

Biapenem の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

宮本直哉・北條郷明・鈴木賢二・馬場駿吉
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横田 明・伊藤弘美
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小林武弘
春日井市民病院耳鼻咽喉科

齋 久人・柘植勇人・森部一穂
豊橋市民病院耳鼻咽喉科

板谷知巳
愛知県厚生連海南病院耳鼻咽喉科

1. 新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

2. 組織内移行は、中耳粘膜が $0.44\sim 0.99\ \mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜が $0.20\sim 2.00\ \mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃が $0.4\sim 1.4\ \mu\text{g/g}$ で、本剤の抗菌力からするとこの移行量はほぼ十分なものと考えられた。

3. 本剤を耳鼻咽喉科感染症患者67例に投与したところ、全体で82.8%の有効率が得られた。自他覚的副作用としては軽度の皮疹、下痢が1例ずつ、また臨床検査値異常としては1例にBUN上昇、尿蛋白陽性、1例にGPT上昇がみられた。

Key words : Biapenem, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内移行

Biapenem(BIPM)は日本レダリ一株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質であり、既存のカルバペネム系抗生物質とは異なり、DHP-I阻害剤あるいは腎毒性軽減剤を必要とせず、単剤にて使用可能となっている。また中枢神経系に対する作用はほとんど示さないとされている。そして本剤は β -lactamaseに極めて安定で、グラム陰性菌・陽性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を示し、その作用は殺菌的であると言われている¹⁾。

そこで今回我々は本剤を耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与しその有効性、安全性ならびに有用性について検討したので、基礎的検討も含めて報告する。

I. 対象および方法

1. 体液組織内移行

同意の得られた手術患者20例を対象にBIPMの各種組織内への移行性を検討した。すなわち本剤300mgを約60分かけ点滴静注後の中耳粘膜、上顎洞粘膜、口蓋扁桃お

よび血漿中のBIPM濃度をbioassay法にて測定した。なおbioassay法としては*Staphylococcus aureus* IFO 14607株(摂取菌量 1×10^6 CFU/ml)を検定菌としたペーパーディスク法を用い、検体は採取後測定まで $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下で保存した¹⁾。

2. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症患者67例に対し本剤1回150、300または600mgを原則として1日2回点滴静注し、臨床効果、細菌学的効果、安全性について検討した。また副鼻腔炎症例においてはX線効果についても検討を加えた。患者の年齢は16歳から82歳で、投与日数は1日から12日、総投与量は0.6gから8.4gであった。症例の内訳は、急性化膿性中耳炎3例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症21例、慢性中耳炎5例、急性副鼻腔炎11例、慢性副鼻腔炎急性増悪症2例、慢性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎15例、扁桃周囲膿瘍8例、鼻せつ1例であった。

* 〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

II. 結 果

1. 体液組織内移行

耳鼻咽喉科領域各組織へのBIPMの移行成績をTable 1に示す。本剤投与55～120分後の中耳粘膜内濃度は0.44～0.99 $\mu\text{g/g}$ で、対血清比は平均で16.0%であった。52～140分後の上顎洞粘膜内濃度は0.20～2.00 $\mu\text{g/g}$ で、対血清比は平均で19.9%であった。また、60～120分後の口蓋扁桃内濃度は0.4～1.4 $\mu\text{g/g}$ で、対血清比は平均で16.7%であった。

2. 臨床成績

BIPMを投与した67例の症例一覧表をTable 2に示す。また除外脱落例3例(真菌感染症例1例, 初診日以後来院しなかった1例, 投与日数不足症例1例)を除いた64例の疾患別臨床効果をTable 3に示す。各疾患の臨床効果は中耳炎では急性が3例中有効2例, 無効1例, 慢性の急性増悪が20例中著効9例, 有効6例, やや有効2例, 無効3例, 慢性が5例中著効2例, やや有効3例であり, 中耳炎全体では67.9%の有効率であった。副鼻腔炎では急性が9例中著効4例, 有効5例, 慢性の急性増悪は2

例中2例とも著効, 慢性は1例で著効であり, 副鼻腔炎全体では100%の有効率であった。陰窩性扁桃炎は15例中著効5例, 有効8例, やや有効2例であり86.7%の有効率であった。扁桃周囲膿瘍は8例中著効6例, 有効2例で8/8の有効率であり, 鼻せつ1例は有効であった。以上全体では64例中著効29例, 有効24例, やや有効7例, 無効4例であり, 82.8%の有効率であった。

副鼻腔炎症例において本剤投与前後にX線検査が行われ, その有効性が検討できた10例の結果をTable 4に示す。著明改善が5例, 改善が1例, 軽度改善が3例, 不変が1例であった。X線所見の改善が臨床効果より若干遅れるため, 軽度改善以上を改善とした改善率は90.0%であった。

細菌学的効果をTable 5に示す。まずグラム陽性菌で最も多く検出されたものは*S. aureus*であり, その中でMethicillin Sensitive *S. aureus*(MSSA)は10株あり全株とも除菌されたが, Methicillin Resistant *S. aureus*(MRSA)8株のうち4株は除菌されなかった。他グラム陽性菌で除菌されなかったものは α -*Streptococcus*3株中の1株と *Cory-*

Table 1. Plasma and Tissue Concentration of biapenem

300mg DI

No.	Sex	Age (yr)	BW (kg)	Infusion time (min.)	Sampling time after infusion (min.)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)				Tissue Plasma (%)
						Plasma	Middle ear mucosa	Maxillary sinus	Tonsil	
1	M	39	49	60	55	6.18*	0.99			16.0
2	F	40	54	60	55	9.62*	0.78			8.1
3	F	31	53	60	60	4.60	0.99			21.5
4	F	44	59	60	70	4.24*	0.90			21.2
5	F	57	44	60	120	6.00*	0.56			9.3
6	M	43	51	60	120	3.68*	0.72			19.6
7	F	33	50	60	120	2.73*	0.44			16.1
8	F	65	46	60	52	8.72		2.00		22.9
9	M	16	60	60	60	4.58		1.28		27.9
10	M	38	63.5	60	60	5.31		1.23		23.2
11	M	36	66	55	60	4.14		0.68		16.4
12	M	51	66.5	60	120	3.57		0.82		23.0
13	F	66	42	60	140	3.50		0.20		5.7
14	M	40	62	60**	60	12.7			1.04	8.2
15	F	54	48	60	60	8.64			0.86	10.0
16	M	25	80	50	60	7.8*			1.6	20.5
17	F	58	55	60	60	3.7*			1.4	37.8
18	M	20	60.5	60	120	2.68			0.18	6.7
19	M	33	53	60	120	3.14			0.28	8.9
20	F	21	57	60	120	1.6*			0.4	25.0

* : Serum concentration
** : 600mg DI

Table 2-1. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
1	82	M	Acute otitis media	150 \times 2	4	1.2	<i>S.aureus</i> (MSSA) (0.10)	eradicated	good	—
2	68	F	Acute otitis media	300 \times 2	7	4.2	<i>S.aureus</i> (MRSA) (50)	eradicated	good	—
3	21	F	Acute otitis media	300 \times 2	4	2.4	<i>S.aureus</i> (MRSA) (0.78)	unknown	poor	—
4	64	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	7	4.2	<i>S.aureus</i> (MSSA) (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
5	76	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	4	2.4	<i>A. calcoaceticus</i>	eradicated	excellent	—
6	63	M	Chronic otitis media acute exacerbation	600 \times 2	5	5.4	<i>S. epidermidis</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
7	49	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	5	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (0.20)	eradicated	excellent	—
8	35	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	8	4.5	NF-GNR (0.20)	eradicated	excellent	—
9	18	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
10	53	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	5	3.0	<i>S.aureus</i> (MSSA) (0.05)	eradicated	excellent	—
11	48	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	4	2.4	(—)	unknown	excellent	—
12	67	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	7	4.2	<i>S.aureus</i> (MRSA) (50)	eradicated	excellent	—
13	64	F	Chronic otitis media acute exacerbation	150 \times 2	3	0.9	<i>C.diversus</i> (≤ 0.025)	replaced	good	—
14	70	F	Chronic otitis media acute exacerbation	150 \times 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> (MRSA) (12.5)	persisted	good	—

Table 2-2. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
15	39	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	9	5.4	(-)	unknown	good	-
16	34	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	8	4.5	<i>S. aureus</i> (MSSA) (0.10)	eradicated	good	-
17	58	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	7	4.2	<i>S. aureus</i> (MRSA) (12.5)	persisted	good	-
18	23	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	8	4.8	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	eradicated	good	-
19	57	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	8	4.8	<i>S. aureus</i> (MRSA) (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.10)	persisted	fair	-
20	20	M	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	7	3.9	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	persisted	fair	-
21	23	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	5	2.4	(-)	unknown	poor	-
22	58	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	5	2.7	<i>S. aureus</i> (MRSA) (3.13)	persisted	poor	-
23	77	M	Chronic otitis media acute exacerbation	600 \times 2	7	8.4	<i>S. aureus</i> (MSSA) (≤ 0.025) <i>Corynebacterium</i> sp. (100)	partially eradicated	poor	BUN 18.9 \rightarrow 26.7 protein in urine \rightarrow +
24	21	F	Chronic otitis media acute exacerbation	300 \times 2	4	2.4	<i>Aspergillus</i> sp.	unknown	unknown	-
25	16	F	Chronic otitis media	150 \times 2	4	1.2	<i>S. aureus</i> (MSSA) (≤ 0.025)	eradicated	excellent	-
26	59	F	Chronic otitis media	300 \times 2	4	2.4	(-)	unknown	excellent	-
27	48	M	Chronic otitis media	300 \times 2	7	4.2	<i>P. penneri</i> (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	persisted	fair	-
28	54	F	Chronic otitis media	300 \times 2	7	4.2	<i>S. aureus</i> (MRSA) (≤ 0.025)	replaced	fair	-
29	64	F	Chronic otitis media	300 \times 2	8	4.8	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)	eradicated	fair	-
30	38	F	Acute sinusitis	150 \times 2	3	0.6	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	eruption
31	44	M	Acute sinusitis	300 \times 2	7	4.2	(-)	unknown	excellent	-
32	68	M	Acute sinusitis	300 \times 2	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (0.78)	eradicated	excellent	-

Table 2-3. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
33	47	F	Acute sinusitis	150 \times 2 300 \times 2	7	2.4	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
34	18	M	Acute sinusitis	300 \times 2	7	4.2	(—)	unknown	good	—
35	27	F	Acute sinusitis	300 \times 2 300 \times 1	12	6.3	<i>C. freundii</i> (0.10) <i>K. oxytoca</i> (0.20) <i>S. pneumoniae</i> (0.20)	eradicated	good	—
36	61	F	Acute sinusitis	150 \times 2	8	2.4	α - <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
37	16	F	Acute sinusitis	300 \times 2	6	3.3	<i>Micrococcus</i> sp. (0.10)	eradicated	good	—
38	30	M	Acute sinusitis	600 \times 2	3	1.8	<i>H. parahaemolyticus</i> (0.10)	eradicated	good	—
39	48	F	Acute sinusitis	300 \times 2	1	0.6	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025)	unknown	unknown	—
40	27	M	Acute sinusitis	300 \times 2	3	1.8	(—)	unknown	unknown	—
41	19	M	Chronic sinusitis acute exacerbation	150 \times 2	6	1.65	(—)	unknown	excellent	—
42	23	M	Chronic sinusitis acute exacerbation	150 \times 2	6	1.65	<i>K. oxytoca</i> (0.20)	eradicated	excellent	—
43	67	F	Chronic sinusitis	150 \times 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> (MSSA) (0.10)	eradicated	excellent	—
44	25	M	Acute tonsillitis	150 \times 2 150 \times 1	3	0.6	<i>S. aureus</i> (MSSA) (0.05)	eradicated	excellent	—
45	20	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	5	3.0	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
46	33	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	5	3.0	<i>H. influenzae</i>	eradicated	excellent	—
47	46	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	3	1.8	Group G <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025) <i>A. calcoaceticus</i> (0.10)	eradicated	excellent	—
48	36	M	Acute tonsillitis	300 \times 2	3	1.8	<i>S. aureus</i> (MSSA) (0.10)	eradicated	excellent	—
49	53	F	Acute tonsillitis	150 \times 2	4	1.2	NF-GNR (0.20)	eradicated	good	—
50	65	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	2	1.2	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	eradicated	good	—
51	41	F	Acute tonsillitis	150 \times 2	2	0.6	<i>M.(B.)catarrhalis</i> (0.05)	eradicated	good	diarrhea
52	19	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	8	3.3	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—
53	28	F	Acute tonsillitis	300 \times 2	4	2.1	<i>S. aureus</i> (MSSA) (0.10)	eradicated	good	—

Table 2-4. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
54	54	M	Acute tonsillitis	300 \times 2	6	3.6	<i>P. agglomerans</i> (0.20) <i>P. putida</i> (0.05)	eradicated	good	—
55	25	M	Acute tonsillitis	300 \times 2	5	3.0	NF-GNR (3.13)	eradicated	good	—
56	31	M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	300 \times 2	3	1.8	α - <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025)	unknown	good	—
57	35	M	Acute tonsillitis	300 \times 2	7	4.2	α - <i>Streptococcus</i> (0.78)	persisted	fair	—
58	45	M	Acute tonsillitis	300 \times 2	6	3.6	γ - <i>Streptococcus</i> (0.78)	unknown	fair	—
59	36	M	Acute peritonsillitis	300 \times 2	6	3.3	α - <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
60	35	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 2 300 \times 1	3	1.2	<i>K. pneumoniae</i> (0.05)	eradicated	excellent	GPT 22 \rightarrow 37
61	43	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 1	7	2.1	(—)	unknown	excellent	—
62	59	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 2	6	3.6	Group C <i>Streptococcus</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
63	42	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 2	7	3.9	N. T.	unknown	excellent	—
64	19	F	Acute peritonsillar abscess	150 \times 2	6	1.8	<i>F. varium</i> (0.78) <i>B. ureolyticus</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
65	35	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 2	6	3.0	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
66	21	M	Acute peritonsillar abscess	300 \times 2	7	4.2	(—)	unknown	good	—
67	66	M	Furuncle of nose	300 \times 2	6	3.6	MRSA (1.56)	eradicated	good	—

nebacterium sp. 3株中の全株であった。グラム陽性菌全体8では25/33(75.8%)の除菌率であった。グラム陰性菌では、臨床上しばしば問題となる *Pseudomonas aeruginosa*が6株検出されたがそのうち5株は除菌された。他除菌されなかったものは *Proteus penneri* 1株であり、グラム陰性菌全体では25/27(92.6%)の除菌率であった。グラム陽性菌・陰性菌あわせると50/60(83.3%)の除菌率であった。

起炎菌別の臨床効果を Table 6に示す。グラム陽性単独菌感染症例では、やはり MRSA 感染症例が有効率が

やや低かった(5/8)。グラム陰性単独菌感染症例の中では *P. aeruginosa* 感染症の有効率は4/6であり細菌学的効果とほぼ近いものであった。

安全性の評価対象66例中、2例において副作用が認められた。一例は Case No. 30の38歳女性の副鼻腔炎症例であり、本剤投与2日目より皮疹が出現した。軽度であったが本剤の投与中止と強力ミノファージェンCの投与により4日目には消失した。もう一例は、Case No. 51の41歳女性の扁桃炎症例であり、本剤投与開始日より軽

Table 3. Clinical response to biapenem treatment

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	3		2		1	2/3
	Exacerbation of chronic	20	9	6	2	3	15/20(75.0)
	Chronic	5	2		3		2/5
	Sub-total	28	11	8	5	4	19/28(67.9)
Paranasal sinusitis	Acute	9	4	5			9/9
	Exacerbation of chronic	2	2				2/2
	Chronic	1	1				1/1
	Sub-total	12	7	5			12/12(100.0)
Tonsillitis		15	5	8	2		13/15(86.7)
Peritonsillar abscess		8	6	2			8/8
Furuncle of nose		1		1			1/1
Total		64	29	24	7	4	53/64(82.8)

Table 4. Efficacy in radiological examination

No. of cases	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Improvement rate*(%)
10	5	1	3	1	9/10(90.0)

* Improvement rate : (Markedly improved + Improved + Slightly improved / no. of patients) × 100

度の下痢が出現したが、特別な処置をせず本剤投与中止のみで翌日には消失した。また、本剤投与前後において臨床検査が実施された症例の中で、2例において異常変動が認められた。一例は Case No. 23 の 77 歳男性の中耳炎症例であり、本剤を 7 日間投与（総投与量 8.4g）したところ、BUN の上昇（18.9 → 26.7）、尿蛋白陽性（- → ±）が認められたが、追跡検査では正常化、陰性化が確認された。もう一例は Case No. 60 の 35 歳男性の扁桃周囲炎症例であり、本剤を 3 日間投与（総投与量 1.2g）したところ、GPT の上昇（22 → 37）が認められたが、臨床に特に問題となるものではなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主要な起炎菌の MIC₉₀（接種菌量 10⁶ CFU/ml）は *S. aureus* 0.78 μg/ml、*Streptococcus pneumoniae* 0.1 μg/ml、*Streptococcus pyogenes* ≤ 0.025 μg/ml、*Moraxella catarrhalis* 0.2 μg/ml、*Haemophilus influenzae*

3.13 μg/ml、*Klebsiella pneumoniae* 0.78 μg/ml、*P. aeruginosa* 12.5 μg/ml と報告されている¹⁾。本剤を 300mg 点滴静注したときの各組織内移行は前述の如くであり、この MIC をカバーするとはいいがたいが、しかし検体採取時間が投与後約 1 時間から 2 時間以上であり、本剤は注射剤であるため点滴終了時が T_{max} であることを考えると、もう少し早く検体を採取すれば更に高い移行量が確認されたものと推測される。よってこの点を考慮すれば、本剤の組織移行性は *P. aeruginosa* を除き除菌するのに十分と考えられた。ところが、今回の治験において *P. aeruginosa* 感染症が 6 例あったがその内有効以上は 4 例であったことは興味深い。この点は今後の検討課題である。

またこのデータを当教室で行った同系統の薬剤である Imipenem/Cilastatin（以下抗菌活性をもつ Imipenem のみの組織内濃度のデータを使用）^{2,3)}、Meropenem⁴⁾ と比較検討してみる。Imipenem は平均で口蓋扁桃が 3.83

Table 5. Bacteriological response to biapenem

Organisms		No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i> (MSSA)	10	10		10/10
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	8	4	4	4/8
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	3	3		3/3
	<i>S. pyogenes</i>	2	2		2/2
	α - <i>Streptococcus</i>	3	2	1	2/3
	Group C <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	Group G <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	3		3	0/3
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1		1/1
Sub-total		33	25	8	25/33(75.8)
G (-)	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	1	1		1/1
	<i>H. influenzae</i>	3	3		3/3
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>C. diversus</i>	1	1		1/1
	<i>C. freundii</i>	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	3	3		3/3
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	6	5	1	5/6
	<i>P. putida</i>	1	1		1/1
	<i>P. penneri</i>	1		1	0/1
	<i>P. agglomerans</i>	1	1		1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	2		2/2
	NF-GNR	3	3		3/3
	<i>B. ureolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>F. varium</i>	1	1		1/1
Sub-total		27	25	2	25/27(92.6)
Total		60	50	10	50/60(83.3)

$\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜が $10.65 \mu\text{g/g}$, 中耳粘膜(乳突洞粘膜)が $6.15 \mu\text{g/g}$ であり, Meropenem は平均で口蓋扁桃が $1.03 \mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜が $1.61 \mu\text{g/g}$, 中耳粘膜が $7.83 \mu\text{g/g}$ であった。本剤はこの2薬剤と比較すると, 組織移行性においては若干劣るものであったが, 対象患者の体重, 投与後時間の違いもあり一概に断言はできない。

臨床効果は中耳炎が 67.9%, 副鼻腔炎が 100%, 扁桃炎が 86.7% で全体では 82.8% の有効率であった。この値は注射用セフェム剤である Cefepime⁵⁾, Cefclidin⁶⁾ とほぼ同等であったが, 既存のカルバペネム系抗生物質である Meropenem⁴⁾, Panipenem/betamipron⁷⁾ より若干低かった。この理由としては, 本剤が優れた抗菌力を持つカルバペネム系抗生物質であるということ, 効果を期待し従来よりも比較的重症な症例に投与されたことが考えられる。

自覚的副作用および臨床検査値異常変動は前述のように4例に認められたが, 何れも重篤なものではな

く, β -lactam 系注射用抗生物質としては平均的なものと考えられた。以上 BIPM の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討を行ったところ, 本剤は当該領域感染症に対し高い有効性と, 安全性を持つ有用性の高いカルバペネム系注射用抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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) 鈴木賢二, 他:耳鼻咽喉科領域における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 1109~1117, 1985
- 3) 伊藤晴夫, 他: Imipenem の耳鼻咽喉科領域組織移行について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8: 117~120, 1990
- 4) 宮本直哉, 他(3施設): Meropenem の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討。Chemo-

Table 6. Clinical efficacy classified by type of organism to biapenem

Organisms		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i> (MSSA)	9	6	3			9/9
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	8	1	4	1	2	5/8
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
	<i>S. pyogenes</i>	2	1	1			2/2
	α - <i>Streptococcus</i>	4	1	2	1		3/4
	γ - <i>Streptococcus</i>	1			1		0/1
	Group C <i>Streptococcus</i>	1		1			1/1
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1				1/1
Sub-total		29	13	11	3	2	24/29 (82.8)
G (-)	<i>B. catarrhalis</i>	1		1			1/1
	<i>H. influenzae</i>	3	2	1			3/3
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1		1			1/1
	<i>C. diversus</i>	1		1			1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	6	2	2	2		4/6
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1				1/1
	NF-GNR	3	1	2			3/3
Sub-total		18	8	8	2		16/18 (88.9)
G (+) + G (+)		2			1	1	0/2
G (+) + G (-)		3	1	1	1		2/3
G (-) + G (-)		2	1	1			2/2
Total		54	23	21	7	3	44/54 (81.5)

therapy 40(S-1): 710 ~ 718, 1992

5) 宮本直哉,他:耳鼻咽喉科における Cefepimeの臨床的検討。Chemotherapy 39(S-2): 523~527, 1991

6) 宮本直哉他(3施設): Cefclidinの耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討。

Chemotherapy 40(S-4): 641~648, 1992

7) 馬場駿吉,他:耳鼻咽喉科領域感染症における Panipenem/betamipron(CS-976)の基礎的、臨床的検討。耳鼻 38: 37~55, 1992

Pharmacokinetic and clinical studies of biapenem
in otorhinolaryngological infections

Naoya Miyamoto, Satoaki Houjoh, Kenji Suzuki and Shunkichi Baba
Department of otorhinolaryngology, Nagoya city University, Medical school
1 kawasumi, Mizuho - cho, Mizuho - ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota and Hiromi Ito
Department of otorhinolaryngology, Nagoya City Higashi General Hospital,

Takehiro Kobayashi
Department of otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

Hisato Motai, Isato Tsuge and Kazuho Moribe
Department of otorhinolaryngology, Toyohashi City Hospital

Tomomi Itaya
Department of otorhinolaryngology, Kainan Hospital

1. Pharmacokinetic and clinical studies were carried out with biapenem(BIPM) in otorhinolaryngological infections. The results were as follows.
2. The concentration in mucous membrane of auris media was $0.44 \sim 0.99 \mu\text{g/g}$, in mucous membrane of maxillary sinus was $0.2 \sim 2.0 \mu\text{g/g}$, in tonsil was $0.4 \sim 1.4 \mu\text{g/g}$.
3. The drug was administered to 67 patients. Overall clinical efficacy was high, 82.8%. In two cases, side effects were observed, and in other two cases, abnormal findings in laboratory were observed.