

産婦人科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

松田静治・安藤三郎・王 欣輝・川又千珠子

江東病院産婦人科*

新しい注射用 carbapenem 系抗生物質、biapenem(BIPM)の産婦人科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。基礎的検討としては子宮筋腫を基礎疾患にもつ5例に対し、本剤300mgを点滴静注(60分)し、女性性器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣)内への移行性について検討した。その結果、各組織への移行性は速やかで、最高濃度は投与終了後約1時間目にて子宮腔部で、3.52 $\mu\text{g/g}$ が確認された。また、投与終了後約3時間目でも各組織で0.51~0.97 $\mu\text{g/g}$ の濃度の移行性が確認された。

臨床的には子宮内膜炎、卵管炎および感染流産等の合計5例を対象に1回150~300mgを1日2回、4~8日間投与した結果、全例有効であった。一方、細菌学的効果は消失2例、部分消失1例、菌交代1例、不明1例であった。副作用・臨床検査値の異常には特記すべきものは認められなかった。

Key words: Biapenem, 産婦人科感染症, 体内動態, 臨床試験

Biapenem(BIPM)は日本レダリー(株)の研究所にて合成された新規静注用 carbapenem 系抗生物質で、母核の4位に methyl 基を導入する事により、carbapenem 系抗生物質分解活性を有するヒト腎 dehydropeptidase-I (DHP-I) に対し安定性を向上させ、cilastatin の様な DHP-I 阻害剤を必要とせず、単剤にて臨床使用を可能とした薬剤である^{1,2)}。また、本剤は緑膿菌を含む、グラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有すると同時に、細菌の産生する各種の β -lactamase に対し極めて安定である³⁾。

今回、我々は BIPM の臨床的有用性を検討する目的で、女性性器組織移行性の検討および産婦人科領域感染症に対する使用を試みたので、その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

BIPM の女性性器組織移行性を検討する目的で、本剤投与の同意を得た単純子宮全摘術施行症例5例に、術後感染予防として本剤300mg(力価)を術前に60分間点滴静注し、摘出した性器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣)の一部を採取すると同時に、肘静脈血および子宮動脈血を併せて採取し、各検体中の濃度を測定した。なお測定時間は子宮動脈結紮時間とした。検体は採取後生食で洗ったのち、2ml の安定化剤〔50%(v/v) ethyleneglycol: 1M 3-(N-morphorino) propane sulfonate (pH7.0)=1:1(v/v)] を加え、ドライアイ

スーアセトンにて急冷し、測定までの間、 -80°C にて凍結保存した。また同時に肘静脈血および子宮動脈血をも採取し、遠心(3000rpm, 5分, 4°C)にて血漿に分離後、等量の安定化剤を加え、同様に急冷後 -80°C にて保存した。各組織は最終的には組織重量の4倍量の安定化剤を加え、ポリトロン®を用いてホモジナイズし、3000rpmで10分間遠心分離(4°C)した後、その遠心上清を検体として測定に供した。測定については *Staphylococcus aureus* IFO14607 を検定菌とするペーパーディスク法による bioassay にて測定した。測定限界は、0.1 $\mu\text{g/ml}$ ($\mu\text{g/g}$)であった。また血液は0.05M MOPS緩衝液〔3-(N-morphorino)propane sulfonate〕(pH7.0)で希釈し、同じく bioassay にて測定した。

2. 臨床的検討

産婦人科領域感染症に対する本剤の有用性を検討する為、平成3年10月から平成4年5月までの間に江東病院産婦人科に入院中の患者で、治験参加の同意が得られた5例を対象に BIPM の投与を行った。

症例の内訳は、子宮内膜炎2例、卵管炎2例および感染流産1例の計5例であった。年齢は18歳から42歳であり本剤の投与は1回150~300mg(力価)、1日2回、4~8日間点滴静注(60分間)であった。臨床効果の判定は原則としてすでに報告されている岡田等の方法に順じ、自他覚所見の推移により以下の基準で著効、有効、無効の3段階で行った⁴⁾。

* 〒136 東京都江東区大島6-8-5

- ①著効: 主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。
- ②有効: 主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。
- ③無効: 主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合。
- 細菌検査は子宮内容物、膿汁、ダグラス窩穿刺液等の内、適切な部位からの材料に対して行った。効果は検

Table 1 Concentration of biapenem in serum and genital tissue after d.i.v. injection of 300mg (30min)

Case No.	Time after d.i.v. (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)					
		Peripheral vein	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	62	4.46	4.42	2.11	2.19	2.14	3.52	1.93	0.82
2	62	3.04	3.02	1.75	1.00	1.43	1.85	0.20	0.63
3	100	3.66	2.84	1.25	0.77	1.28	1.80	0.96	1.23
4	137	1.62	1.58	0.47	0.32	0.24	0.42	0.47	N.D.
5	177	2.08	1.58	0.71	N.D.	0.62	0.97	0.71	0.54

N.D.: not determined

Table 2 Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Dose			Organism (Material)	Clinical response			Effect		Side effects	
				Daily (mg \times times)	Days	Total (g)		WBC (/mm ³)	CRP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	BT ($^{\circ}\text{C}$)	Clinical	Bacteriological		
1	42	Infected abortion	Moderate	300 \times 2	8	4.2	B	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. (uterus)	27320	23.8	39.6	Good	Exchanged	(—)
							A	<i>Corynebacterium</i> sp. (uterus)	9550	4.9	36.4			
2	18	Endometritis	Mild	150 \times 2	5	1.5	B	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> <i>P. prevotii</i> (uterus)	5440	—	37.1	Good	Partially Eradicated	(—)
							A	<i>E. faecium</i> (uterus)	6150	—	37.3			
3	21	Endometritis	Moderate	300 \times 2	5	3.0	B	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. (uterus)	11480	6+	38.1	Good	Eradicated	(—)
							A	N.D. (uterus)	4710	2+	36.3			
4	29	Salpingitis	Moderate	300 \times 2	5	3.0	B	<i>E. faecium</i> (uterus)	24070	6+	37.4	Good	Eradicated	(—)
							A	N.D. (uterus)	6440	2+	36.6			
5	20	Salpingitis	Mild	300 \times 2	4	2.4	B	N.D. (uterus)	7930	2+	36.9	Good	Unknown	(—)
							A	N.D. (uterus)	5470	1+	36.4			

B: before A: after N.D.: not detected

査された起炎菌の消長から消失、減少又は部分消失、菌交代、不変で判定した。副作用については詳細に観察し、臨床検査値異常については、追跡検査を行い消失もしくは軽快するまで確認することとした。

II. 結 果

1. 基礎的検討

女性性器組織移行性の成績を Table 1 に示した。本剤 300mg(力価)投与後より検体採取までの時間は1時間2分から2時間57分までであった。

血漿中濃度のピーク値は1時間2分で、肘静脈 4.46 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈 4.42 $\mu\text{g/ml}$ で殆ど同程度のピーク値を示し、濃度推移についても同様の推移を示した。一方、女性性器組織中には、1.23~3.52 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られ、1時間2分(n=2)でピークを示し、卵巣で 0.2~1.93 $\mu\text{g/g}$ 、卵管で 1.23 $\mu\text{g/g}$ (1時間40分)、子宮内膜で 1.00~2.19 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層で 1.75~2.11 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部で 1.43~2.14 $\mu\text{g/g}$ 、そして子宮腔部で 1.85~3.52 $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。以後漸減し、2時間57分においても 0.54~0.97 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。

2. 臨床的検討

実施した5例の臨床成績を Table 2 に示した。平均年齢は26.0歳であり、検討した各種疾患は中等症と診断されたものが3例、軽症が2例であった。いずれも入院患者であり本剤を1回150~300mg(力価)、1日2回60分点滴静注にて投与し、有効性および有用性を検討した。卵管炎の1例では検体の採取が出来なかったが、他の感染流産、子宮内膜炎および卵管炎の症例からは子宮内容物を採取し、起炎菌の検索を行った。その結果、表に示した如く *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* sp., *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus prevotii* および *Peptostreptococcus* sp. が検出された。この内、感染流産の1例において *P. asaccharolyticus* および *Peptostreptococcus* sp. が投与後に *Corynebacterium* sp. に菌交代を、子宮内膜炎において *S. epidermidis*, *E. faecium* および *P. prevotii* による混合感染を起こしていたが、投与後も *E. faecium* が除菌できず部分消失となった1例を、そして細菌検索を実施したが分離菌が認められなかった卵管炎の1例を除く2症例は投与後菌は消失した。一方、臨床効果は全例有効であった。

III. 考 察

新しい carbapenem 系抗生物質、BIPM は既存の carbapenem 系抗生物質と同様、その広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有する。特に、緑膿菌に対する抗菌力は既存の carbapenem 系抗生物質の中では最も優れている。また、既存品のチエナム®がヒト腎 dehydropeptidase-I (DHP-I) に対して不安定であった為、DHP-I 阻害剤

シラスタチンの併用が必要であったり⁵⁾、カルベニン®が腎毒性が強いために腎毒性低減剤を配合剤として添加する必要性がある等⁶⁾、幾つかの欠点を有していたが、本剤は DHP-I に極めて安定である為、単剤にて使用が可能となった。また、これまでの報告で比較する限り、副作用および臨床検査値の異常値の発現頻度も既存品より低い傾向が見られる。

今回の我々の成績は、有効性および安全性を検討すると同時に、女性性器組織への移行性についても検討する為、全国組織で実施された臨床第II相試験の一環として検討されたものである。本剤の吸排は300mg(力価)単回(60分点滴)投与した際の血中濃度は、点滴終了後 17.1 \pm 2.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 6.0 \pm 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.8 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となり尿中回収率も12時間で 63.4 \pm 4.5% と報告されている⁷⁾。我々の行った女性性器組織への移行性の検討(投与終了後1時間2分から2時間57分の検討症例5例)では、症例による若干のばらつきが見られるが、子宮内組織(筋層、内膜、頸部)、卵管、卵巣の各組織への移行性は良好で、投与終了後約1時間目で平均 2.1 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。一方、肘静脈血および子宮動脈血中の濃度は投与終了後約1時間目で各々 3.75 および 3.72 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。これらの濃度は、各種の婦人科領域感染症から分離された菌の MIC を十分にカバーできる成績と思われる、本剤の臨床上の有用性が示唆された。

臨床成績では、今回婦人科感染症に本剤を使用した症例は、感染流産1例、子宮内膜炎2例、卵管炎2例の計5例であり、150~300mg 1日2回、4~8日間の60分点滴静注で全例有効であった。

分離菌は嫌気性菌を含め全てグラム陽性菌が検出され、細菌学的効果は消失2例、部分消失1例、菌交代1例、不明1例であった。

以上の成績から、BIPMは1回150~300mg、1日2回投与にて産婦人科領域感染症に対し十分に臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Toshiro 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
- 2) 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 Agents Chemother* 36(2): 481~483, 1992

- 3) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* 9: 625~629, 1990
- 4) 岡田弘二, 他: 産婦人科領域感染症に対する新しい経口セフェム剤 ME1207の臨床的検討。産婦人科の世界 45(2): 149~166, 1993
- 5) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R and Kalem M: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase. *I Antimicrob Agents Chemother* 22: 62~70, 1982
- 6) 上野一恵, 島田 馨: 第38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) CS-976, 岐阜, 1990
- 7) 守殿貞夫, 原 耕平: 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

Pharmacokinetic and clinical study of biapenem in obstetric and Gynecology

Seiji Matsuda, Saburo Ando, Kinki Oh and Chizuko Kawamata

Department of Obstetric and Gynecology, Kohto Hospital

6-8-5, Ohjima, Kohtoh-ku, Tokyo 136, Japan

Biapenem(BIPM), a newly developed carbapenem antibiotic, was evaluated for its tissue penetration into female genital organs and its clinical usefulness, with the following results.

The intravenously administered BIPM, a single drip infusion (60minutes) of 300mg, showed the fast and good penetration to the tissues (endometrium, myometrium, cervical canal, vaginal portion of the cervix, uterine tube and ovaries): the peak concentration in the cubital vein and uterine artery were 4.46 and 4.42 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Maximum concentrations in genital tissues were 1.23~3.52 $\mu\text{g/g}$.

BIPM was administered to 5 patients, 1 with infected abortion, 2 with endometritis and 2 with salpingitis at doses of 150~300mg twice a day for 4 to 8 days. The clinical response was good in all cases. 2 and 1 of the 5 patients in whom the bacteriological effects were evaluated showed bacterial elimination, partially elimination, respectively. In other 2 patients, one patient was superinfection and the other patient was unknown bacteriologically. There were no specific side effects or abnormal values of clinical laboratory tests.