低 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、関節包では同じく 1.7 から 4.1 $\mu\text{g/g}$ という値であった。半月板、靱帯も 1 例ずつであるが、移行が認められた。

Table 12. Bone tissue concentration of biapenem

0.5 hr d.i.v.

Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)		
	150mg	300mg	600mg
10		0.7 (3.3)* 0.4 (2.7)	
15	0.3 (2.7)		
30			1.9 (5.5)
35		0.6 (6.3)*	
40		0.5 (5.9)*	1.1 (4.3)
45	0.2 (2.5)	0.4 (7.4)* 0.3 (3.3)	
60			1.6 (6.2)
75		0.8 (9.3)** 0.3 (3.5)** 0.5 (5.8)**	
80	0.2 (6.7) < 0.15		
90		0.2 (3.6) 0.2 (4.5) 1.0	0.3 (3.7)
95		0.3 0.15	
100		0.9 0.8 1.7	
110		0.2 0.8	
115		1.8 < 0.15	
120	< 0.15		
125		0.3 1.2	
130			0.3 (5.2)
140	< 0.15	0.2	0.4 (5.5)
150		0.3 (5.5) < 0.15	
190			< 0.15
195			< 0.15
200	< 0.15	0.15	
210		< 0.15	
230	< 0.15		
280			0.2 (18.2)

* : Frozen at -80°C rapidly, others were frozen at -20°C

** () : % of tissue/plasma, others were % of tissue/serum

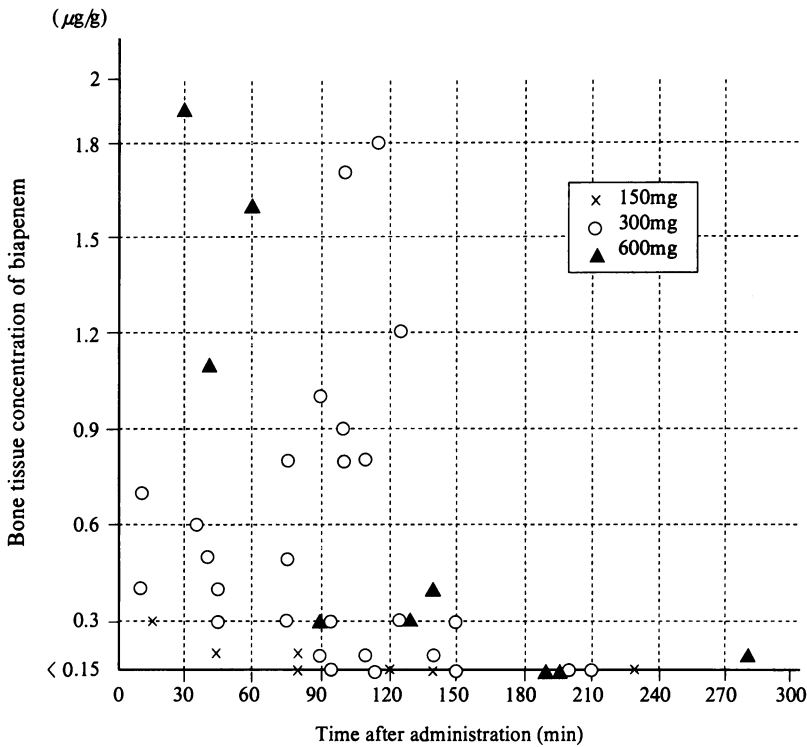


Fig 2. Bone tissue concentration of biapenem

III. 考 察

BIPM は新しいカルバペネム系の殺菌性薬剤である。同類先行薬が腎のデヒドロペプチダーゼに分解されるため、これに対する阻害剤を併用する必要があるのに対して、本剤はこの酵素に極めて安定で¹⁾、単独投与が可能である。臨床の場で使い易い薬剤と言えよう。

抗菌力の指標として本剤の MIC₉₀ を見ると、*S. aureus* 中 MSSA には 0.1 ~ 0.12 μg/ml, MRSA には 50 μg/ml, *Staphylococcus epidermidis* には 0.39 ~ 1.0 μg/ml, *P. aeruginosa* には 1.0 ~ 1.56 μg/ml, *Escherichia coli* に 0.1 ~ 0.25 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* に 0.25 ~ 0.78 μg/ml となっている^{2,3)}。整形外科領域の感染症は *S. aureus* によるものが最多であるが、近時開放骨折などに由来する開放創を持つ骨髓炎でグラム陰性桿菌感染も無視できない数となっている。したがってこの抗菌スペクトルは魅力あるものといえる。

また本剤はβラクタム系薬であるから作用は殺菌性であるが、体循環に乏しい骨関節の病巣には生体抵抗力が及び難いために静菌性薬剤より殺菌性薬剤が有利といえる。こうした点から今回本剤が整形外科領域感

染症にどの程度の有効性があるかを調べる意義があると考え治験を行った。

現在、整形外科領域の抗生物質投与方法として最も効果的とされる局所持続洗浄療法を今回は使わないという条件で治験を行った。この条件下での有効率約70%はほぼ満足してよいと思われる。

細菌別にその成績を検討すると、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の両方に治療効果があることがわかる。特に MRSA にも3例中2例に有効、*P. aeruginosa* にも3例中3例とも有効以上などの結果は注目してよいと思われる。菌消失も *P. aeruginosa* では3例中すべて消失した。

組織移行については運動器官は概して低いとされているので重要な問題である。この度本剤では骨組織対血清比で平均5.5%の移行を得たが、これはほかのβラクタム系薬とほぼ同等ないし、やや少ない値となっている。例えば著者らが測定したところでは cefmetazole で60分後の骨皮質への移行度は12.8%⁴⁾、cefuzonam で14.0%⁵⁾、少ないところでは cefazolin 7.33%⁶⁾、cephaloridine 6.0%⁷⁾ などがある。

関節液に対しては血清比を調べたのは1例しかないが、

Table 13. Bone marrow aspirate, synovia and joint tissue concentration of biapenem

300mg 0.5hr d.i.v.

Time after administration (min)	Bone marrow aspirate (μg/ml)	Synovia (μg/ml)	Capsula articularis (μg/g)	Synovialis (μg/g)	Meniscus (μg/g)	Joint mice (μg/g)	Ligament (μg/g)	Synchondrosis (μg/g)
45	0.4(4.4)							
70		7.1						
75	0.1(1.2)*	9.8(114)* 3.1		2.9(33.7)*	5.2(60.5)*	3.5(40.7)* 2.3	4.7(54.7)*	
80		4.9	4.1					0.8
85	N.D. ¹⁾		2.5					
95		10.2						
100		1.3	4.1 3.8					
105		2.8						3.4
110			1.7	1.6				
115	1.6							
120				2.7				
140	0.4 2.0							
150	0.2(7.4)							
200	0.2(11.1)							
210	N.D. ²⁾							

※): % of tissue/plasma. Others were % of tissue/serum
 N.D.: not detected, 1) 0.09 μg/ml, 2) 0.15 μg/ml

これは114%であった。関節液には骨組織よりはるかによく移行することが知られており、例えば cefoperazone の46.8%⁷⁾、cefmetazole の46.3%⁴⁾などの報告がある。本剤の関節液中濃度は1.3から10.2 μg/mlと骨組織より一桁高い値を示しており、やはり移行性はかなりよいと考えられる。

検査値異常は5例12.5%にあり9項目であった。うちGOT、GPTの異常が5項目を占めており、他のβラクタム系薬と同じ傾向であった^{5,9)}。ほかには他の酵素異常3例、血小板増多1例であった。幸い治療を要した例はなかったが、他の抗生物質と同様、経過を十分に監視しつつ慎重に使用すべきと思われた。

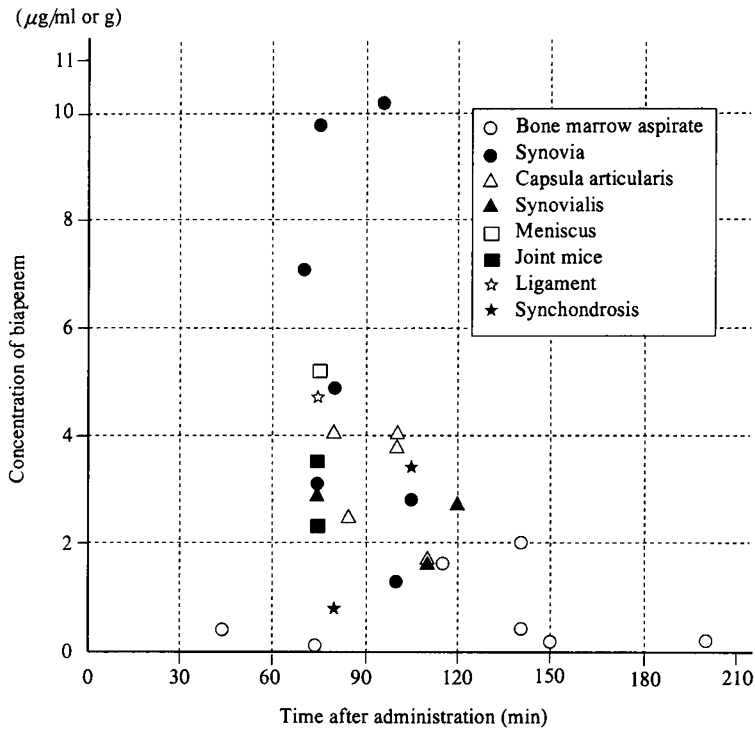


Fig 3. Bone marrow aspirate, synovia and joint tissue concentration of biapenem (300mg, 0.5hr div.)

文 献

- Hikida M, Kawashima M, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 481 ~ 483, 1992
- Petersen P J, Jacobs N V, Weiss W J and Testa R T : *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 203 ~ 207, 1991
- Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 994 ~ 1000, 1990
- 河路渡他: Cefmetazole の骨・関節組織への移行性に関する基礎的検討。 *臨床と研究* 59: 3393 ~ 3396, 1982
- 河路渡他: 整形外科領域の感染症に対する L-105 の臨床的検討と骨組織内移行の検索。 *臨床と研究* 63: 2687 ~ 2696, 1986
- Schurman D J et al: Cefazolin concentrations in bone and synovial fluid. *J Bone Joint Surg* 60A: 359 ~ 361, 1978
- Tezlaff T R et al: Antibiotic concentrations in pus and bone of children with osteomyelitis. *J Pediatr* 92: 135 ~ 140, 1978
- 会田育男他: Sulperazon の関節組織への移行性の検討。 *臨床と研究* 65: 402 ~ 4031, 1988
- 林浩一郎他: 整形外科領域の感染症に対する新カルバペネム系薬剤 Meropenem の治療成績。 *臨床と研究* 69: 3677 ~ 3682, 1992

Bone and Joint tissue levels of biapenem, and clinical evaluation in orthopedics infections

Koichiro Hayashi

Department of orthopedics, University of Tsukuba, Institute of clinical medicine
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan

Wataru Kawaji

Department of orthopedics, Kyorin University, school of medicine

Takashi Hoshino

Department of orthopedics, Dokkyo University, school of medicine

Minoru Sakurai

Department of orthopedics, Tohoku University, school of medicine

The utility of biapenem(BIPM), a new carbapenem antimicrobial agent, was examined in the field of orthopedics. The following results were obtained.

1. Clinical evaluation

A total of 44 patients with orthopedics infections were treated with BIPM. The clinical efficacy against osteomyelitis was excellent in 5 cases, good in 18 and poor in 7, with an efficacy rate of 76.7%, and that against pyogenic arthritis was excellent in 2, good in 3 and poor in 5, with an efficacy rate of 50.0%. Bacteriologically, the causative organisms were eradicated in 8 out of 13 cases (61.5%). As to side effects, headache was observed in 1 case. Abnormal laboratory findings, which were mostly elevation of GOT and GPT, were observed in 5 cases.

2. Bone and joint tissue levels of BIPM

Penetration of the BIPM into bone and joint tissue was found to be good, with a bone tissue/serum rate of 2.5~9.3%. The levels in synovia were 1.3~10.2 $\mu\text{g/ml}$, and those in capsula articularis were 1.7~4.1 $\mu\text{g/g}$.