

Biapenem の術後腹腔内滲出液中移行性の検討

石引久彌[#]・才川義朗・柴多三省^{##}

慶應義塾大学医学部外科

([#] 現 国立埼玉病院)*(^{##} 現 芳賀赤十字病院)

新しいカルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)について、胃切除術後の腹腔内滲出液中への移行性を検討した。胃癌あるいは胃平滑筋肉腫のため胃切除術を施行した3症例に本剤 0.3g を 1 日 2 回点滴静注を行い、術後腹腔内滲出液中の本薬濃度を経日的に測定した。術後 1 日目の平均 BIPM 濃度は 0.68 $\mu\text{g/ml}$ 、2 日目 0.33 $\mu\text{g/ml}$ 、3 日目 0.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words: Biapenem, 腹腔内移行

Biapenem(BIPM)は日本レグ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 methyl基, 3位に pyrazolotriazolium基を有し、腎デヒドロペプチダーゼ-I に極めて安定で酵素阻害剤の併用を必要とせず^{1,2)}、毒性も全般的には他のカルバペネム薬と同等かやや軽度と考えられ、特に中枢神経に対する作用は殆ど認められていない³⁾。

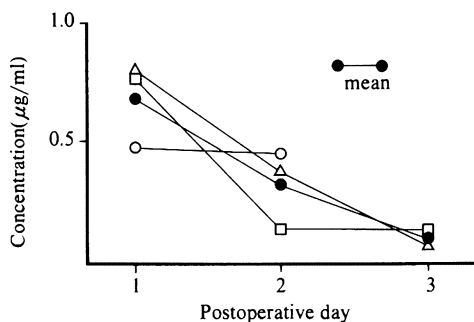
本薬は、各種細菌が産生する殆どの β -ラクタマーゼに極めて安定で好気性ならびに嫌気性のグラム陽性、陰性菌の広範囲の菌種に対して優れた抗菌力を示す⁴⁻⁶⁾。今回我々は、BIPMの臨床的有用性を評価するため、基礎的検討として本薬の胃切除症例における術後腹腔内滲出液中への移行を検討したので報告する。

平成3年12月より平成4年1月の間に試験参加の同意の得られた2例の胃癌および1例の胃平滑筋肉腫症例で

胃切除を行った3例に BIPM を 1 回 0.3g 1 日 2 回、30 分かけ手術終了時より 12 時間毎に 5 日間点滴静注した。患者の平均年齢は 62.3 歳(男 2 例, 女 1 例)、胃亜全摘 2 例、胃全摘 1 例であった。予め手術中に左横隔膜下に留置しておいたバルーンカテーテルより -15cm 水柱の陰圧で腹腔内滲出液を室温で滅菌プラスチックボトルに持続採取し、24 時間毎にその一部を採取し、安定化剤(エチレングリコール 5%:1M MOPS 緩衝液 = 1:1)を等量加えた試料を、濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。滲出液中の BIPM の濃度測定は *Staphylococcus aureus* IFO14607 を検定菌とした bioassay 法を用いた。

副作用については自他覚所見の他、本剤投与前後における末梢血一般検査、血液生化学的検査、尿検査を行った。

本薬の術後腹腔内滲出液中濃度の経日的推移を Fig.1



Case No.	concentration($\mu\text{g/ml}$)		
	1POD ¹⁾	2POD	3POD
○—○ 1	0.48	0.46	N.D. ²⁾
□—□ 2	0.76	0.14	0.14
△—△ 3	0.80	0.38	0.08
Mean	0.68	0.33	0.11

1) postoperative day

2) N.D.:not done

Fig.1 Concentrations of biapenem in peritoneal exudate after gastrectomy (biapenem 0.3g \times 2/day d.i.v.)

Table 1. Laboratory findings before and after administration of biapenem

Case No. age, sex body weight	Primary lesion operation	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (IU/l)	T.B. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1. K.K. 78 yrs, m 60.5kg	gastric cancer (cholelithiasis subtotal gastrectomy chole cystectomy)	437 *	13.5	40.9	5800	22.5	12	8	171	0.8	19.4	1.3
		392	12.0	37.3	8000	15.4	25	13	118	1.2	15.9	1.1
2. T.T. 48yrs, m 71kg	gastric cancer total gastrectomy	399	9.5	31.0	7500	39.7	7	6	139	0.3	6.8	1.0
		435	11.5	35.1	7200	26.5	26	19	100	0.9	9.1	1.0
3. M.U. 61yrs, f 51kg	gastric leiomyosarcoma total gastrectomy	401	11.8	36.1	6800	27.6	13	12	162	0.5	20.1	0.9
		369	11.0	33.0	7500	25.1	22	30	203	1.5	10.3	0.8

* before administration of biapenem
after administration of biapenem

に示した。3例中1例では3日目に滲出液を採取できなかった。BIPM濃度は術後1日目0.48~0.80(平均0.68) $\mu\text{g/ml}$, 2日目0.14~0.46(平均0.33) $\mu\text{g/ml}$, 3日目0.08~0.14(平均0.11) $\mu\text{g/ml}$ と漸減傾向を示した。

BIPM投与期間および投与後に自覚的副作用症状、所見はみられず、投与前および投与終了後の臨床検査値に異常は認められなかった(Table 1)。

抗菌薬の感染発症局所への移行動態を把握することは、化学療法の理論を構成するうえで大きな意義をもっている。我々は、腹腔内感染症に対する化学療法の理論づけのため、術後期における抗菌薬の体内動態、特に腹腔内滲出液中移行とその意義を検討してきた⁷⁾。

今回検討したBIPMの腹腔内滲出液中の3日間の平均濃度は0.41 $\mu\text{g/ml}$ と同様な検討を行った抗菌薬の中では低値を示した。一方、手術当日に腹腔内滲出液中のBIPMの濃度を経時的に測定した報告では、血漿中濃度とほぼ同等の値を示しており、投与終了直後から1.5時間後までは14.1~5.33 $\mu\text{g/ml}$ であった⁸⁾。今回の検討では腹腔内滲出液を氷冷せず室温下で24時間にわたり集積採取したため、この間の力価低下があり、同系薬と比較すると低値を示したものと考えている。生体内での菌発育抑制効果を得るための薬剤濃度は、MICの数倍の濃度を必要とされる点から、本薬はグラム陽性菌ではmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, グラム陰性菌では *Serratia marcescens* など⁸⁾を除き、十分な菌発育抑制が期待できると考えられた。

文 献

- Hikita M, Kawashima K, 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(2), 481~483, (1992)
- Hikita 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)
- Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative Study of Certain Antibiotics on Epileptogenic Property, Including (1Rp_i, 5S, 6S)-2-[(6,7-Dihydro-5H-pyrazolo [1,2-a] [1,2,4]triazolium-6-yl)thio-6-yl]-1-hydroxyethyl-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a Carbapenem Antibiotic with Broad Antimicrobial Spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* :14, 509~517, (1991)
- Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nisiki 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(6), 994~1000, (1990)
- Harold C, Neu, Jian - Wet Gu, Wei Fang and Nai-Chin: *In Vitro* Activity and β - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother*:36(7),

- 1418~1423, (1992)
- 6) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In Vitro* Antibacterial Activity and β - Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbial Infect Dis*:9, 625~629, (1990)
- 7) Ishibiki K, Furukawa T, Shimada A, Shibata S, Kubota T, Kumai K, Yoshino K and Aikawa N: Penetration of antibiotics into peritoneal exudate after gastrectomy. #1792 Proceedings of the 17th ICC, (1991)
- 8) 原 耕平、他: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 I, L-627,神戸, (1993)

Clinical studies on penetration of biapenem to postoperative peritoneal exudate

Kyuya Ishibiki[#], Yoshiro Saikawa and Sansei Shibata^{##}

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

[#] (Present address:Saitama National Hospital)

12-1 Suwa Wako-shi, Saitama 351-01, Japan

^{##} (Present address:Haga Red Cross Hospital)

We studied biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, in terms of postoperative penetration into peritoneal exudate.

We measured daily concentration of BIPM in peritoneal exudate after radical gastrectomy for gastric cancer or gastric leiomyosarcoma for 3 days. BIPM was administered by intravenous drip infusion at a dose of 0.3g twice a day. The average concentrations in peritoneal exudate in 3 patients were 0.68, 0.33 and 0.11 $\mu\text{g/ml}$ on days 1, 2 and 3, respectively.

No side effects and no abnormal laboratory findings were observed.