

眼科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

大石正夫[#]・宮尾益也・阿部達也・本山まり子
新潟大学医学部眼科*

田中香純
横須賀共済病院眼科

藤原隆明・河合佳江・吉野 啓
杏林大学医学部眼科

原 二郎・川村俊彦
近畿中央病院眼科

大野重昭・米本淳一
横浜市立大学医学部眼科

今井 晃
国民健康保険水原郷病院眼科

秦野 寛
横浜市立大学浦舟病院眼科

鈴木明子
秋田赤十字病院眼科

: 現 信楽園病院眼科

新規注射用 carbapenem 系抗生物質である biapenem (BIPM) の眼科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌作用を示した。

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株および *Pseudomonas aeruginosa* 20 株に対する biapenem (BIPM) の MIC₈₀ はそれぞれ $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ および $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

白色成熟家兔に 50mg/kg 1 回静注して、前房水中へは 30 分後に最高値 $12.2 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度が認められた。以後は漸減して 6 時間後は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。30 分後の房血比は 15.1% であった。眼組織内濃度は、投与 30 分後に外眼部組織で $7.7 \sim 26.3 \mu\text{g/g}$ 、眼内部組織で $0.5 \sim 12.2 \mu\text{g/g}$ or ml であった。

ヒトに 300mg 1 回点滴静注して、前房水内へは投与後 35~190 分で、 $0.24 \sim 2.60 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度が認められた。房血比は $13.3 \pm 11.5\%$ であった。

同様にヒトに 300mg 、30 分点滴静注した際の涙液内への移行性は、点滴開始後 15 分で最高値 $2.25 \mu\text{g/ml}$ であり、4 時間後には $0.31 \mu\text{g/ml}$ であった。涙血比は、15 分値で 14.2% であった。

涙囊炎 (1)、眼瞼膿瘍 (1)、角膜潰瘍 (10)、全眼球炎 (眼内炎) (5)、眼窩感染 (4) の計 21 例に BIPM を 1 回 150 、 300 、 450 または 600mg 、1 日 1~3 回点滴静注した。

臨床効果は、判定不能 3 例を除いた 18 例中著効 4 例、有効 11 例、やや有効 3 例で 83.3% の有効率であった。

各症例からの分離菌は、グラム陽性菌 8 株、グラム陰性菌 2 株、嫌気性菌 4 株であり消失率は 92.3% であった。

全 21 例において、副作用はなく、臨床検査値異常は 1 例に白血球減少、BUN 上昇が認められた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 抗菌力, 眼組織移行性, 眼科領域感染症

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー株式会社により開発された新規注射用 carbapenem 系抗生物質である。既存の carbapenem 系抗生物質と異なり、4位に methyl 基を導入することにより DHP-1 阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能となっている¹⁾。

また、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌作用を示し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に対して強い抗菌活性を示すことが報告されている^{2,3)}。

本剤の眼科領域感染症に対する臨床的有用性を評価する目的で、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 方 法

1. 抗菌スペクトル

教室保存株に対する本剤の抗菌力(MIC)を日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて測定した。接種菌量は Triptosoy broth に一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20株 および *Pseudomonas aeruginosa* 20株の感受性を、前記と同様にて測定した。

3. 家兎眼内移行

白色成熟家兎(体重 2.5 ~ 3.0kg)を用いて本剤の眼内動態を検討した。BIPM 50mg/kg を 1回耳静脈に急速静注後、経時的に前房水および血液を採取して、それぞれの BIPM 移行濃度を測定した。前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、各組織内濃度を測定した。

濃度測定は *S. aureus* IFO 14607 を検定菌とする bioassay (ペーパーディスク法)により行った。眼組織は生理食塩水で血液を洗い流して一定量の 50mM Morpholinopropane sulfonate (MOPS) 緩衝液 (pH7.0) を加え、氷冷下

にホモジナイズして遠心分離の上清を試料とした。

4. ヒト眼内移行

1) 前房水内移行

試験の説明で同意の得られた 14 名の白内障手術予定の患者に、術前に本剤 300mg を点滴静注して、術中に得られた前房水および血漿中への移行濃度を測定した。濃度測定は前記同様にて行った。

2) 涙液中移行

試験の説明で同意の得られた 9 名の健康成人ボランティアに、本剤 300mg を生理食塩水 100ml で溶解後、30 分点滴静注し経時的に涙液および血液を採取して移行濃度を測定した。濃度測定は前記同様にて行った。

5. 臨床治験

症例は、涙嚢炎 1 例、眼瞼膿瘍 1 例、角膜潰瘍 10 例、全眼球炎(眼内炎) 5 例および眼窩感染 4 例の計 21 例である。治験の説明で同意の得られた患者を対象に、本剤を 1 回 150, 300, 450 または 600mg を生理食塩水または 5% ブドウ糖液で溶解して 1 日 1~3 回、30~60 分かけて点滴静注し、臨床効果と安全性につき検討した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル

BIPM の MIC を Table 1 に示した。

S. aureus(4) <0.19 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus haemolyticus* (2) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* (8) <0.19 ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2) 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* (4) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* (1) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Moraxella lacunata* (7) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Haemophilus aegyptius* (4) 0.78 ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2) 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209P (1) <0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。

従って、グラム陽性菌、陰性菌の大部分の MIC が

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		biapenem	imipenem	ceftazidime
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	<0.19~0.39	<0.19	6.25~12.5
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	<0.19	<0.19	0.39~0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	<0.19~1.56	<0.19~1.56	0.78~1.56
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0.78, 1.56	1.56	6.25, 12.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4	<0.19	<0.19	3.13~6.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	<0.19	<0.19	\leq 0.19
<i>Moraxella lacunata</i>	7	<0.19	<0.19	\leq 0.19
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.78~1.56	0.78~1.56	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.39, 1.56	0.78, 1.56	1.56, 3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	1	<0.19	<0.19	3.13

[10^8 CFU/ml] (Dept. Ophthalmol. Niigata Univ.)

0.19 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、本剤の広範囲な抗菌スペクトルと強力な抗菌力が認められた。この成績は、対照薬剤 imipenem (IPM) および ceftazidime (CAZ) と比べ、本剤は抗菌力ならびに抗菌スペクトラム共に IPM とほぼ同等、CAZ より強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus*

BIPM の MIC は $\leq 0.19 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、MIC₅₀、MIC₈₀ は共に $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ であった。(Table 2)

同時に測定した IPM の MIC は全株 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ の MIC₈₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。BIPM の *S. aureus* に対する抗菌力は IPM より若干弱く、CAZ より強かった。

2) *P. aeruginosa*

BIPM の MIC は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示した。1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 9 株、45% があって分布の山をなした。BIPM、IPM および CAZ の MIC₈₀ はそれぞれ 1.56、3.13、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。BIPM の抗菌力は、IPM および CAZ より強かった。

3. 家兎眼内移行

成績はすべて 2 ないし 3 眼の平均値で示した。

1) 前房水内移行 (Fig. 1)

前房水濃度は静注して 15 分後に 5.9 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分後にはピーク値 12.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以後は比較的速度やかに減少して、1 時間 7.1 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 4.73 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 0.53 $\mu\text{g/ml}$ および 6 時間 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

血中濃度は 15 分後にピーク値 107.4 $\mu\text{g/ml}$ に達して、30 分後に 80.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に 67.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に 14.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に 0.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比 (房血比) は、30 分値で 15.1% であった。

2) 眼組織内濃度 (Fig. 2)

BIPM 投与後 30 分に摘出した眼球の各組織内への移行

濃度は、外眼部組織では 7.7 $\sim 26.3 \mu\text{g/g}$ であった。球結膜に最も高濃度 (26.3 $\mu\text{g/g}$) が得られ、次いで外眼筋、眼瞼、角膜、強膜の順であった。

眼内部組織へは 0.5 $\sim 12.2 \mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度で、前房水が最高 (12.2 $\mu\text{g/ml}$) で、以下網脈絡膜、視神経、虹彩毛様体、硝子体の順であった。水晶体では証明できなかった。このときの血漿中濃度は 70.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. ヒト眼内移行

1) 前房水内移行

14 例の白内障手術患者の前房水および血漿中への移行濃度を測定した成績を Table 3 に示した。

点滴静注終了後、35 \sim 190 分間に採取した前房水へは 0.24 \sim 2.60 $\mu\text{g/ml}$ の BIPM 移行濃度が認められた。時間的推移をみるに、35 分後は 1 例で 0.30 $\mu\text{g/ml}$ 、60 \sim 65 分後は 5 例で 0.24 \sim 1.02 $\mu\text{g/ml}$ 、75 分後は 1 例で 2.60 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度であった。以後、85 \sim 110 分で 0.40 \sim 1.64 $\mu\text{g/ml}$ 、115 \sim 190 分で 0.50 \sim 0.70 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

同時に測定した血漿中濃度は 3.5 \sim 15.2 $\mu\text{g/ml}$ の間であった。

房血比は、前房水移行の Peak 時間と同様 75 分後に最高値 39.4% を示した。平均では $13.3 \pm 11.5\%$ であった。

2) 涙液中移行

本剤投与開始後 15 分、30 分、1、2、4、6 時間の涙液および血漿中濃度を Fig. 3 に示した。

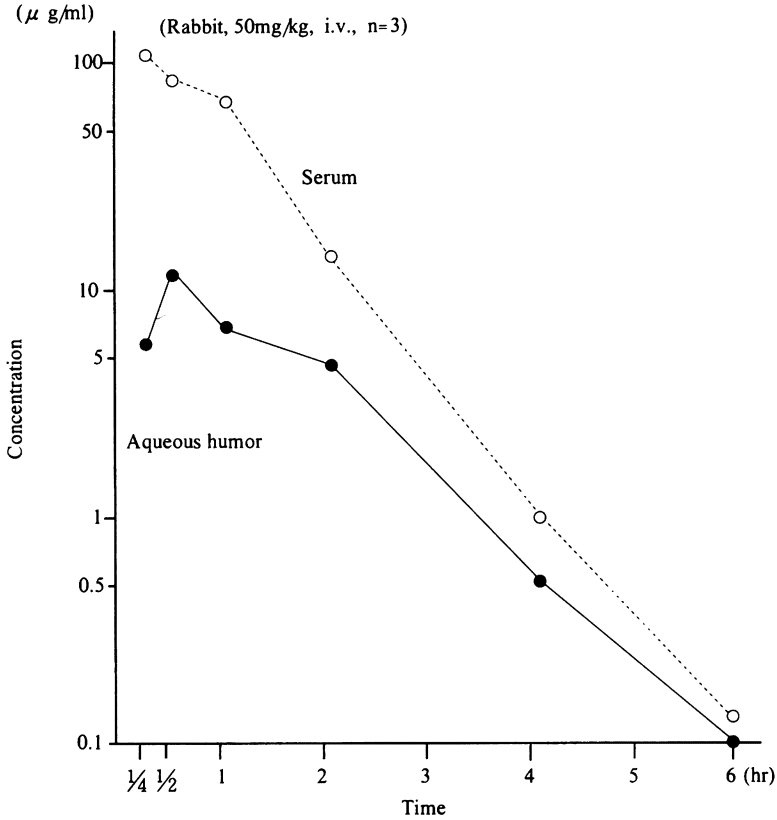
涙液中濃度の Peak 値は投与開始後 15 分にあり、0.64 \sim 3.57 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2.25 $\mu\text{g/ml}$) の移行性が認められた。この時の涙血比は 14.2% であった。さらに、開始 1 時間後で 1.57 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後で 0.31 $\mu\text{g/ml}$ と漸減し 6 時間後には検出限界以下であった。

5. 臨床成績

成績の一覧表を Table 4 に示した。

Table 2. MIC of biapenem and other antibiotics against clinical isolates.

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^8 cells/ml)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	> 100
<i>S. aureus</i> (20)	biapenem	17 (85.0)	3 (15.0)								
	imipenem	20 (100)									
	ceftazidime						7 (35.0)	10 (50.0)		2 (10.0)	1 (5.0)
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem		3 (15.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	1 (5.0)				
	imipenem			3 (15.0)	11 (55.0)	4 (20.0)	2 (10.0)				
	ceftazidime			3 (15.0)	8 (40.0)	5 (25.0)		3 (15.0)	1 (5.0)		



(Dept. Ophthalmol. Niigata Univ.)

Fig. 1. Aqueous humor and serum levels of biapenem in rabbits.

症例1は右眼の涙嚢炎(慢性の急性増悪)である。涙嚢部の発赤、腫脹と眼分泌が認められた。これまでに3回急性増悪をくり返したもので、今回は涙嚢摘出術を施行して本剤300mg 1日2回点滴静注した。速やかな自覚症状の消失を認め、臨床効果は有効であった。

症例2は左眼の眼瞼膿瘍で、眼痛、眼脂分泌を伴い眼瞼の発赤、腫脹が認められた。分泌物からは、投与開始時に *Staphylococcus epidermidis* が起炎菌として、投与終了時に *Pseudomonas* sp. が交代菌として検出された。

本剤300mg 1日1回点滴静注し、投与後6日目に自覚所見および起炎菌の消失を認め臨床効果は有効で

あった。

症例3~12は角膜潰瘍である。

ソフトコンタクトレンズ装用眼(症例10)、角膜外傷(症例4, 9)、その他により眼痛、眼脂、流涙を伴って、角膜潰瘍および前房蓄膿(症例4, 5, 9)を認めた。

角膜潰瘍および眼脂分泌物より、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp., *Propionibacterium* sp. などが検出された。

本剤を150ないし300mg 1日2回点滴静注して、自覚症状の大部分は投与3~6日目に消失あるいは軽減化が認められた。角膜潰瘍は1~7日目までに縮小し、前房

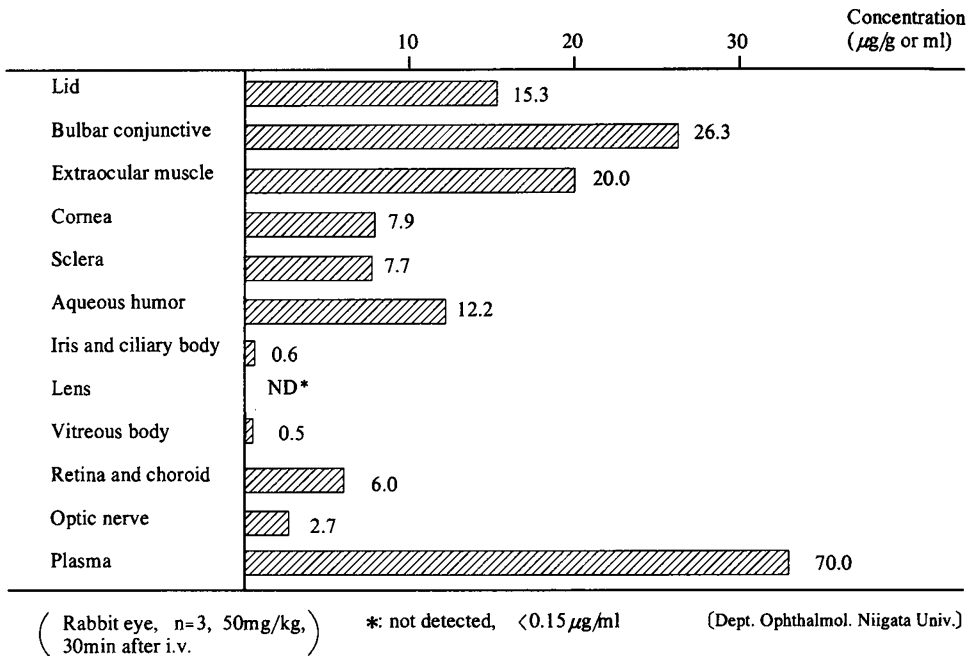


Fig. 2. Ocular tissue concentration of biapenem

蓄膿は8~10日目に消褪して、著効1例、有効7例の結果が得られた。症例3では眼分泌物の消失、眼充血の軽減をみたが、自覚症状および角膜潰瘍所見の改善がみられずやや有効であった。

症例13~17は全眼球炎(眼内炎)である。2例(症例13,15)が穿孔性眼外傷、1例(症例17)は眼打撲後に発症したものであり、他2例は不明であった。眼痛、流涙、充血、眼瞼腫脹が強く4例が重症例であった。眼分泌物および前房水より *Enterobacter* sp., *Enterobacter cloacae*, *Propionibacterium* sp. が検出された。

症例13~15は本剤300mg 1日2回点滴静注し、症例16は本剤300mg 1日3回、症例17は450mgから600mg 1日2回に投与量を変更した。投与期間は4~14日間であった。

症例13は、外傷性白内障嚢外摘出術ならびに前部硝子体切除術を施行し、本剤300mg 1日2回点滴静注した。投与開始して4,5日までに眼痛、充血、眼瞼腫脹は軽減または消褪し、前房蓄膿は2日目に消失して著効であった。

症例15は前房穿刺を施行して、充血、眼瞼腫脹は投与4日目までに軽減化し、前房蓄膿は3日に消失して有効であった。

症例16は眼痛、充血、眼分泌物、角膜潰瘍が投与5日目すべて消失し有効を示した。

また症例15,16は共に起炎菌として *Enterobacter* 属が検出され、本剤により菌の消失を認めた。

症例18~21は眼窩感染である。

投与量は全例300mg 1日2回、投与期間は5~12日間であった。

症例19は投与開始2日後には眼痛が消失し、4日目までには充血、眼瞼腫脹も軽減化し著効を示した。

症例21は投与4日目までに高度の眼痛、充血、眼瞼腫脹が軽減化、6日目までにすべての自他覚所見は消失し著効を示した。

尚、症例18は本剤投与開始後のMRI検査で眼窩腫瘍と診断されて投与を中止した。

症例20は治療開始時よりプレドニンを併用しており、本症が細菌感染か自己免疫機序によるものか判明しなかった。以上の理由で上記の2症例とも効果判定不能であった。

全症例に投与期間中、特に認むべき副作用は1例にもみられなかった。臨床検査値で症例21に白血球の減少(5100→2900)およびBUNの上昇(19.0→26.3)が認められ、因果関係はそれぞれ多分関係あり、関係あるかもしれないと判定された。

以上の臨床結果をTable 5にまとめた。

涙囊炎、眼瞼膿瘍の各1例は共に有効、角膜潰瘍の9例は著効1, 有効7, やや有効1例で有効率88.9%, 全

Table 3. Concentrations of biapenem in aqueous humor and plasma in human

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Concentration (g/ml)		A/S ratio (%)	Time after d.i.v. (min)
				Plasma	Aqueous humor		
1	63	F	51.0	15.20	0.30	2.0	35
2	83	F	55.0	10.90	0.42	3.9	60
3	74	F	53.5	9.08	0.24	2.6	60
4	75	F	36.0	9.88	1.02	10.3	60
5	74	F	51.2	11.50	0.44	3.8	60
6	78	M	65.0	10.00	0.80	8.0	65
7	77	F	41.0	6.60	2.60	39.4	75
8	67	M	55.0	4.60	0.40	8.7	85
9	72	F	38.0	5.58	0.48	8.6	90
10	79	F	36.5	6.84	1.64	24.0	90
11	57	F	37.0	4.70	1.60	34.0	110
12	78	F	49.0	5.90	0.70	11.9	115
13	60	M	67.0	3.50	0.50	14.3	130
14	85	F	55.0	4.20	0.60	14.3	190
Mean			49.3	7.75	0.84	13.3	87.5
±			±	±	±	±	±
SD			10.3	3.41	0.67	11.5	39.3

(Dept. Ophthalmol. Kinki Central Hospital, Dept. Ophthalmol. Suibarago Hospital)

眼球炎(眼内炎)の5例は著効1, 有効2, やや有効2例で有効率60.0%, 眼窩感染の2例は共に著効であった。全体として, 著効4, 有効11, やや有効3例で有効率83.3%の成績が得られた。

症例から分離された細菌学的効果を見たものがTable 6である。

MSSA, coagulase - negative *Staphylococcus* (CNS), α - *Streptococcus* などのグラム陽性菌8株, *E. cloacae*, *Enterobacter* sp. などグラム陰性桿菌2株ならびに *Propioni-*

bacterium sp. の嫌気性菌4株で, 本剤投与により92.3%の菌消失がみられた。

III. 考 按

今回BIPMについて検討して得られた成績を同じカルバペネム系抗生剤であるIPM⁵⁾およびセフェム系注射剤CAZ⁶⁾と比較検討して考察を加えてみたい。

本剤の抗菌スペクトルは広域性であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対してもIPM同様強い抗菌作用を示した。

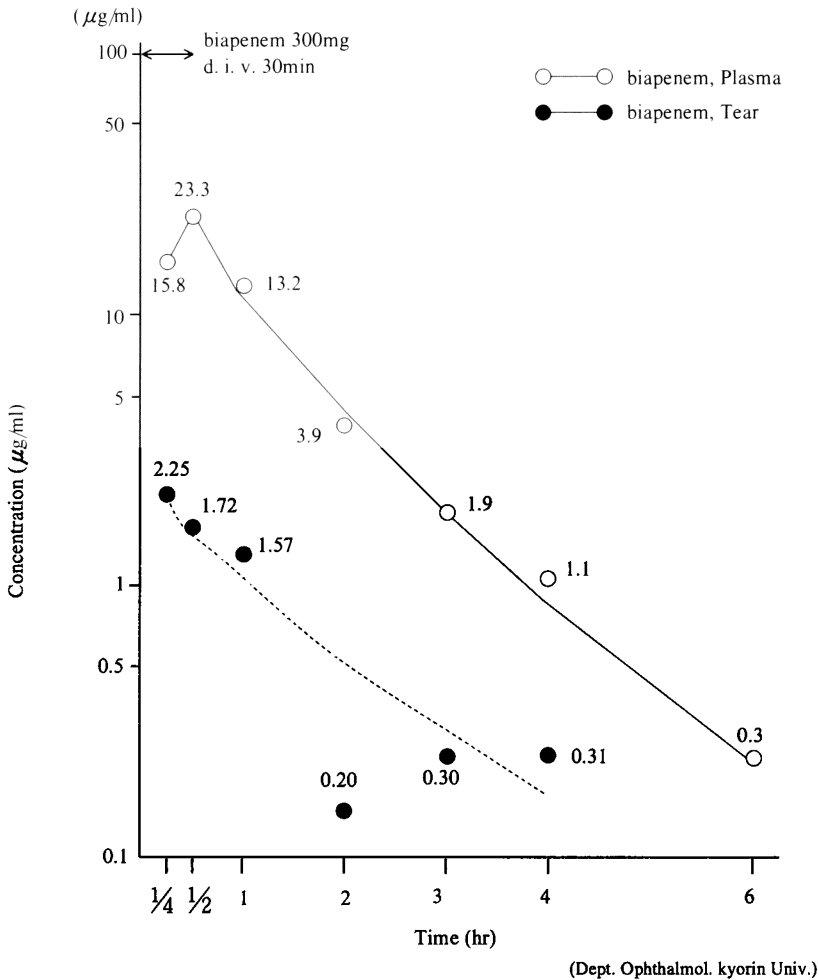


Fig. 3. Tear and plasma level of biapenem in human.

これは新薬シンポジウムにおける抗菌作用に一致するものであった⁷⁾。臨床分離の *S. aureus* に対する BIPM の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり IPM よりやや低感受性で CAZ より高感受性に分布するものであった。

P. aeruginosa は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して、IPM と同様の感受性を示した。新薬シンポジウムによれば *P. aeruginosa* 1153 株は $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 362 株、31.4% があって分布の山をなした。IPM に比べて 1 段階低い MIC 域に分布し、CAZ に比べて 2～3 段階低い MIC 域に分布しており、私どもの成績もこれに類似するものであった。

本剤の眼組織移行に関する報告はまだみられていない。私どもが白色成熟家兎について検討したところで

は、 50mg/kg 1 回静注して、前房水中へは 30 分後に Peak 値 $12.2 \mu\text{g/ml}$ が得られた。そのときの房血比は 15.1% であった。以後は漸減して 6 時間後は $0.1 \mu\text{g/ml}$ となった。IPM⁵⁾ について同様に 50mg/kg 投与時では、前房水内へは 15 分後に $3.4 \mu\text{g/ml}$ の Peak 値濃度移行が認められ、房血比は 3.7% であった。従って、BIPM の前房水内への移行動態は、Peak 時は IPM の 15 分に対して BIPM では 30 分と若干遅く、Peak 値は IPM の約 4 倍高く、房血比も同様に高い値を示した。すなわち眼内移行が IPM と比べてより良好であることが認められた。

眼組織内濃度は、投与 30 分後に外眼部組織で $7.7 \sim 26.3 \mu\text{g/g}$ 、眼内部組織で $0.5 \sim 12.2 \mu\text{g/g}$ or ml の移行性が認められた。この成績は IPM の 15 分後に測定された各組

Table 4. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y) Sex	Eye	Diagnosis	Severity	Isolated Organism	MIC ¹⁰ CFU/ml (μ g/ml)	Administration (mg) \times (time) \times (days)	Total dosage (g)	Evaluation		Side effects
									clinical	bacteriological	
1	82 F	R	Chronic dacryocystitis (Acute exacerbation)	Moderate	ND		300 \times 2 \times 7	4.2g	Good	Unknown	—
2	55 F	L	Lid abscess	Moderate	<i>S. epidermidis</i> * ↓ <i>Pseudomonas</i> sp.	0.78 0.78	300 \times 1 \times 7	2.1g	Good	Replaced	—
3	74 F	L	Corneal ulcer	Severe	<i>Propionibacterium</i> sp.*		300 \times 2 \times 8	4.8g	Fair	Eradicated	—
4	57 M	L	Corneal ulcer	Severe	<i>P. acnes</i> *	0.20	300 \times 2 \times 13	7.8g	Good	Eradicated	—
5	64 F	R	Corneal ulcer	Severe	GPR * α - Streptococcus *		300 \times 2 \times 13	7.8g	Good	Eradicated	—
6	83 F	L	Corneal ulcer	Moderate	ND		300 \times 2 \times 7	4.2g	Good	Unknown	—
7	50 M	L	Corneal ulcer	Moderate	MSSA * α - Streptococcus ↓ <i>Propionibacterium</i> sp.	0.20	300 \times 2 \times 7	4.2g	Good	Replaced	—
8	67 M	R	Corneal ulcer	Moderate	<i>Propionibacterium</i> sp.*		300 \times 2 \times 7	4.2g	Excellent	Eradicated	—
9	79 F	L	Corneal ulcer	Severe	<i>S. pneumoniae</i> *	≤ 0.025	300 \times 2 \times 8	4.5g	Good	Eradicated	—
10	24 M	L	Corneal ulcer	Moderate	<i>S. epidermidis</i>	0.05	300 \times 2 \times 7	4.2g	Good	Unknown	—
11	71 M	R	Corneal ulcer	Moderate	<i>S. saprophyticus</i> * CNS	1.56 1.56	300 \times 2 \times 7	4.2g	Good	Eradicated	—
12	65 M	L	Corneal ulcer	Moderate	<i>S. epidermidis</i> *		150 \times 2 \times 10	3.0g	Unevaluable	Unknown	—
13	36 M	R	Endophthalmitis	Severe	<i>Propionibacterium</i> sp.*		300 \times 2 \times 7	4.2g	Excellent	Unchanged	—
14	69 M	R	Endophthalmitis	Moderate	ND		300 \times 2 \times 4	2.4g	Fair	Unknown	—
15	41 M	L	Endophthalmitis	Severe	<i>Enterobacter</i> sp.* CNS <i>S. epidermidis</i>	0.20 ≤ 0.025 0.10	300 \times 2 \times 9	4.8g	Good	Eradicated	—
16	50 M	R	Endophthalmitis	Severe	<i>E. cloacae</i> *		300 \times 3 \times 11	8.7g	Good	Eradicated	—
17	36 M	R	Endophthalmitis	Severe	ND		450 \times 2 \times 4 ↓ 600 \times 2 \times 11	15.8g	Fair	Unknown	—
18	16 F	L	Orbital infection	Moderate	<i>P. acnes</i>	0.39	300 \times 2 \times 7	4.2g	Unevaluable	Unknown	—
19	60 F	R	Orbital infection	Severe	ND		300 \times 2 \times 5	2.4g	Excellent	Unknown	—
20	71 F	L	Orbital infection	Severe	ND		300 \times 2 \times 12	7.2g	Unevaluable	Unknown	—
21	71 F	R	Orbital infection	Moderate	CNS *		300 \times 2 \times 8	4.8g	Excellent	Eradicated	WBC ↓ (5100 → 2900) BUN ↑ (19.0 → 26.3)

ND : not detected, *: causative organism

Table 5. Clinical efficacy of biapenem treatment

Diagnosis	No.	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Dacryocystitis	1		1			1/1
Lid abscess	1		1			1/1
Corneal ulcer	9	1	7	1		8/9
Endophthalmitis	5	1	2	2		3/5
Orbital infection	2	2				2/2
Total	18	4	11	3		15/18(83.3)

Table 6. Bacteriological response of biapenem in isolated organisms

organism	No.	Effect			
		eradicated	replaced	unchanged	unknown
MSSA	1		1		
CNS	4	2	1		1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
α -Streptococcus	1	1			
other GPR	1	1			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1			
<i>Propionibacterium</i> sp.	4	3		1	
Total	14	10	2	1	1

Eradication rate 12/13(92.3%)

織濃度に比べ、やや低濃度の傾向であった。

ヒト前房水内移行の検討では、300mg 1回点滴静注して、投与後35～190分で、0.24～2.60 $\mu\text{g/ml}$ の移行性が認められた。

同様にヒト涙液内への移行性は、300mg、30分点滴静注して、点滴開始後15分でPeak値2.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、4時間後には0.31 $\mu\text{g/ml}$ であった。涙血比は、15分値で14.2%であった。このヒト前房水および涙液内移行濃度は、先に私どもが検討した臨床分離の*S. aureus*および*P. aeruginosa*のMIC₈₀値 \leq 0.19および1.56 $\mu\text{g/ml}$ を十分に上回り、眼科領域感染症に対する有効性が示唆された。

臨床的には、本剤1回150、300、450または600mgを1日1～3回点滴静注して、*S. aureus*、CNS、*Enterobacter* sp.、*Propionibacterium* sp.などが起炎菌として分離された涙嚢炎、眼瞼膿瘍、角膜潰瘍、全眼球炎(眼内炎)、眼窩感染の計21例を治療した。臨床効果は、判定不能3例を除いた18例中著効4例、有効11例、やや有効3例

で83.3%の有効率であった。各症例からの分離菌は、グラム陽性菌8株、グラム陰性菌2株、嫌気性菌4株であり消失率は92.3%であった。また本臨床試験で分離された各菌種に対する本剤のMICは \leq 0.025～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、とりわけ術後眼内炎の起炎菌として重要との報告⁸⁾がなされている*Propionibacterium acnes*に対するMICが0.20、0.39 $\mu\text{g/ml}$ と低く、分離菌全体に対しても良好な感受性を示した。

全21例において、副作用はなく、臨床検査値異常は1例に白血球減少、BUN上昇が認められた。新薬シンボジウム⁷⁾では、白血球減少は9/1279(0.7%)、BUN上昇は5/1241(0.4%)に認められた。

以上の結果より、BIPMはグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌による眼科領域感染症に対して、1日600mg投与で十分な臨床効果が得られる、有用性の高い注射用抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 Agent Chemother* 34; 994~1000, 1990
- 2) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627. Abstracts of the 30th ICAAC (Atlanta): 900, 1990
- 3) Oishi M, Hara J and Imai A: Antimicrobial activity and penetrations of L-627 in ophthalmologic field. Abstracts of the 32nd ICAAC (Anaheim): 141, 1992
- 4) 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
- 5) 大石正夫, 水流恵子, 坂上富士男, 大桃明子, 永井重夫: 眼科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 33 (S-4): 1122~1128, 1985
- 6) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博: Flomoxef の細菌学的並びに眼内移行に関する検討。 *J Antibiotics* 42: 1194~1198, 1989
- 7) 守殿貞夫: 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
- 8) 大石正夫: 眼科領域感染症における起炎菌の変貌と治療。 *化学療法の領域* 9: 93~101, 1993

Basic and clinical studies on biapenem in ophthalmology

Masao Ooishi #, Masuya Miyao, Tatsuya Abe and Mariko Motoyama,
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine,
754 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan
(# Present : Department of Ophthalmology, Shinrakuen Hospital)

Takaaki Fujiwara, Yoshie Kawai and Kei Yoshino,
Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

Shigeaki Oono and Junichi Yonemoto,
Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

Hiroshi Hatano,
Department of Ophthalmology, Yokohama City University, Urafune Hospital

Kasumi Tanaka,
Department of Ophthalmology, Yokosuka Kyosai Hospital

Jiro Hara and Toshihiko Kawamura,
Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

Akira Imai,
Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Akiko Suzuki,
Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

We performed basic and clinical studies of biapenem(BIPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, in ophthalmology.

BIPM showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive, gram-negative and anaerobic bacteria.

The MIC_{80S} against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (20 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains) were 0.19 µg/ml and 1.56 µg/ml, respectively.

Penetration of BIPM into aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of 12.2 µg/ml at 30 min after intravenous administration of 50mg/kg to mature white rabbits, and thereafter the level decreased to 0.1 µg/ml at 6 hours after administration.

The rate of aqueous humor to blood concentration was 15.1%. Ocular tissue concentrations were 7.7 ~ 26.3 µg/g in extraocular tissues and 0.5 ~ 12.2 µg/g or ml in intraocular tissues at 30 min after administration.

Penetration of BIPM into human aqueous humor of the anterior chamber reached 0.24 ~ 2.60 µg/ml at 35 ~ 190 min after intravenous drip infusion of 300 mg to human volunteers. The penetration into human tear reached a peak of 2.25 µg/ml at 15 min after initiation of BIPM (300mg) drip infusion for 30 min, and the level decreased to 0.31 µg/ml 4 hours after administration. The rate of tear to blood concentration was 14.2%.

We treated 21 patients (dacryocystitis 1, lid abscess 1, corneal ulcer 10, endophthalmitis 5 and orbital infection 4) with BIPM drip infusion at a dose of 150, 300, 450 or 600 mg one to three times a day. Three unevaluable cases were deducted, hence 18 cases were evaluated for analysis of the clinical effect. Clinical responses were excellent in 4, good in 11 and fair in 3, therefore the efficacy rate was 83.3%.

The following organisms were isolated from the patients: gram - positive bacteria from 8, gram - negative bacteria from 2 and anaerobic bacteria from 4. The eradication rate was 92.3%.

No side effects were observed in any of the 21 patients. In laboratory data, decrease of white blood cell and increase of BUN were observed in one patient.