

口腔外科領域感染症における biapenem の基礎的・臨床的検討

佐々木次郎・太田嘉英・高倉 淳・植松正孝・山根伸夫・毒島保信・唐木田一成
東海大学医学部口腔外科学教室*

椎木一雄・菅野和幸・内藤博之
いわき市立磐城共立病院歯科口腔外科

金子明寛・富田文貞
足利赤十字病院歯科口腔外科

新規のカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の家兎およびヒトの口腔組織への移行性を検討した。家兎では対血漿比で舌 13.1%, 歯肉 19.0%, 耳下腺 3.3%, 顎下腺 1.9%, 下顎骨 5.6% であった。ヒトでは対血漿比で歯肉 1.6~12.6%, 耳下腺 7.9%, 顎下腺 8.1%, 顎骨 9.0% であった。手術創部滲出液中濃度は Cmax で血漿の 35.7% の移行率であった。

また, 本剤を口腔外科領域感染症 39 例に使用し, その臨床効果並びに安全性を検討した。顎炎 16 例および顎骨周辺の蜂巣炎 23 例に本剤 150~300mg を 1 日 2 回, 3~12 日間点滴静注を行った。臨床効果は著効 7 例, 有効 29 例および無効 3 例の有効率 92.3% であった。閉塞膿瘍より分離された起炎菌の消失率は 90.0% (18/20) であった。

自覚的副作用は 1 例に皮疹を認めた。臨床検査値異常は 5 例にトランスアミナーゼの軽度上昇, 1 例に肝機能と好酸球の軽度上昇を認めた。

Key words: Biapenem, 口腔組織移行, 手術創部滲出液移行, 口腔外科領域感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく開発された注射用 carbapenem 系抗生物質で, 強力な殺菌作用と幅広い抗菌スペクトラムを有している¹⁾。Carbapenem 系抗生物質は一般にヒトの主に腎臓に存在するデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に不安定であるため, 従来は DHP-I 阻害剤との合剤として投与されていた。BIPM は 4 位に methyl 基を導入することにより DHP-I に対し極めて安定となり, 酵素阻害剤等の併用を必要としない²⁾。また, 毒性の面でも中枢神経系に対する作用は殆ど認められないなどの特長を有する³⁾。今回, 本剤の口腔外科領域感染症における有効性を検討する目的で, 家兎およびヒトにおける体内動態の検討並びに顎炎および顎骨周辺の蜂巣炎に対する有効性と安全性を検討した。

I. 対象と方法

1. 家兎の口腔組織への移行性

体重 2~3kg の NZW 家兎 14 羽の耳静脈より, 本剤 10mg/kg を 1 時間かけて点滴投与した。点滴静注開始より経時的に反対側の耳静脈より採血し, 屠殺後, 舌, 歯肉, 耳下腺, 顎下腺, 顎下リンパ節, 下顎骨を採取し移行濃度を測定した。採取した検体は氷冷下にて

5% ethylenglycole と 3-(N-morpholino)propane sulfonic acid (MOPS)緩衝液 (1M, pH7.0) を 1:1 に混合した安定化剤を加えドライアイス-エタノールで凍結した。濃度の測定は武田分析研究所にて *S. aureus* IFO14607 を検定菌とする bioassay により実施した。

2. ヒトの口腔組織への移行性

口腔外科手術例で本剤の投与に同意の得られた 19 例について, 術前に本剤 150 または 300 mg を 30 または 60 分間かけて点滴静注し, 手術時摘出組織および手術創部滲出液への移行性を検討した。濃度の測定は三菱油化ビーシーエルにて前述の bioassay により実施した。

3. 一過性菌血症に対する検討

抜歯などの観血的処置に対する術後感染予防の目的で 13 例に本剤 75mg を 15 分間 (11 例) または 150mg を 30 分間 (2 例) 点滴静注した。点滴終了時に採血し, 血漿中濃度の測定並びに Bactec[®] を用い抗菌剤を除去して血液中の細菌検査を実施した。濃度の測定は三菱油化ビーシーエルにて前述の bioassay により実施した。

4. 臨床的検討

1) 対象および方法

対象は平成 3 年 7 月から平成 4 年 12 月の期間, 東海大

* 〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台

学医学部口腔外科、いわき市立磐城共立病院歯科口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科に入院し本剤投与の同意の得られた患者 39 例であった。なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得て実施された。

症例の内訳は男性 28 例、女性 11 例で、年齢は 20 才から 78 才であった。疾患の内訳は顎炎 16 例、顎骨周辺の蜂巣炎 23 例であった。

投与方法は、BIPM 1 回 150mg (11 例) ないし 300mg (28 例) を 1 日 2 回点滴静注した。溶解液は生理食塩水 100 ml を使用し 30 または 60 分間で注入した。投与期間は 3~12 日間で、総投与量は 1.05~6.6g であった。

2) 臨床効果判定法

臨床効果の判定は歯科・口腔外科領域における抗生物質判定基準⁴⁾に従い、投与後 3 日目の合計点数を投与開始日の合計点数で除して得られた評点比から、著効 (≤ 0.3)、有効 ($0.3 < \sim < 0.7$)、無効 (≥ 0.7) の 3 段階で判定した (点数判定)。また、主治医の判断により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した (主治医判定)。

3) 細菌学的検討

本剤投与前に閉塞膿瘍より検体を採取し、直ちに変法嫌気ポーター (三菱油化ビーシーエル社製) に注入後、三菱油化ビーシーエルに送付し、細菌の分離・同定および日本化学療法学会標準法による MIC の測定を行った。細菌学的効果の判定は投与前に閉塞膿瘍から菌の検出された症例につき、投与期間中に閉塞膿瘍の再形成の有無と再形成した場合の閉塞膿瘍からの菌検査結果、

投与終了時の排膿の有無から判断して、菌消失、菌不変、菌交代、菌不明、判定不能の 5 段階で判定した。

4) 副作用および臨床検査

治験期間中は副作用の発現の有無について慎重に観察し、可能な限り投与前後に臨床検査を実施した。

II. 成 績

1. 家兔の口腔組織への移行性

舌、歯肉、耳下腺、顎下腺、顎下リンパ節および下顎骨中の組織内濃度および血漿中濃度を Table 1 に示した。

血漿中濃度の薬動学的パラメーターは C_{max} 26.15 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 0.38h, AUC 31.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。口腔組織の C_{max} およびその対血漿比は舌 3.43 $\mu\text{g/ml}$ (13.1%), 歯肉 4.97 $\mu\text{g/ml}$ (19.0%), 耳下腺 0.85 $\mu\text{g/ml}$ (3.3%), 顎下腺 0.50 $\mu\text{g/ml}$ (1.9%), 顎下リンパ節 0.20 $\mu\text{g/ml}$ (0.8%) および下顎骨 1.55 $\mu\text{g/ml}$ (5.9%) であった。

2. ヒトの口腔組織への移行性

口腔外科領域疾患の手術時に摘出された口腔組織の一部を用いて検討した組織移行濃度および血漿中濃度を Table 2 に示した。

歯肉内濃度は点滴終了直後より 35 分後で 0.26~1.71 $\mu\text{g/ml}$, 肉芽組織では 0~60 分後で 0.73~4.22 $\mu\text{g/ml}$, 顎下腺で 1.09 $\mu\text{g/ml}$ (終了直後), 耳下腺で 0.27 $\mu\text{g/ml}$ (120 分後), リンパ節で 0.39~1.89 $\mu\text{g/ml}$ (0~30 分後), 顎骨で 0.30~0.90 $\mu\text{g/ml}$ (20~90 分後), 筋肉で 0.34~2.02 $\mu\text{g/ml}$ (0~150 分後), 嚢胞では 0.86~2.94 $\mu\text{g/ml}$ (0~10 分後)

Table 1. Concentration of biapenem in plasma and oral tissues in rabbits

(10mg/kg, 60min, d.i.v.)

Sample	Time (h)						Tissue/serum* (%)
	0.5	1.0	1.25	1.5	2.0	3.0	
Plasma	20.02 ± 2.35	26.15 ± 5.60	16.66 ± 5.02	9.52 ± 3.66	4.20 ± 1.34	0.65 ± 0.36	—
Tongue	3.07 ± 0.69	3.43 ± 0.95	1.65 ± 0.15	0.78 ± 0.63	0.70 ± 0.20	N.D.	13.1
Gingiva	3.80 ± 1.85	4.97 ± 2.50	1.55 ± 0.45	1.05 ± 0.75	0.30 ± 0.00	0.18 ± 0.03	19.0
Parotid gland	0.80 ± 0.50	0.85 ± 0.05	0.28 ± 0.13	0.23 ± 0.08	0.28 ± 0.13	N.D.	3.3
Submandibular gland	N.D.	0.50 ± 0.36	0.45 ± 0.15	N.D.	N.D.	N.D.	1.9
Lymph node	N.D.	0.20 ± 0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.8
Mandibular bone	1.33 ± 0.12	1.47 ± 0.25	1.55 ± 0.65	0.65 ± 0.35	0.45 ± 0.05	0.18 ± 0.03	5.9

Mean ± SD, $\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$, N=2 or 3

* : C_{max} in tissue/ C_{max} in serum × 100

Table 2. Concentration of biapenem in plasma and oral tissues in human

(300mg d.i.v. 30min or 60min*)

Time (min)	Plasma	Granulation tissue	Gingiva	Mandibular bone	Muscle	Fat	Cyst wall	Lymph node	Other tissue
-20	12.8	0.78(6.1)							
-10	13.0	0.79(6.1)							
0	20.4 13.4* 18.3* 7.56 38.2 22.2	0.80(3.6)	1.09(5.3)		1.40*(10.4) N.D*	0.76*(5.7) 1.92*(10.5)	0.86(4.2) 1.05(13.9)	0.71*(5.3) 0.39 (1.0)	1.09* (8.1) ¹⁾
10	16.7		0.26(1.6)				2.94		
15	26.4 14.7	4.22(16.0) 0.73(6.0)							
20	9.96		0.66(6.6)	0.90(9.0)					
26		2.06							
30	15.8 10.3	0.98(9.5)	0.56					1.89	0.84 (5.3) ²⁾
35	13.6		1.71(12.6)	0.74					
45	9.44	1.43(15.1)		0.30					
50	7.81* 7.78	1.25(16.1)			2.02*(25.9)				
90			N.D.	0.65					
120	3.41*				0.70*(20.5)				0.27* (7.9) ³⁾
160					0.34*				0.24* ⁴⁾

Time: after administration, 1) : Submandibular gland, 2) : oral mucosa, 3) : Parotid gland, 4) : Tarsus $\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$ (%)

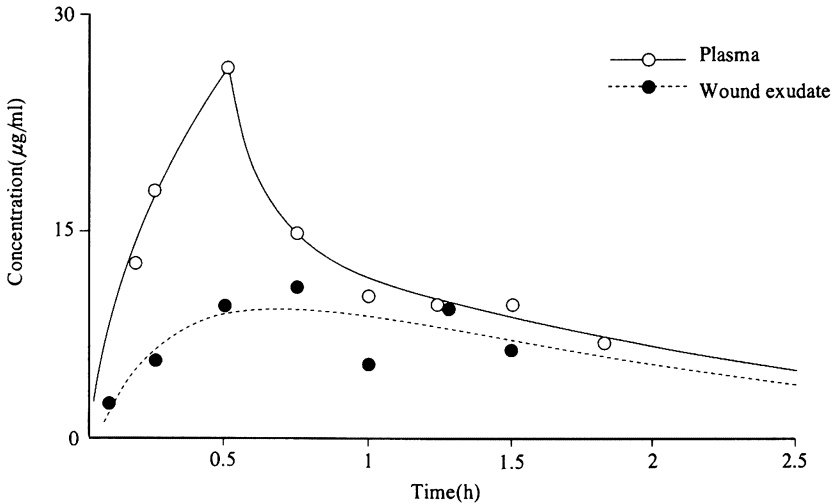


Fig. 1 Concentration of biapenem in plasma and wound exudate

Table 3. Concentration of biapenem and organisms in plasma of patients surgically treated in oral cavity after biapenem administration

(15 min or 30 min d.i.v.)

Case No.	Dose (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	organisms
1	75	4.22	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Lactobacillus</i> sp.
2	75	8.58	<i>Prevotella</i> sp. <i>Propionibacterium acnes</i>
3	75	10.3	—
4	75	9.30	<i>Prevotella</i> sp.
5	75	8.26	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
6	75	4.66	—
7	75	10.2	—
8	75	6.34	—
9	75	8.44	—
10	75	6.66	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
11	75	4.92	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
12	150*	14.9	—
13	150*	13.7	—

*: 30 min d.i.v.

であった。これらを同一採取時間の血漿濃度比でみると、歯肉で1.6~12.6%、肉芽組織で3.6~16.1%、顎下腺で8.1%、耳下腺で7.9%、リンパ節で1.0~5.3%、顎骨で9.0%、筋肉で10.4~25.9%、嚢胞で4.2~13.9%であった。

また、手術創部滲出液中濃度の薬動学的解析を行った simulation curve を Fig. 1 に示した。創部滲出液中の最高濃度は $9.2\mu\text{g/ml}$ で、血漿中の最高濃度は $25.8\mu\text{g/ml}$

であり移行率は 35.7% であった。

3. 一過性菌血症に対する検討

実施した 13 例中 6 例より点滴終了直後の血液から細菌が検出された。この 6 例は何れも 75mg を 15 分間投与した症例であった。

検出された菌は *Prevotella* spp., *Actinomyces odontolyticus* が各 2 株, *Streptococcus constellatus*, *Lactobacillus*

Table 4-1. Clinical results with biapenem administration

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Evaluation by criteria		Doctor's judgement	Side effect	Institution code*
			Dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)				Clinical (ratio)	Bacteriological			
1	31 M	Osteitis	300 \times 2	5	3.0	Incision	<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Fusobacterium</i> sp.	0.10 0.78	Excellent 7/26 (0.27)	Eliminated	Good	—	1
2	33 M	Osteitis	150 \times 2	5	1.35	Incision	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Prevotella intermedia</i>	0.05 0.05	Good 13/23 (0.57)	Eliminated	Good	—	1
3	48 M	Osteitis	300 \times 2	6	3.3	Tooth extraction			Excellent 5/18 (0.28)	Unknown	Excellent	GOT \uparrow GPT \uparrow Al-P \uparrow γ -GTP \uparrow Eosino \uparrow	1
4	38 F	Osteitis	300 \times 2	5	3.0	Incision	<i>Streptococcus intermedius</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium</i> sp.	\leq 0.025 \leq 0.025 \leq 0.025	Good 11/25 (0.44)	Eliminated	Good	—	2
5	42 M	Osteitis	300 \times 2	5	3.0	Tooth extraction			Excellent 5/21 (0.24)	Unknown	Excellent	—	2
6	35 M	Osteitis	150 \times 2	5	1.35	Incision			Good 6/19 (0.32)	Unknown	Excellent	—	2
7	21 F	Osteitis	300 \times 2	3	1.8	Incision	<i>Prevotella</i> sp.	0.05	Good 9/23 (0.39)	Eliminated	Good	—	2
8	51 M	Osteitis	300 \times 2	7	4.2	Incision			Good 12/24 (0.50)	Unknown	Good	—	2
9	28 M	Osteitis	300 \times 2	9	5.4	Incision	<i>Fusobacterium varium</i> <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Prevotella oris</i> <i>Prevotella buccae</i>	0.05 \leq 0.025 0.20 0.20	Good 9/26 (0.35)	Eliminated	Good	—	2
10	58 F	Osteitis	300 \times 2	10	5.7	Tooth extraction			Good 10/18 (0.56)	Unknown	Good	—	2
11	35 M	Osteitis	300 \times 2	7	4.2	Incision	<i>Prevotella denticola</i> <i>Fusobacterium</i> sp.	\leq 0.025 0.06	Excellent 7/25 (0.28)	Eliminated	Excellent	—	2
12	64 M	Osteitis	150 \times 2	5	1.5	Puncture			Good 12/23 (0.52)	Unknown	Good	—	2
13	39 M	Osteitis	300 \times 2	4	2.1	Incision			Good 8/24 (0.33)	Unknown	Good	—	3
14	38 F	Osteitis	300 \times 2	4	2.1	Incision	<i>Streptococcus constellatus</i>	0.05	Good 7/22 (0.32)	Eliminated	Good	—	3
15	44 F	Osteitis	300 \times 2	4	2.1	Incision	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> sp.	0.10 0.78	Excellent 5/18 (0.28)	Eliminated	Excellent	—	3

* Institution code : 1) Tohoku University, 2) Iwaki Kyoritsu General Hospital, 3) Ashikaga Red Cross Hospital

Table 4-2. Clinical results with biapenem administration

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	Evaluation by criteria		Doctor's judgement	Side effect	Institution code*
			Dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				Clinical (ratio)	Bacteriological			
16	23 F	Osteitis	300 × 2	5	2..7			Good 12/20 (0.60)	Unknown	Good	—	3	
17	48 M	Cellulitis	150 × 2	5	1.5		<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Streptococcus sanguis</i>	0.20 1.56	Good 10/21 (0.48)	Eliminated	Good	—	1
18	31 F	Cellulitis	300 × 2	7	4.2	Incision	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus mitis</i>	0.05 0.05 3.13	Good 11/29 (0.38)	Eliminated	Good	—	1
19	58 M	Cellulitis	150 × 2	4	1.05				Good 12/21 (0.57)	Unknown	Good	—	1
20	22 M	Cellulitis	150 × 2	8	2.4	Incision			Good 10/21 (0.48)	Unknown	Good	—	1
21	78 M	Cellulitis	300 × 2	12	6.6	Incision			Poor 24/25 (0.96)	Unknown	Fair	—	1
22	47 M	Cellulitis	150 × 2	9	2.55	Tooth extraction			Good 12/18 (0.67)	Unknown	Good	—	1
23	22 M	Cellulitis	300 × 2	6	3.6	Incision	<i>Streptococcus milleri</i> <i>Lactococcus cremoris</i> <i>Prevotella buccae</i> <i>Streptococcus constellatus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i>	≤0.025 0.10 0.20 0.78 6.25	Excellent 3/27 (0.11)	Eliminated	Excellent	—	1
24	28 M	Cellulitis	300 × 2	4	2.1	Incision	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Fusobacterium</i> sp.	≤0.025 ≤0.025	Excellent 2/20 (0.10)	Eliminated	Excellent	GPT ↑	1
25	42 M	Cellulitis	300 × 2	5	3.0	Incision	<i>Streptococcus milleri</i> <i>Fusobacterium varium</i> <i>Prevotella</i> sp.	0.05 0.05 0.10	Good 9/24 (0.38)	Eliminated	Good	—	1
26	20 F	Cellulitis	150 × 2	4	1.2				Good 14/26 (0.54)	Unknown	Good	Rash	1
27	26 M	Cellulitis	300 × 2	6	3.6	Tooth extraction	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Streptococcus milis</i> <i>Streptococcus constellatus</i> <i>Neisseria</i> sp.	0.39 0.10 0.05 ≤0.025 0.20	Good 14/24 (0.58)	Eliminated	Good	—	1
28	61 M	Cellulitis	300 × 2	5	3.0	Tooth extraction			Good 12/18 (0.67)	Unknown	Good	—	1
29	20 M	Cellulitis	300 × 2	6	3.3	Incision			Good 6/18 (0.33)	Unknown	Good	—	2

Table 4-3. Clinical results with biapenem administration

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Surgical treatment	Isolated organism	MIC 10 ⁶ CFU /ml (μ g/ml)	Evaluation by criteria		Doctor's judgement	Side effect	Insti- tution code*
			Dose (mg \times times)	Dura- tion (days)	Total dose (g)				Clinical (ratio)	Bacterio- logical			
30	73 M	Cellulitis	150 \times 2	5	1.5	Incision	<i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Actinomyces odontolyticus</i>	≤ 0.025 ≤ 0.025 50	Good 13/23 (0.57)	Eliminated	Good	—	2
31	69 M	Cellulitis	150 \times 2	7	2.1	Puncture			Good 12/25 (0.48)	Unknown	Excellent	—	2
32	23 M	Cellulitis	150 \times 2	8	2.4	Incision			Good 8/21 (0.38)	Unknown	Excellent	GPT \uparrow	2
33	23 M	Cellulitis	300 \times 2	10	5.7	Incision	<i>Prevotella melaninogenica</i>	0.10	Good 19/30 (0.63)	Unknown	Good	—	2
34	60 F	Cellulitis	300 \times 2	10	5.7	Incision	<i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Prevotella buccae</i> <i>Prevotella intermedia</i>	≤ 0.025 0.05 ≤ 0.025 0.39 0.10	Good 12/24 (0.50)	Eliminated	Good	—	2
35	62 M	Cellulitis	300 \times 2	9	5.1	Incision	<i>Streptococcus intermedius</i> <i>Prevotella sp.</i>	0.05 0.05	Good 12/28 (0.43)	Eliminated	Good	GPT \uparrow	2
36	34 F	Cellulitis	300 \times 2	5	3.0	Incision			Poor 17/24 (0.71)	Unknown	Fair	—	3
37	41 M	Cellulitis	300 \times 2	7	3.9	Incision	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Prevotella sp.</i>	0.05 0.78 0.05	Poor 21/27 (0.78)	Changed	Fair	GPT \uparrow	3
38	36 F	Cellulitis	300 \times 2	4	2.1	Incision	<i>Actinomyces viscosus</i>	0.78	Good 9/21 (0.43)	Eliminated	Good	—	3
39	21 M	Cellulitis	300 \times 2	6	3.6	Incision			Good 12/26 (0.46)	Unknown	Good	GOT \uparrow GPT \uparrow	3

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis (Evaluation by criteria)

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Osteitis	16	5	11		16/16(100)
Cellulitis	23	2	18	3	20/23(87.0)
Total	39	7	29	3	36/39(92.3)

sp., *Propionibacterium acnes* および *Fusobacterium nucleatum* が各 1 株であった。点滴終了時の血漿中濃度は 75 mg/15 分間投与で 4.22~10.3 $\mu\text{g/ml}$, 150 mg 30 分間投与で 13.7~14.9 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

4. 臨床成績

検討した全 39 例の概要を Table 4 に示した。臨床効果の判定は 39 例すべてにおいて可能であり、除外症例は 1 例もなかった。臨床効果 (点数判定) を Table 5 に示した。疾患別の臨床効果は III 群: 顎炎では 16 例中著効 5 例, 有効 11 例で有効率 100% であった。IV 群: 顎骨周辺の蜂巣炎では 23 例中著効 2 例, 有効 18 例, 無効 3 例で有効率 87.0% であった。III 群および IV 群を合わせた全体の効果は著効 7 例, 有効 29 例, 無効 3 例で有効率 92.3%

であった。

主治医判定を Table 6 に示した。臨床効果は III 群: 顎炎では著効 5 例, 有効 11 例で有効率 100% であった。IV 群: 顎骨周辺の蜂巣炎では 23 例中著効 4 例, 有効 16 例, やや有効 3 例で有効率 87.0% であった。全体の効果は著効 9 例, 有効 27 例, やや有効 3 例で点数判定と同じく有効率 92.3% であった。

細菌学的効果は閉塞膿瘍より菌の検出された 20 例について検討した。Table 7 に示したように 20 例の内訳は単独菌感染 4 例, 複数菌感染 16 例 (2 菌種 7 例, 3 菌種 5 例, 4 菌種 1 例, 5 菌種 3 例) であった。細菌学的効果は菌消失 18 例, 菌交代 1 例および膿瘍再形成を認めたが菌検査を再度実施しなかった菌不明 1 例で菌消失率は

Table 6. Clinical efficacy classified by diagnosis (Doctor's evaluation)

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Osteitis	16	5	11			16/16(100)
Cellulitis	23	4	16	3		20/23(87.0)
Total	39	9	27	3		36/39(92.3)

Table 7. Bacteriological effect of biapenem

Isolated organism	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	
Single organism infection						
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1				1/1
<i>Actinomyces viscosus</i>	1	1				1/1
<i>Prevotella</i> sp.	1	1				1/1
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1				1	0/1
Subtotal	4	3			1	3/4
Multiple organisms infection						
2 organisms	7	7				7/7
3 organisms	5	4		1		4/5
4 organisms	1	1				1/1
5 organisms	3	3				3/3
Subtotal	16	15		1		15/16(93.8)
Total	20	18		1	1	18/20(90.0)

90.0% (18/20)であった。菌交代の症例は臨床的にも主治医判定でやや有効、点数判定で無効であった。菌不明の症例は臨床的には主治医および点数判定とも有効であった。

投与前に菌の検出された20例から分離された52株のBIPM, imipenem(IPM), ceftazidime(CAZ)およびpiperacillin(PIPC)に対する薬剤感受性の成績をTable 8に示した。52株に対する各薬剤のMIC rangeはそれぞれBIPM $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, IPM $\leq 0.025 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CAZ $0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ および PIPC $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であつ

た。また、MIC₅₀はBIPM $0.05 \mu\text{g/ml}$, IPM $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, CAZ $1.56 \mu\text{g/ml}$ および PIPC $0.2 \mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀はBIPM $0.78 \mu\text{g/ml}$, IPM $0.39 \mu\text{g/ml}$, CAZ $12.5 \mu\text{g/ml}$ および PIPC $1.56 \mu\text{g/ml}$ であつた。

なお、自他覚的副作用は1例に重度の皮疹を認めた。症例26であるが、ロキソニンおよびフェロ・グラデュメットを併用していたが本剤投与4日目の投与中に全身性に皮疹が出現し投与を中止した。同時に併用薬剤も中止し、その日より1週間ソリタT3でのWASH OUTを実施するとともに、レスタミン軟膏の塗布を行い消

Table 8-1. MICs of 4 antibiotics against isolated organism

Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6cfu/ml)													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	4				1								
<i>Streptococcus intermedius</i>	2	2												
<i>Streptococcus anginosus</i>		1	1											
<i>Streptococcus milleri</i>	1	1												
<i>Streptococcus mitis</i>		1						1						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1													
<i>Streptococcus salivarius</i>	1													
<i>Streptococcus sanguis</i>	1						1							
<i>Lactococcus cremoris</i>			1											
<i>Lactobacillus</i> sp.				1										
<i>Actinomyces odontolyticus</i>												1		
<i>Actinomyces viscosus</i>						1								
<i>Neisseria</i> sp.				1										
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>					1									
<i>Eikenella corrodens</i>			1											
Subtotal	7	9	3	2	1	2	1	1				1		
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2					1			1					
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1		1											
<i>Fusobacterium varium</i>		2												
<i>Fusobacterium</i> spp.	2	1				1								
<i>Prevotella buccae</i>				2	1									
<i>Prevotella denticola</i>	1													
<i>Prevotella intemedia</i>		1	1											
<i>Prevotella oris</i>				1										
<i>Prevotella melaninogenica</i>			1											
<i>Prevotella</i> spp.		3	1			1								
Subtotal	6	7	4	3	1	3			1					
Total	13	16	7	5	2	5	1	1	1			1		

 : MIC₅₀

 : MIC₉₀

失した。また、臨床検査成績を Table 9 に示すが、GPT の軽度上昇を 4 例に、GOT および GPT の上昇を 1 例に、GOT, GPT, Al-p, γ -GTP の上昇および好酸球の増多を 1 例に認めた。BIPM 投与前に臨床検査を実施しなかった 1 例を除き、38 例中 6 例に臨床検査値の異常を認め、その発現率は 15.8% であった。

III. 考 察

新規 carbapenem 系抗生物質 BIPM を口腔外科領域感染症 39 例 (顎炎 16 例および顎骨周辺の蜂巣炎 23 例) に使

用し、点数判定で著効 7 例、有効 29 例および無効 3 例の有効率 92.3% の成績を得た。我々がすでに検討した同系のカルバペネム剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP)⁵⁾、meropenem (MEPM)⁶⁾ の全体の有効率はそれぞれ 78.9%、83.3% であり、BIPM の成績はこれらを上回る結果であった。これら 3 剤の顎炎に対する有効率は BIPM, PAPM/BP, MEPM でそれぞれ 100% (16/16)、81.8% (18/22)、100% (25/25) とほぼ同様の成績であったが、顎骨周辺の蜂巣炎に対する有効率においては BIPM で 87.0% (20/23)、

Table 8-2. MICs of 4 antibiotics against isolated organism

Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6cfu/ml)													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus constellatus</i>	5				1									
<i>Streptococcus intermedius</i>	3	1												
<i>Streptococcus anginosus</i>	1		1											
<i>Streptococcus milleri</i>	2													
<i>Streptococcus mitis</i>	1							1						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1												
<i>Streptococcus salivarius</i>	1													
<i>Streptococcus sanguis</i>	1					1								
<i>Lactococcus cremoris</i>			1											
<i>Lactobacillus</i> sp.		1												
<i>Actinomyces odontolyticus</i>														1
<i>Actinomyces viscosus</i>			1											
<i>Neisseria</i> sp.				1										
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>						1								
<i>Eikenella corrodens</i>				1										
Subtotal	14	3	3	2	1	2		1						1
<i>Peptostreptococcus micros</i>	3					1								
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	1												
<i>Fusobacterium varium</i>	1		1											
<i>Fusobacterium</i> spp.	2	1			1									
<i>Prevotella buccae</i>		2	1											
<i>Prevotella denticola</i>	1													
<i>Prevotella intemedia</i>	1	1												
<i>Prevotella oris</i>		1												
<i>Prevotella melaninogenica</i>		1												
<i>Prevotella</i> spp.	3	1	1											
Subtotal	12	8	3		1	1								
Total	26	11	6	2	2	3		1						1

 : MIC₅₀ : MIC₉₀

PAPM/BP で 75.8% (24/33), MEPM で 63.6% (14/22) と BIPM は他の 2 剤に比較して良好な成績を示している。これら 3 剤はいずれも顎炎に対する有効率に比較して顎骨周辺部の蜂巣炎に対する有効率が低い。これは顎下、顎部リンパ節へのカルバペネム剤の移行性が良くないことが原因していることも考えられる。PAPM/BP の顎下リンパ節の濃度はヒトで 0.56~0.72 $\mu\text{g/ml}$, MEPM の顎部リンパ節の濃度は家兎で検出限界以下 ($<0.1 \mu\text{g/ml}$) であり、これに比較して BIPM ではヒトで 0.39~1.89 $\mu\text{g/ml}$,

家兎で $0.20 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ と他の 2 剤より移行性がやや良好であることが、顎骨周辺部の蜂巣炎に対する BIPM の有効率が他の 2 剤より良好な原因のひとつであろうと推測される。

家兎における BIPM の口腔組織への移行は PAPM/BP および MEPM の 1/2 以下であったが、ラットの組織移行の報告⁷⁾では、顎下腺、顎下リンパ節で血漿に対して 16~19% の良好な移行率を示しており、家兎における低値は種差によるものとも考えられる。

Table 8-3. MICs of 4 antibiotics against isolated organism

Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6cfu/ml)													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus constellatus</i>						1		1	2	2				
<i>Streptococcus intermedius</i>				1				1	2					
<i>Streptococcus anginosus</i>						1			1					
<i>Streptococcus milleri</i>								1	1					
<i>Streptococcus mitis</i>							1						1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				1										
<i>Streptococcus salivarius</i>					1									
<i>Streptococcus sanguis</i>							1				1			
<i>Lactococcus cremoris</i>									1					
<i>Lactobacillus</i> sp.										1				
<i>Actinomyces odontolyticus</i>								1						
<i>Actinomyces viscosus</i>								1						
<i>Neisseria</i> sp.			1											
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>			1											
<i>Eikenella corrodens</i>		1												
Subtotal		1	2	2	1	2	2	5	7	3	1		1	
<i>Peptostreptococcus micros</i>				1		2	1							
<i>Fusobacterium nucleatum</i>			1							1				
<i>Fusobacterium varium</i>					2									
<i>Fusobacterium</i> spp.						1	1	2						
<i>Prevotella buccae</i>							1	1		1				
<i>Prevotella denticola</i>				1										
<i>Prevotella intermedia</i>				1	1									
<i>Prevotella oris</i>								1						
<i>Prevotella melaninogenica</i>						1								
<i>Prevotella</i> spp.		1			1	1		1	1					
Subtotal		1	1	3	4	5	3	5	1	2				
Total		2	3	5	5	7	5	10	8	5	1		1	

 : MIC₅₀

 : MIC₉₀

一過性菌血症に対する検討において75mgを15分間投与した直後の血液より11例中6例で菌が検出された。これは血漿中の薬剤濃度は菌の発育を抑制するのに十分な濃度であるが、採血直後に resin を用いて血液中の抗菌剤は除去され、菌と薬剤の接触時間が点滴時間のみの短時間であるためであろうと考えられる。

BIPMの抗菌力をMIC₅₀、MIC₉₀でIPMと比較するとどちらも1管IPMが優れていた。BIPMは嫌気性菌に対してもIPMに匹敵する抗菌力を有すること、また、強力な殺菌作用を示し菌の再増殖を抑制することが報告されており⁸⁾、嫌気性菌が多く分離される口腔外科領域感染症に対して有利な特長を有していると考えられる。本剤の安全性に関しては、副作用として1例に皮疹を

BIPM投与前に閉塞膿瘍より分離された52株に対する

Table 8-4. MICs of 4 antibiotics against isolated organism

Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6cfu/ml)													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus constellatus</i>			2		4									
<i>Streptococcus intermedius</i>				3	1									
<i>Streptococcus anginosus</i>				2										
<i>Streptococcus milleri</i>			1		1									
<i>Streptococcus mitis</i>				1					1					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1													
<i>Streptococcus salivarius</i>				1										
<i>Streptococcus sanguis</i>		1							1					
<i>Lactococcus cremoris</i>					1									
<i>Lactobacillus</i> sp.							1							
<i>Actinomyces odontolyticus</i>						1								
<i>Actinomyces viscosus</i>						1								
<i>Neisseria</i> sp.			1											
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>					1									
<i>Eikenella corrodens</i>				1										
Subtotal	1		5	8	8	2	1		2					
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	1		1										
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	1												
<i>Fusobacterium varium</i>	2													
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	1	1			1								
<i>Prevotella buccae</i>					1		1		1					
<i>Prevotella denticola</i>			1											
<i>Prevotella intemedia</i>					2									
<i>Prevotella oris</i>									1					
<i>Prevotella melaninogenica</i>									1					
<i>Prevotella</i> spp.	1		1	1		1	1							
Subtotal	7	3	3	2	3	2	4		1					
Total	8	3	8	10	11	4	5		3					

 : MIC₅₀ : MIC₉₀

Table 9-1. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	441	13.7	39.4	28.3	9100	0.6	16	54	203	14.0	0.7
	A	441	13.1	39.0	33.3	4900	3.5	19	45	165	12.8	0.8
2	B	443	13.6	39.3	26.7	8500	0.0	34	71	221	—	0.8
	A	464	14.1	40.6	50.0	5400	0.7	22	23	138	—	0.9
3	B	488	14.5	42.7	30.3	17900	0.0	23	16	184	10.9	0.7
	A	499	14.8	43.7	39.1	11500	5.0	37	97	305	13.2	0.8
4	B	432	13.3	37.2	19.0	6900	4	11	7	95	11.6	0.8
	A	415	12.6	36.2	21.2	5300	4	15	7	74	8.5	0.8
5	B	475	15.4	43.5	26.6	10900	1	16	9	121	12.3	1.1
	A	457	14.7	42.7	33.6	5200	4	18	16	118	11.6	0.9
6	B	458	14.9	42.8	28.7	10400	2	17	4	93	7.7	0.7
	A	460	14.8	44.2	41.1	6600	8	22	9	84	7.5	0.8
7	B	442	14.8	42.6	21.6	10900	2	19	11	105	7.2	0.8
	A	389	13.6	39.2	29.2	5300	1	23	11	83	9.8	0.8
8	B	457	15.5	45.0	26.1	10100	—	9	6	—	14.9	1.0
	A	437	14.8	44.1	30.5	7100	1	18	18	99	12.1	0.9
9	B	555	16.8	49.1	30.8	15900	0	66	134	132	9.3	1.0
	A	539	16.5	49.7	44.4	10000	0	50	102	107	11.0	0.8
10	B	416	12.8	37.8	15.8	4000	6	19	15	133	13.3	0.7
	A	419	13.3	37.9	19.3	4000	0	15	14	126	12.9	0.7
11	B	462	16.6	46.7	21.4	11500	0	38	31	102	8.4	0.8
	A	446	16.1	46.0	27.5	4400	0	29	32	100	8.0	0.9
12	B	425	14.3	40.1	31.9	6300	0	15	15	101	9.1	1.1
	A	418	13.9	40.3	30.5	4600	0	17	16	108	10.5	0.9
13	B	405	15.1	41.7	20.4	10700	0	35	34	194	—	—
	A	397	14.8	41.4	23.3	6000	5	58	47	183	12.0	0.7
14	B	477	15.3	45.3	27.7	17400	3	13	25	130	7.0	0.5
	A	470	15.0	43.8	31.6	7300	6	19	37	133	13.0	0.7
15	B	465	13.0	38.2	23.1	7700	0	16	8	—	11.0	0.7
	A	460	12.7	37.6	25.6	5200	1	13	14	—	10.0	0.7
16	B	480	14.5	43.2	31.2	15400	0	31	12	182	10.0	0.3
	A	419	12.5	38.0	32.9	3600	2	15	14	159	8.0	0.4
17	B	464	15.6	44.7	25.3	11800	2.0	29	31	201	15.9	1.0
	A	438	14.5	42.0	32.1	8000	4.3	19	27	191	11.5	—
18	B	459	14.7	42.7	17.9	16700	0.0	16	13	126	11.8	0.8
	A	403	12.4	37.1	24.5	5700	1.9	22	45	139	9.2	0.7
19	B	426	12.7	37.7	32.9	4400	0	39	20	228	8.2	0.5
	A	418	12.2	37.0	23.3	5100	3.7	39	30	232	10.1	0.6
20	B	446	14.2	40.3	21.8	9900	0.1	18	9	185	24.3	1.0
	A	438	13.2	38.9	45.1	4700	3.4	11	9	178	13.4	0.9
21	B	410	11.6	35.5	44.7	29900	0.0	21	32	452	40.9	1.1
	A	369	10.2	31.1	46.0	9800	0.8	32	41	364	18.1	0.7
22	B	388	12.4	36.4	19.0	13600	0.0	21	66	307	8.7	0.5
	A	480	14.8	43.7	26.5	7900	3.4	24	61	264	10.8	0.7
23	B	492	14.5	43.7	15.6	12300	0.0	21	24	180	6.7	0.9
	A	475	13.8	41.8	26.0	5200	3.3	18	38	139	13.5	0.9

B: before treatment
A: after treatment

Table 9-2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
24	B	458	14.3	41.7	28.4	19200	4.3	18	30	119	13.0	0.9
	A	471	14.2	42.0	32.5	6400	3.9	25	45	119	11.6	0.9
25	B	442	14.3	42.0	13.2	7800	1.8	13	9	143	9.4	0.9
	A	445	14.9	42.1	21.8	4700	4.7	15	16	134	6.8	0.7
26	B	505	10.9	36.4	26.9	6200	0.6	17	8	113	9.5	0.7
	A	449	9.5	32.1	20.3	4300	4.0	13	6	88	3.4	0.6
27	B	522	15.7	45.6	43.6	14600	1.0	33	33	286	18.3	1.1
	A	520	15.2	45.2	35.7	6600	3.0	38	37	200	11.8	0.9
28	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	A	407	13.1	40.4	36.2	5700	2.5	20	27	—	14.1	0.8
29	B	555	16.7	47.0	24.7	9200	0	16	8	153	13.4	1.2
	A	532	16.1	47.0	27.6	6200	1	15	7	123	16.0	1.1
30	B	401	13.3	38.3	17.7	4700	2	52	28	149	13.5	0.9
	A	437	14.4	42.0	19.6	5000	2	28	26	130	15.5	1.0
31	B	417	13.6	40.7	12.2	13400	0	33	16	95	27.0	1.8
	A	386	12.4	37.8	23.2	3700	0	18	12	95	17.2	1.2
32	B	538	17.0	48.4	19.3	12800	0	17	11	108	20.0	1.0
	A	493	15.6	45.6	28.9	3400	2	32	54	88	14.9	1.0
33	B	529	16.2	47.2	19.6	18800	0	10	10	100	10.4	1.4
	A	454	13.6	40.6	48.0	6200	7	16	15	87	12.1	1.0
34	B	429	12.2	36.6	25.6	18700	0	19	14	109	17.2	0.9
	A	393	10.9	33.7	32.3	5300	1	18	12	93	15.3	0.7
35	B	483	16.4	45.6	15.5	12200	0	35	25	100	18.1	1.1
	A	433	14.7	41.9	31.3	4100	0	31	42	78	12.6	1.0
36	B	397	12.7	36.5	12.7	16400	0	31	28	192	14.0	0.5
	A	359	11.2	33.9	15.4	4000	1	20	24	237	11.0	0.5
37	B	464	14.9	42.2	31.2	18700	0	34	32	159	15.0	0.7
	A	482	15.3	44.6	51.5	6400	1	20	37	140	14.0	0.8
38	B	413	12.9	36.8	18.0	9400	3	17	11	—	14.0	0.6
	A	388	12.2	34.3	19.0	3800	2	14	7	—	16.0	0.6
39	B	514	15.6	44.5	54.1	28100	0	37	66	—	18.0	0.9
	A	531	16.4	47.4	63.9	6000	2	56	132	255	17.0	1.1

認め、また、臨床検査値異常としては主に GOT, GPT 等の肝機能異常を 6例に認めたので、本剤の使用に当たってはアレルギー症状、肝機能に留意する必要があると考えられる。

以上の基礎的および臨床的検討より、新しい carbapenem 系抗生物質 BIPM は口腔外科領域感染症に対して効果の期待される薬剤であり、注射剤が適用となる中等症以上の症例に対して有用性の高い、第一選択となりうる薬剤であると考えられる。

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. *Anti-microb Agents and Chemother* 34: 994~1000, 1990

- 2) Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 30: 129~134, 1992
- 3) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rpi <5S, 6S)-2-[[6,7-dihydro-5H pyrazolo [1,2-a] [1,2,4]triazolium-6-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-m-

- tyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J. Pharmacobiodyn.* 14: 509~517, 1991
- 4) 高井 宏, 久野吉男, 道 健一, 佐々木次郎: 歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法, 1: 122~160, 1982
- 5) 金子明寛, 他(5施設): 口腔外科領域感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 647~665, 1991
- 6) 佐々木次郎, 他(5施設): 口腔外科領域感染症に対する meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40: 732~745, 1992
- 7) Yamashita N, Watanabe T, Kuroda T, Kawashima K, Hikida M, Furukawa Y and Honda T.: Pharmacokinetics in laboratory animals of LJC 10,627, a novel 1 β -methyl carbapenem antibiotic. Abstract of ICAAC 29th (Houston), 1989
- 8) Ueno K, Watanabe K, Kato N, Muto Y, Bandoh K and Oka M: In vitro activity of L-627, a new carbapenem, against anaerobic bacteria. Abstract of ICAAC 31st (Chicago), 1991

Laboratory and clinical studies on biapenem in oral surgery

Jiro Sasaki, Yoshihide Ohta, Atsushi Takakura, Masataka Uematsu,
Nobuo Yamane, Yasunobu Busujima, and Kazunari Karakida
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Kazuo Shiiki, Kazuyuki Kanno, and Hiroyuki Naitoh
Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Akihiro Kaneko and Fumisada Tomita
Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

We performed laboratory and clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic in oral surgery.

In rabbits, the ratio of maximum concentration(Cmax) of BIPM in tissues to Cmax in plasma was 13.1% in tongue, 19.0% in gingiva, 3.3% in parotid gland, 1.9% in submandibular gland and 5.6% in mandibular bone after 10 mg/kg d.i.v. over 60 min.

In patients surgically treated in oral cavity, the ratio of Cmax of BIPM in tissues to Cmax in plasma was 1.6~12.6% in gingiva, 7.9% in parotid gland, 8.1% in submandibular gland, 9.0% in mandibular bone and 35.7% in wound exudate after 300 mg d.i.v. over 30 min or 60 min.

BIPM was administered to 39 patients with oral surgery infection and the clinical efficacy was studied.

The patients consisted of 16 with osteitis of jaw, 23 of cellulitis of mouth floor. 150~300mg of BIPM was dissolved in 100ml of saline, and administered to the patients via i.v. drip infusion twice daily for 3~12days.

Clinical efficacy was excellent in 7, good in 29 and poor in 3. The efficacy rate was 92.3%. For the bacteriological effect, "eradicated" cases were 18, "replaced" and "unknown" cases were 1 respectively. The eradication rate was 90.0%.

Rash was observed in 1. Slight elevation of transaminase was observed in 5, and slight hepatic dysfunction and eosinophilia was observed in 1.