

産婦人科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

斎藤聡史・千石一雄・石川睦男・清水哲也
旭川医科大学産婦人科*

柴田繁男
名寄市立病院産婦人科

長谷川天洙・芳賀宏光
旭川赤十字病院産婦人科

山下 剛
道立紋別病院産婦人科

山下幸紀
国立札幌病院産婦人科

溝口久富
札幌社会保険総合病院産婦人科

牟禮一秀
日鋼記念病院産婦人科

山崎知文
釧路労災病院産婦人科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について産婦人科領域の組織移行性及び感染症に対する有効性検討を行った。

組織内移行性:単純子宮全摘術施行の4例に対し BIPM 300mg を点滴静注し、静脈血、子宮動脈血及び各性器組織内濃度を bioassay 法にて測定した。各組織の採取時間は点滴終了後 90~120 分であった。子宮動脈血濃度は 3.2~6.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。各性器組織移行性は、0.5~2.2 $\mu\text{g/g}$ と良好であった。

臨床効果:子宮内感染 5 例、子宮付属器炎 4 例、骨盤内感染 8 例、バルトリン腺膿瘍 2 例の計 19 例に対して 1 回 150~450mg 1 日 2 回点滴静脈内投与した。投与日数は 2~9 日間であった。判定不能および対象外疾患 3 例を除く 16 例の有効率内訳は、子宮内感染 3 例中著効 1 例、有効 2 例、子宮付属器炎 4 例中著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例、骨盤内感染 7 例中著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例、バルトリン腺膿瘍 2 例は、ともに有効であった。全体の有効率は 87.5% であった。

なお、本剤によるとと思われる副作用は発疹 1 例が認められた。臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: Biapenem, 産婦人科領域感染症, 組織移行性

Biapenem(BIPM)は、日本レグリー株式会社により開発された新規注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、母核の4位に methyl 基を導入することにより、腎に存在する酵素デヒドロペプチダーゼー I(DHP-I)に対する安定性を得、既存のカルバペネム系抗生物質と異なり DHP-I阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能となり、ヒトでの血中移行性も良好である事が報告されている^{1,2)}。

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^{3,4)}。

本剤の産婦人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. 基礎的検討

1. 対象および方法

平成4年1月より平成5年6月までの間に旭川医科大学附属病院産婦人科において、本治験参加の同意を得、子宮全摘術および付属器摘出術を施行した患者4例を対象とした。

投与は術前に BIPM 300mgを60分点滴静注した。本剤投与後90分から120分に両側子宮動脈を結紮し、子宮動脈血を採取するとともに、同時に肘静脈から採血した。

血液は採取後速やかに血漿に分離し、50% (V/V) エチレンジグリコール:1M モルフォリノプロパンスルホン酸(MOPS)緩衝液(pH7.0) = 1:1を加え、-20℃以下に凍結保存した。

摘出した子宮ならびに子宮付属器は卵管、卵巣、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮膣部の各組織に分け、血液と同様に一定量の緩衝液を加え凍結保存を行った。

なお、点滴終了時から両側子宮動脈結紮時までの時間を検体採取時間とした。

血中および組織内濃度の測定は、*Staphylococcus aureus* IFO 14607を検定菌とした bioassay(ペーパーディスク)法により行った。

2. 成績 (Table 1)

子宮動脈血濃度は、投与終了90分の症例では6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、120分後の症例では3.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、肘静脈血濃度もほぼ同様な値を示した。各性器組織内濃度は、投与後90～120分において子宮頸部、膣部で0.5～1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜、筋層で0.9～2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、卵管、卵巣で1.9～2.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。各性器組織内へは、子宮動脈血濃度の約20%の移行性が認められた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成3年8月から平成5年1月までの間に旭川医科大学附属病院産婦人科ならびにその関連施設を受診し、治験参加の同意が得られた産婦人科領域感染症19例を対象とした。

内訳は子宮内感染5例、子宮付属器炎4例、骨盤内感染8例、バルトリン腺膿瘍2例であった。

投与方法は、本剤1回150、300又は450 mgを1日2回、30～60分点滴静注した。投与期間は2～11日間、総投与量は0.9～6.3gであった。

臨床効果判定は自他覚所見の推移と白血球、CRP、赤沈などの検査値を参考に著効、有効、無効の3段階で判定した。細菌学的効果は原則として本剤投与前後で細菌検査を行い、消失、減少又は部分消失、菌交代、存続の4段階で判定した。

2. 成績 (Table 2,3)

本剤を投与した19症例のうち、判定不能および対象外疾患3例を除く16例について有効性の評価を行った。各疾患別の有効率内訳は、子宮内感染3例中著効1例、

Table 1. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of biapenem

Case No.	Time after administration (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
		Cubital vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	90	7.4	6.3	2.2	2.2	1.2	2.0	1.6	1.7
2	100	3.4	5.3	1.9	—	1.5	1.2	0.7	0.9
3	120	3.4	3.2	—	—	N.D. ¹⁾	0.9	N.D. ²⁾	1.1
4	120	3.9	3.2	—	—	N.D. ³⁾	N.D. ⁴⁾	0.5	0.6

N.D.: not detected [1): <3.5 $\mu\text{g/ml}$, 2): <0.8 $\mu\text{g/ml}$, 3): <1.5 $\mu\text{g/ml}$, 4): <0.4 $\mu\text{g/ml}$]

Table 2-1. Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Name	Age B.W.	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg×times×days)	Total dosage	Isolated organism		MIC (μg/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
						before	after				
1	M.A	32 60.0	Puerperal intrauterine infection	300 × 2 × 5	3.0g	<i>S. agalactiae</i>		0.05	Good	Replaced	—
						CNS		0.39			
2	M.U	67 45.0	Pyometra (Cervical cancer)	300 × 2 × 2	0.9g	<i>Corynebacterium</i> sp.	/		Unknown	Unknown	Eruption
						<i>Corynebacterium</i> sp.					
3	S.Y	18 45.0	Endometritis	300 × 2 × 4	2.4g	(—)	/		Excellent	Unknown	—
						NT					
4	U.N	47 63.0	Endometritis	300 × 2 × 5	3.0g	NT	/		Good	Unknown	—
						(—)					
5	I.A	33 43.0	Endometritis (Endometriosis)	300 × 2 × 7	4.2g	<i>E. faecalis</i>	/	3.13	Unknown	Unknown	—
						(—)					
6	K.T	31 —	Salpingitis	300 × 2 × 5	3.0g	Group D Strepto. <i>P. cepacia</i>	/	3.13 6.25	Excellent	Eradicated	—
						(—)					
7	M.O	24 43.0	Salpingitis	300 × 2 × 4	2.1g	(—)	/		Good	Unknown	—
						(—)					
8	N.O	43 56.0	Salpingitis	300 × 2 × 5	3.0g	NT	/		Good	Unknown	—
						NT					
9	T.R	22 40.3	Salpingitis	150 × 2 × 5	1.5g	(—)	/		Poor	Unknown	—
						NT					
10	E.K	39 44.0	Pelvic cellulitis (Cervical cancer)	300 × 2 × 7	4.2g	<i>E. faecalis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. uniformis</i> <i>P. anaerobius</i> <i>P. magnus</i>	/	3.13 3.13 0.78 0.10 0.20	Unknown	Unknown	—
						<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. vulgatus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.		6.25 3.13 0.78 0.39 12.5			
11	T.K	45 45.0	Pelvic cellulitis	300 × 2 × 5	2.7g	<i>E. faecalis</i>	/	6.25	Poor	Unknown	—
						NT					
12	M.K	45 44.6	Pelvic peritonitis	300 × 2 × 5	3.0g	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>P. anaerobius</i>	/	100 0.20	Excellent	Eradicated	—
						(—)					
13	K.S	25 53.0	Pelvic peritonitis	300 × 2 × 5	3.0g	<i>P. bivia</i>	/		Good	Eradicated	—
						(—)					
14	M.O	28 60.0	Pelvic peritonitis	300 × 2 × 5	3.0g	α-haemolytic Strepto. <i>Corynebacterium</i> sp.	/	≤ 0.025 ≤ 0.025	Good	Unknown	—
						<i>E. faecium</i>		> 100			
15	S.K	41 72.0	Pelvic peritonitis	300 × 2 × 5	3.0g	(—)	/		Good	Unknown	—
						NT					

NT : not tested

Table 2-2. Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Name	Age B.W.	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg×times×days)	Total dosage	Isolated organism		MIC (μg/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
						before	after				
16	T.O	44 52.5	Pelvic abscess	450×2×7	6.3g	(-)	(-)	/	Good	Unknown	-
17	S.T	42 55.0	Pelvic abscess	300×2×7	3.9g	α-haemolytic Strepto. <i>B. fragilis</i> <i>Pepto. anaerobius</i>	(-)	0.10 0.20 1.56	Good	Eradicated	-
18	S.A	42 73.0	Bartholin's abscess	300×2×5	2.7g	<i>S. faecalis</i>	(-)	0.05	Good	Eradicated	-
19	H.K	43 53.0	Bartholin's abscess	300×2×9	5.1g	<i>E. coli</i>	(-)	0.05	Good	Eradicated	-

Table 3. Overall clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate (%)
Puerperal intrauterine infection	1		1		1/1
Endometritis	2	1	1		2/2
Salpingitis	4	1	2	1	3/4
Pelvic cellulitis	1			1	0/1
Pelvic peritonitis	4	1	3		4/4
Pelvic abscess	2		2		2/2
Bartholin's abscess	2		2		2/2
Total	16	3	11	2	14/16(87.5%)

有効2例，子宮付属器炎4例中著効1例，有効2例，無効1例，骨盤内感染7例中著効1例，有効5例，無効1例，バルトリン腺膿瘍2例は，ともに有効であった。全体の有効率は87.5%であった。細菌学的効果は，起炎菌の判明した7症例のうち，消失6例，菌交代1例であった。

本試験において分離された臨床分離菌に対する本剤のMICは，*Bacteroides*属などの嫌気性菌を含む，約8割の菌において3.13 μg/ml以下であった。

本剤によると思われる副作用は発疹1例が認められた。本症例は投与3回目に全身に発疹が出現し，投与を中止した。強ミノCの投与を行い，翌日には消失した。なお，臨床検査値異常は認められなかった。

考 察

産婦人科領域における細菌感染症は，ニューキノロン系薬剤をはじめ各種の新規抗菌剤の開発により従来

と比べ大きく変貌している。特に，静注薬の適応となるような重篤な症例やすでに他の抗菌剤が無効であった症例では，起炎菌も *Enterococcus*属，*Pseudomonas*属，*Bacteroides*属，あるいは複数菌感染などの難治性の菌種が多数分離される傾向にある。

このような，産婦人科領域感染症に対しては，広範囲な抗菌スペクトルと各組織への良好な移行性が求められる。

BIPM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と強い抗菌活性を示す。また，本剤は既存のカルバペネム系薬剤と異なり酵素阻害剤を必要とせず，単剤にて使用可能な新規抗生物質である。

そこで，我々はBIPMについて産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行った。

基礎的検討では，本剤の血中及び各性器組織中への

移行性は我々が検討した既存のカルバペネム系薬剤^{5,6)}と同様に良好であった。

臨床的検討では、有効率 87.5% (14/16) であり、特に産婦人科領域感染症で重篤な骨盤内感染に対する有効率も 85.7% (6/7) と優れた臨床効果を示した。

副作用は 1 例に発疹が認められた。臨床検査値異常は認められなかった。

我々の検討した成績より、本剤は産婦人科領域感染症に対して優れた治療効果が期待される。

文 献

- 1) Hikida 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 Agent Chemother* 36:481~483, 1992
- 2) Nakashima M, Uematsu T, and Ueno K: Pharmacokinetics and safety of L - 627, a new parenteral carbapenem, in healthy volunteers. Abstracts of the 31st ICAAC:819, 1991
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 石川陸男, 他:産婦人科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 39(S-3):609~614, 1991
- 6) 佐々木公則, 他:産婦人科領域における Mero-penem の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 40(S-1):646~651,1992

Basic and clinical studies of biapenem in obstetrics and gynecology

Satoshi Saito, Kazuo Sengoku, Mutsuo Ishikawa and Tetsuya Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical college

3-11, 4-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa-shi 078-11, Japan

Shigeo Shibata

Nayoro Municipal General Hospital

Tenshu Hasegawa and Hiromitsu Haga

Asahikawa Red Cross Hospital

Tsuyoshi Yamashita

Monbetsu Hospital

Kouki Yamashita

Sapporo National Hospital

Hisatomi Mizoguchi

Sapporo Society Insurance General Hospital

Kazuhide Mure

Nikko Memorial Hospital

Tomofumi Yamazaki

Kushiro Industrial Hospital

The clinical effects of biapenem(BIPM) on infectious diseases in obstetrics and gynecology and the transferability of BIPM in female genital tissues were assessed. Concentrations of BIPM in the blood and female genital organs after 300mg single intravenous drip infusion of this drug were measured. Blood concentrations in the uterine artery at 90 ~ 120 minutes after the treatment were respectively found to be 3.2 ~ 6.2 $\mu\text{g/ml}$. Tissue concentrations in the uterus and adnexa ranged from 0.5 ~ 2.2 $\mu\text{g/ml}$.

BIPM was administered to 5 patients with intrauterine infections, 4 with adnexitis, 8 with pelvic infections and 2 with bartholin's abscess. The overall clinical efficacy was excellent in 3 patients, good in 11 and poor in 2. The overall efficacy rate was 87.5% (14/16).

As an adverse reaction, eruption was observed in only one patient, and there were no abnormal clinical laboratory data.