

Biapenem の産婦人科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

植村次雄・橋本 栄・仲沢経夫・池田万里郎・白須和裕・多賀理吉・水口弘司
横浜市立大学医学部産婦人科学教室*

楊橋岳人・飛鳥井邦雄・片桐信之
横浜南共済病院 産婦人科

石川雅彦・毛利 順・鈴木直行
済生会横浜市南部病院 産婦人科

長田久文・根岸達郎
横浜市立市民病院 産婦人科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について産婦人科領域における有用性を検討するため、女性性器組織および骨盤死腔液への移行性と、婦人科領域感染症への臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討として、BIPM 0.3g 点滴静注後の血漿中濃度、女性性器組織内濃度及び骨盤死腔液中濃度を測定した。点滴終了後 35～45 分の肘静脈および子宮動脈血漿中濃度は、12.2～15.8 $\mu\text{g/ml}$ 、13.5～15.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、女性性器組織内濃度は、3.9～5.3 $\mu\text{g/g}$ であった ($n=4$)。骨盤死腔液中濃度は、本剤投与終了 30 分後に最高値 8.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後には、0.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した ($n=1$)。

2. 婦人科領域感染症 11 例(卵管炎 3 例、卵管溜膿腫 2 例、骨盤腹膜炎 5 例、バルトリン腺膿瘍 1 例)に、本剤 1 日 0.6～1.2g を 2～3 回に分けて 4～12 日間点滴静注した結果、その臨床効果は有効 9 例、判定不能 2 例(感染症状不明確)であった。

細菌学的効果を判定し得た 2 例の起炎菌は *Eikenella corrodens*、*Clostridium* sp. と *Fusobacterium* sp. (複数菌感染)であり、本剤投与によりそれぞれ菌交代、消失した。

BIPM 投与により、随伴症状として 1 例に軽度一過性の口唇のしびれと嘔気が認められた。臨床検査値異常は 1 例に GOT、GPT、 γ -GTP の一過性上昇を認めたのみであった。

以上の成績から、BIPM は産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words: Biapenem, 産婦人科, 組織移行, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は、 β -ラクタム母核の 4 位にメチル基を有し、3 位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を持つ新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。4 位にメチル基を配することにより腎のデヒドロペプチダーゼ-I に対する安定性¹⁾を、3 位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を配して緑膿菌に対する強い抗菌活性、化学的安定性、溶解性の向上と腎毒性、中枢作用の低減を図っている²⁾。これらの化学構造上の特徴を有する本剤は、グラム陽性・陰性菌、嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムと殺菌的な抗菌活性を示す優れた抗菌剤である³⁾。今回私共は、女性性器組織および骨盤死腔液中の薬

剤濃度測定を行い、さらに産婦人科領域感染症に対する臨床効果、安全性等を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

(1) 骨盤内性器組織内濃度の測定

子宮筋腫にて単純子宮全摘術を施行した症例のうち同意の得られた 4 例の患者を対象とした。全例とも肝機能、腎機能に異常は認めなかった。年齢は 34～47 歳(平均 43 歳)、体重は 41～60kg(平均 51.2kg)であった。本剤 0.3g を、手術開始前に生理食塩液 100ml に溶解し、約 60 分かけて点滴静注した。投与終了後、両側子宮動脈血

を同時に結紮すると共に子宮動脈血及び肘静脈血を採血した。検体は、採血後直ちに冷却遠心分離(3000rpm, ×5 min)にて血漿を分離採取し安定化剤(5% エチレンジグリコール:1M MOPS=1:1)を等量添加後、混和しドライアイス-アセトンにて急速凍結して粉碎したドライアイス中に保管した。子宮摘出後の組織(卵管, 卵巣, 子宮内膜, 子宮筋層, 子宮頸部, 子宮腔部)は、手術中は水上に保存し、手術後は速やかに正常と思われる部分を約1.0~2.0gを採取し、生理食塩水で洗浄して血液を可及的に取り除き、等量の安定化剤(上記)を添加後、血漿と同様の処理をして速やかに測定機関へ送付した。

なお、測定機関での濃度測定方法は、微生物学的定量(ペーパーディスク法)にて実施した。

(2) 骨盤死腔液内濃度の測定

子宮頸癌にて広汎子宮全摘術を施行した症例のうち同意の得られた1例の患者を対象とした。年齢は70歳, 体重は41kgであった。手術終了後、本剤0.3gを生理食塩液100mlに溶解し、60分(輸液ポンプ使用)かけて点滴静注した。投与終了直後から経時的に、肘静脈血及び術中に腹膜外に設置したセーラムサンプドレーン®より骨盤死腔液を採取した。検体は採取後直ちに遠沈し、血漿または死腔液上清1mlを等量の安定化剤(上記)と混和してドライアイス-アセトンにて急速凍結し、粉

砕したドライアイス中に保管して、速やかに測定機関へ送付した。

2. 成績

(1) 骨盤内性器組織内濃度の測定

BIPM 0.3g 点滴静注後の女性性器組織内濃度測定結果をTable 1およびFig. 1, 2に示した。BIPM投与終了後35~180分後の肘静脈血漿中濃度は15.8 μ g/ml~1.6 μ g/mlであり、子宮動脈血漿中濃度も15.0 μ g/ml~1.6 μ g/mlで、肘静脈血漿中濃度と子宮動脈血漿中濃度は、ほぼ一致していた。各女性性器組織内平均濃度は、投与終了後35~45分で最も高く、子宮内膜3.9 μ g/g, 子宮筋層4.1 μ g/g, 子宮頸部4.5 μ g/g, 子宮腔部4.1 μ g/gであり、2~3時間後の各組織内平均濃度は、子宮内膜1.0 μ g/g, 子宮筋層0.5 μ g/g, 子宮頸部0.8 μ g/g, 子宮腔部0.8 μ g/gであり、本剤の有効濃度を保っていた。

(2) 骨盤死腔液内濃度の測定

肘静脈血漿中濃度および骨盤死腔液中濃度測定結果をTable 2およびFig. 3に示した。肘静脈血漿中濃度は、投与終了時10.4 μ g/mlの最高値を示し、以後減少した。

骨盤死腔液中濃度は、投与終了30分に8.2 μ g/mlの最高値を示し、以後減少したが、投与後6時間後の骨盤死腔液中濃度でも0.5 μ g/mlであり本剤の有効濃度を保っていた。

Table 1. Plasma and tissue concentrations of biapenem after intravenous administration of 0.3g dose

| Case No. | Age (y) | Time h:min | Plasma(μ g/ml) | | Tissue (μ g/g) | | | | | |
|----------|---------|-------------|---------------------|----------------|---------------------|-------|--------------|------------------|------------|-------------|
| | | | Elbow vein | Uterine artery | Oviduct | Ovary | Cervix uteri | Portio vaginalis | Myometrium | Endometrium |
| 1 | 34 | 0:35 | 15.8 | 15.0 | | | | | | |
| | | 0:35 | | | — | — | 4.4 | 4.3 | 4.3 | 3.9 |
| 2 | 46 | 0:45 | 12.2 | 13.5 | | | | | | |
| | | 0:45 | | | 5.3 | — | 4.6 | 3.8 | 3.8 | 3.8 |
| Mean | 40 | 0:35 ~ 0:45 | 14.0 | 14.3 | | | | | | |
| | | | | | — | — | 4.5 | 4.1 | 4.1 | 3.9 |
| 3 | 47 | 2:00 | 2.6 | 3.2 | | | | | | |
| | | 2:00 | | | 1.0 | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 0.7 | 1.7 |
| 4 | 43 | 2:40 | 1.6 | 1.6 | | | | | | |
| | | 3:00 | | | — | ND | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.2 |
| Mean | 45 | 2:00 ~ 3:00 | 2.1 | 2.4 | | | | | | |
| | | | | | — | — | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 1.0 |

ND: not detected

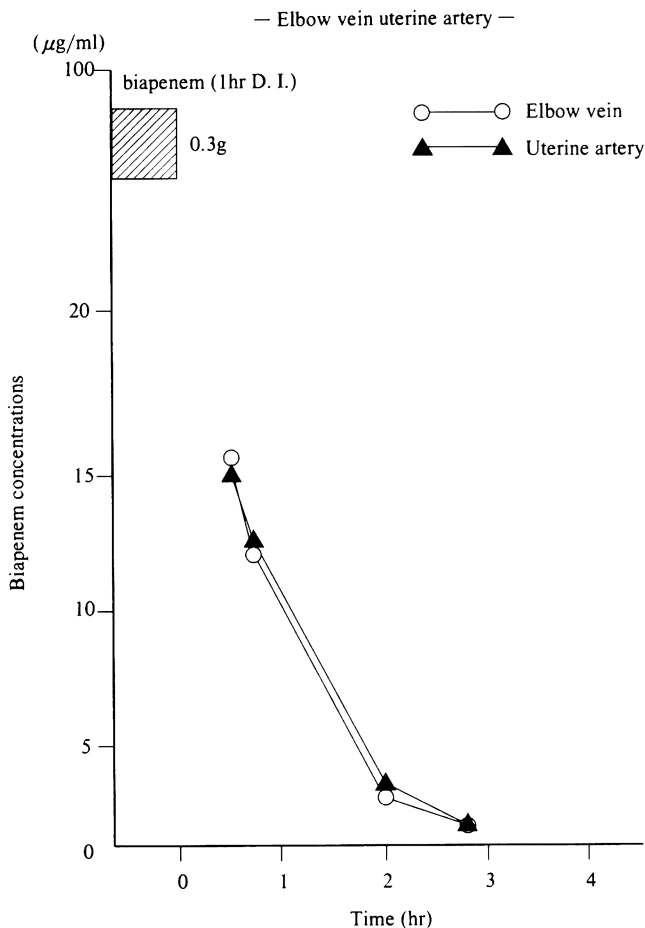


Fig. 1 Biapenem Plasma concentrations

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成4年7月～平成5年9月までの間に当科受診し、産婦人科感染症と診断され同意の得られた11例の患者を対象とした。

症例の内訳は、卵管炎3例、卵管溜膿腫2例、骨盤腹膜炎5例、バルトリン腺膿瘍1例であり、年齢は19～47歳(平均36.2歳)、体重は47.0～67.0kg(平均53.2kg)であった。BIPMは、原則として1回0.3～0.6gを1日2～3回、生理食塩液に溶解し、約30～60分かけて点滴静脈内投与した。

臨床効果は、自・他覚所見、発熱、WBC、CRP等の推移により、著効、有効、無効、判定不能の4段階で判定した。

細菌学的効果は、検出菌の消長を観察し、消失、減少又は部分消失、存続、菌交代、不明に分けて判定し

た。

本剤投与中に、本剤に起因すると思われる副作用、臨床検査値異常が観察された症例については、本剤との関連の有無について検討を加えた。

2. 成績

感染症の疑いにて投与した骨盤腹膜炎2例は、判定委員会で感染症状不明確と判定されたので、対象除外症例とし安全性のみ採用した。その他の臨床症例成績一覧表および投与前後の臨床検査値をTable 3, 4に示した。

臨床効果を検討した結果、卵管炎3例、卵管溜膿腫2例、骨盤腹膜炎3例、バルトリン腺膿瘍1例の計9例全例とも有効であった。

症例1. 卵管炎

平成4年6月17日右下腹部痛にて受診、右付属器炎(卵管炎)と診断、6月17日～6月26日入院、軽快したので退院した。7月25日発熱にて再受診、外来にて8月

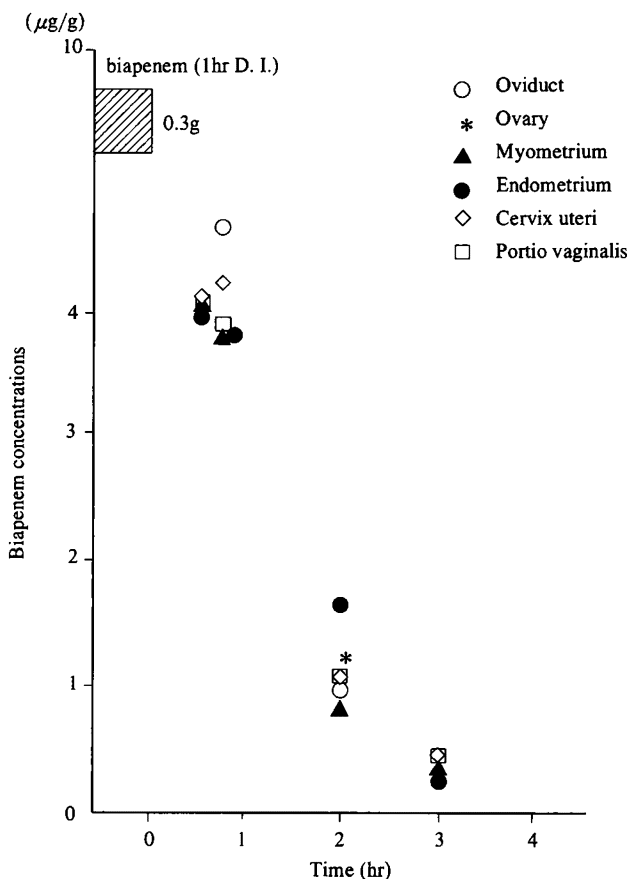


Fig. 2 Biapenem tissue concentrations

1日までCTR Xを継続投与したが解熱せず8月8日入院となった。来院時、体温38.3℃、下腹部痛、腹部の圧痛が強度で、WBC 15900/mm³、CRP 1.9 mg/dl、ESR 56mm/hであった。BIPMを8月9日より1回0.3g 1日2回使用開始した。3日目には、下腹部痛、腹部の圧痛が消失し、12日目には、CRP 1.1mg/dlおよびESR 58mm/hは、さほど変化しなかったが、体温は37.2℃、WBCは10700/mm³と減少し、下腹部痛、腹部の圧痛が改善したので有効と判定した。

症例2. 卵管炎

平成4年11月30日より下腹部痛あり。12月1日外科受診、吐気、下腹痛強くトイレで倒れる。外科より婦人科に紹介され、受診時には、体温38.4℃、WBC 12600/mm³、CRP 18.3 mg/dl、下腹部痛、腹部の圧痛およびダグラス窩圧痛がいずれも強度で子宮付属器炎(卵管炎)と診断し、即時入院、加療とした。12月1日よりBIPMを1回0.3g 1日3回使用開始した。3日目に体

温は、36.8℃、WBC 4600/mm³、CRP 6.7mg/dlと改善したので、投与回数を3回から2回に変更し、更に2日間使用した結果、体温36.3℃、WBC 3900/mm³、CRP 1.2mg/dlと改善したので有効と判断した。

症例3. 卵管炎

平成5年1月12日下腹部痛で来院、内診時の圧痛、下腹部痛、腹部の圧痛、ダグラス窩圧痛が認められ、CT所見では腫瘤が認められず経過観察していた。6月16日来院時熱発37℃以上および上記の疼痛が出現したので入院加療とした。6月17日よりBIPMを1回0.3g 1日2回使用開始した。翌日には体温も平熱に下がり、3日目に下腹部痛および腹部の圧痛が消失し、7日目には内診による圧痛およびダグラス窩圧痛が消失したので有効と判定した。

症例4. 卵管溜膿腫

平成5年2月20日右下腹部痛出現したため来院受診、鎮痛剤投与するも効果無く入院となる。下腹部痛、腹

Table 2. Plasma and exudate* concentrations of biapenem after intravenous administration of 0.3g dose

| Case No. | Age (y) | Plasma and exudate concentrations ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | |
|----------|---------|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Time (hr) | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 6.0 |
| 1 | 70 | Plasma | 10.4 | 7.4 | 4.7 | 2.2 | 0.6 | 0.2 |
| | | Exudate* | 2.1 | 8.2 | 7.7 | 4.8 | 1.8 | 0.5 |

* Pelvic dead space

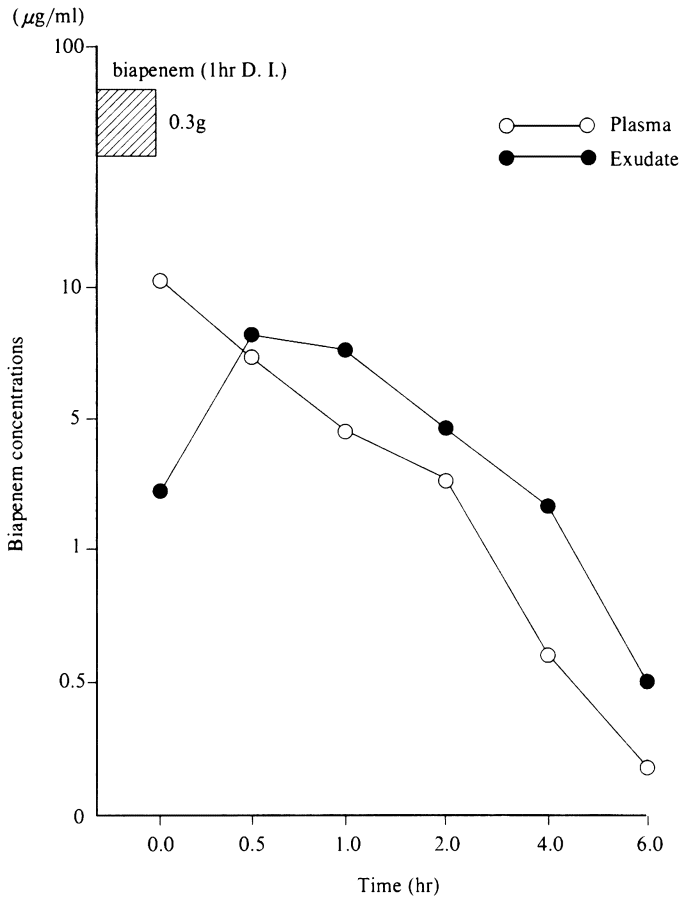


Fig. 3 Concentrations of biapenem in elbow vein and exudate

部の圧痛、ダグラス窩圧痛が強度であり、CT、超音波で腫瘍が認められ卵管溜膿腫と診断、抗生物質 CDZM を1日2g 4日間投与するも効果無く、BIPMに切り替える。BIPM 使用開始前の所見は、体温 38.8°C 、WBC $9600/\text{mm}^3$ 、CRP 14.9mg/dl 、ESR 97mm/h 、持続的下腹部痛を認め、腹部からの圧痛、内診による圧痛、ダグラ

ス窩圧痛いずれも強度であった。従って BIPM を1回0.3g 1日3回使用開始した。翌日から体温は、 $37\sim 38^{\circ}\text{C}$ 前後の解熱傾向を示したが、6日目の臨床検査値で、GOT、GPT、 γ -GTPの上昇(投与前値2~3倍)が認められたので投与を中止した。使用期間中の臨床効果は、体温の解熱傾向およびCRPの改善から判断し有効とした。な

Table 3. Clinical results of biapenem treatment

| Case No. | Age (y) | Diagnosis (Underlying disease or Complication) | Biapenem | | | Drug before treatment | Isolated organism | | Effect | | Adverse reaction or abnormal laboratory findings |
|----------|---------|--|----------------------|-----------------|-----------|-----------------------|--|-------|-----------------|------------------------------|--|
| | | | daily dose (g×times) | Duration (days) | Total (g) | | Before | After | Clinical | Bacteriological | |
| 1 | 47 | Salpingitis | 0.3×2 0.6×2 | 10 2 | 8.4 | CTRX | not done | Good | Un- known | None | |
| 2 | 35 | Salpingitis | 0.3×3 0.3×2 | 4 2 | 4.8 | None | not done | Good | Un- known | None | |
| 3 | 40 | Salpingitis | 0.3×2 | 8 | 4.8 | None | not done | Good | Un- known | None | |
| 4 | 37 | Pyosalpinx (Endometriosis) | 0.3×3 | 7 | 6.3 | CDZM | (-) N. F. | Good | Un- known | GOT, GPT, γ-GTP↑ | |
| 5 | 34 | Pyosalpinx (Bronchial asthma) | 0.3×2 0.3×3 | 4 4 | 6.0 | None | <i>E. corrodens</i> <i>K. pneumoniae</i> | Good | Re- placed | None | |
| 6 | 19 | Pelvic Peritonitis (Ovarium cystoma) | 0.3×2 | 5 | 3.0 | None | (-) NT | Good | Un- known | None | |
| 7 | 45 | Pelvic peritonitis | 0.3×2 | 5 | 3.0 | None | (-) (-) | Good | Un- known | None | |
| 8 | 37 | Pelvic Peritonitis | 0.3×2 | 4 | 2.4 | None | (-) N. F. | Good | Un- known | Lip numbness. Vomiting | |
| 9 | 37 | Bartholin's abscess | 0.3×1 0.3×2 | 1 4 | 2.7 | None | <i>Clostridium</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. NT | Good | Era- dicated | None | |
| 10 | 24 | Pelvic Peritonitis | 0.3×2 | 5 | 3.0 | CPDX- PR | <i>Lactobacillus</i> sp. NT | - | - | None | |
| 11 | 43 | Pelvic Peritonitis | 0.3×2 | 7 | 4.2 | None | NT | - | - | None | |

(-): not detected NT: not tested

お、GOT, GPT, γ-GTPは、投与終了後数日以内に正常化した。

症例 5. 卵管溜膿腫

平成 5 年 3 月 20 日頃、右下腹部痛出現 4 月 1 日より 39℃以上の発熱、4 月 3 日当科初診直ちに入院、右付属器摘出手術を施行した。

初診時の所見は、体温 39℃、WBC 17300/mm³、CRP 34.2 mg/dl、子宮口よりの分泌物性状は、膿状で、持続的下腹部痛、腹部の圧痛、内診による圧痛およびダグラス窩圧痛は強度であった。4 月 3 日より BIPM を 1 回 0.3g 1 日 2 回使用開始した。翌日に体温が 39.3℃に上昇する

も 3 日目には 36.8℃に解熱したが、WBC 12900/mm³、CRP 40.4 mg/dl および疼痛が十分に改善されないで、4 日目より 1 日 3 回投与に切り替え、3 回目投与終了時には、子宮分泌物性状は、正常化し下腹部痛も消失した。7 日目には、体温 36.3℃、下腹部痛、腹部の圧痛等は全く消失し、投与終了後 3 日目の体温 36.2℃、CRP は 5.4 mg/dl、起炎菌 *E. corrodens* の消失が認められ本症例は有効と判定した。

症例 6. 骨盤腹膜炎

平成 4 年 8 月 21 日下腹部痛にて救急入院、ダグラス穿刺にて褐色腹水 10ml 採取、チョコレート膿腫破裂と診

Table 4. Laboratory findings before and after biapenem treatment in women with gynecological infections disease

| Case no. | | Body temp (°C) | WBC (mm ³) (×10 ⁴ /mm ³) | RBC (mm ³) | CRP (mg/dl) | ESR (mm/h) | S-GOT (U/l) | S-GPT (U/l) | Al-P (IU)/(KA) | γ-GTP (U/l) | BUN (mg/dl) | S. creatinine (mg/dl) | U Protein |
|----------|---|----------------|---|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|-----------------------|-----------|
| 1 | B | 38.3 | 15900 | 399 | 1.9 | 56 | 12 | 8 | 7.8 | 63 | 10.3 | 0.8 | — |
| | A | 37.2 | 11600 | 409 | 0.6 | 51 | 17 | 13 | 7.3 | 63 | 10.0 | 0.7 | — |
| 2 | B | 38.4 | 12600 | 381 | 18.3 | 7 | 12 | 14 | 130 | 20 | 11.0 | 0.8 | + |
| | A | 36.5 | 3900 | 377 | 1.2 | NT | 16 | 16 | 133 | 26 | 12.0 | 0.8 | — |
| 3 | B | 37.4 | 5600 | 416 | 0.3 | 9 | 17 | 13 | 12.2 | 20 | 13.9 | 0.9 | — |
| | A | 36.3 | 5200 | 391 | — | 3 | 25 | 23 | 12.0 | 14 | 9.9 | 0.7 | — |
| 4 | B | 38.8 | 9600 | 418 | 14.9 | 97 | 19 | 31 | 1.7 | 16 | 12.3 | 0.8 | — |
| | A | 37.6 | 10200 | 370 | 12.3 | 112 | 49 | 81 | 1.5 | 51 | 9.4 | 0.8 | — |
| 5 | B | 39.0 | 17300 | 364 | 34.2 | NT | 23 | NT | NT | NT | 6.0 | 0.9 | + |
| | A | 36.2 | 12800 | 312 | 5.2 | 59 | 23 | 21 | NT | NT | 4.0 | 0.8 | — |
| 6 | B | 36.7 | 8100 | 451 | 4.5 | 17 | 10 | 5 | 83 | 9 | 9.6 | 0.6 | — |
| | A | 36.3 | 4800 | 469 | 0.3 | 9 | 11 | 9 | 85 | 11 | 10.7 | 0.7 | — |
| 7 | B | 37.5 | 13500 | 381 | 0.2 | 22 | 12 | 5 | 73 | 13 | 6.0 | 0.5 | — |
| | A | 36.6 | 8900 | 415 | 0.2 | 18 | 16 | 9 | 90 | 16 | 11.6 | 0.6 | — |
| 8 | B | 37.9 | 9300 | 402 | — | 20 | 16 | 12 | 119 | 6 | 12.2 | 0.4 | + |
| | A | 36.3 | 5100 | 398 | 0.1 | 16 | 15 | 9 | 109 | 5 | 11.3 | 0.5 | — |
| 9 | B | 36.9 | 8700 | 404 | NT | NT | 33 | 26 | 111 | 18 | 10.1 | 0.7 | — |
| | A | 36.4 | 3800 | 355 | NT | NT | 28 | 23 | 104 | 15 | 8.9 | 0.6 | — |
| 10 | B | 37.1 | 6000 | 451 | — | NT | 19 | 10 | NT | NT | 14.0 | 0.6 | — |
| | A | 36.9 | 7800 | 477 | — | 8 | 16 | 11 | 151 | 7 | 13.0 | 0.6 | NT |
| 11 | B | 36.0 | 7200 | 433 | 4.4 | 25 | 13 | 9 | 6.1 | 13 | 14.0 | 0.7 | — |
| | A | 35.8 | 5800 | 431 | 0.2 | 17 | 16 | 10 | 5.3 | 15 | 9.4 | 0.7 | — |

B: before treatment A: after treatment NT: not tested

断。体温 36.7℃、WBC 8100/mm³、CRP 4.5 mg/dl、ESR 17mm/h、下腹部痛、腹部の圧痛、内診による圧痛およびダグラス窩圧痛いずれも強度であった 8月 22 日より BIPM を 1回 0.3g 1日 2回使用開始した。4日目で体温 36.3℃、WBC 4800/mm³、CRP 0.3 mg/dl、ESR 9mm/h、下腹部痛、腹部の圧痛は、殆ど消失、内診による圧痛およびダグラス窩圧痛は軽度に認めた。WBC、CRP、ESR、下腹部痛および腹部の圧痛等の改善により有効とした。

症例 7. 骨盤腹膜炎

平成 5年 1月 24 日下腹部痛にて救急センター救急外来に運ばれ、25日産婦人科受診ダグラス穿刺にて漿液性透明液 10 ml採取、緊急入院となる。体温 37.5℃、WBC 13500/mm³、CRP 0.2 mg/dl、ESR 22 mm/h、下腹部痛、腹部の圧痛、内診による圧痛およびダグラス窩圧痛等は、いずれも強度であった 1月 26 日より BIPM を 1回 0.3g 1日 2回使用開始した。4日目で体温 36.6℃、WBC 8900/mm³、CRP 0.2 mg/dl、ESR 18 mm/h、下腹部痛、腹部の圧痛およびダグラス窩圧痛は消失、内診による圧痛は僅かに残存したが、WBC、下腹部痛およびダグラ

ス窩圧痛、発熱等の改善により有効とした。

症例 8. 骨盤腹膜炎

平成 5年 5月 12 日下腹部痛にて夜間救急入院。受診時、ダグラス窩圧痛、両側付属器圧痛いずれも強度でダグラス穿刺にて漿液性液 7ml採取。体温 37.9℃、WBC 9300/mm³、CRP(—)、ESR 20 mm/hであった。5月 12 日より BIPM を 1回 0.3g 1日 2回使用開始した。4日目で体温 36.3℃、WBC 5100/mm³、CRP 0.1 mg/dl、ESR 16 mm/h、下腹部痛、腹部の圧痛および内診による圧痛は消失、ダグラス窩圧痛は僅かに残存したが有効と判定した。副作用として投与 4日目、夕方点滴終了直後に一過性の口唇のしびれと嘔気が認められたが、対症療法の必要はなかった。

症例 9. バルトリン腺膿瘍

バルトリン腺膿瘍で外来受診、穿刺、抗生剤を繰り返していたが、再発したので手術適応となる。発赤、腫脹および疼痛は強度、大きさはピンポン大で 3 cm 以上、膿汁貯留が認められたので BIPM 投与前穿刺を施行した。バルトリン腺膿瘍の手術は、9月 9日に施行し、

BIPM を1回 0.3g 1日 2回使用開始した。4日目で発赤、腫張、疼痛および膿汁は改善され、起炎菌 *Clostridium* sp. および *Fusobacterium* sp. は消失したので有効と判定した。

以上9症例の細菌学的効果は、6例に分離菌の検出を施行したが、2例に起炎菌が検出された他は、N.F. 2例、採取不能1例、発育しなかった1例、であった。起炎菌 *E. corrodens* は、投与終了後 *K. pneumoniae* に菌交代、*Clostridium* sp. と *Fusobacterium* sp. は、投与終了後に採取不能のため消失と判定した。

III. 副作用

本剤投与によると考えられる随伴症状と、臨床検査値の異常変動が、各々1例観察された。随伴症状は、症例8. で述べた様に、本剤使用開始3日目の夕方の投与終了直後に軽度の口唇のしびれと軽度の嘔気が観察されたので、以後投与を中止した。症状は、対症療法を必要とせず翌日には完全に消失した。臨床検査値の異常変動は、症例4. で述べた様に、本剤使用開始4日目と6日目の GOT(19 → 49, 49), GPT(31 → 78, 81), γ -GTP(16 → 51, 51) が投与前値の2~3倍値に上昇したので本剤と多分関係ありと考え、以後投与を中止した。強ミノC連日投与により、数日後正常に復した。

IV. 考察

産婦人科領域感染症の起炎菌は、嫌気性菌の占める割合が高く、また好気性菌と嫌気性菌との混合感染も多いことが認められている⁴⁾。BIPMは、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムと殺菌的な抗菌活性を有している。

そこで私共は、本剤の女性性器組織および骨盤死腔液への移行と、産婦人科領域感染症への臨床効果の検討を行った。

今回測定した血漿、女性性器内および骨盤死腔液中のBIPM最高濃度は、15.8 $\mu\text{g/ml}$, 5.3 $\mu\text{g/g}$, 8.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力を考えるとかなり良好な効果が期待

できると思われる。

臨床効果では、判定委員会で感染症状不明確と判定された2例を除く9例は、全て有効であった。

細菌学的には、6例に3株の菌が分離されて、2株が消失、1株が菌交代した。

本剤によると推定される随伴症状は、1例に一過性の軽度の口唇のしびれと嘔気が観察されたが、投与中止により、翌日には完全に消失した。臨床検査値異常では、1例に GOT, GPT, γ -GTP の一過性上昇を認め、投与中止後、強ミノC投与により、数日後正常に復した。

以上の成績から、感染病巣(子宮、子宮付属器)への移行性が良好であり、産婦人科領域感染症に対して本剤は有用であると考えられる。

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 Agents Chemother* 36: 481~483, 1992
- 2) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N : Low Neuro toxicity of LJC 10,627, a Novel 1β -Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acid, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 199~202, 1993
- 3) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T : In vitro Activity of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic with High Stability to Dehydropeptidase - I *Antimicrob Agents Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 4) 岡田弘二, 保田仁介: 日本医師会雑誌臨時増刊 (Vol. 110 No 11) 感染症の現況と対策: 137~140, 1993

Pharmacokinetic and clinical studies of biapenem in the field of obstetrics and gynecology

Tsuguo Uemura, Sakae Hashimoto, Tsuneo Nakazawa, Mario Ikeda,
Kazuhiro Sirasu, Michiyoshi Taga and Hiroshi Minaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University, School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Takendo Yanagihashi, Kunio Asukai and Nobuyuki Katagiri
Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama-Minamikyosai Hospital

Masahiko Ishikawa, Jun Mouri and Naoyuki Suzuki
Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai-Yokohama Nanbu Hospital

Hisafumi Osada and Tatsuro Negishi
Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

The pharmacokinetic and clinical studies of biapenem(BIPM), a new 4-methyl carbapenem antibiotic possessing a stability for human renal dehydropeptidase-I were carried out.

1. The concentration of BIPM was examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 0.3 g dose. The peak serum concentrations in the cubital vein and uterine artery were 15.8 and 15.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively, while the genital tissue concentration was 5.3 $\mu\text{g/g}$. The peak level of retroperitoneal fluid was 8.2 $\mu\text{g/ml}$.

2. BIPM was administered to 11 patients. Clinical response was good in 9 cases and unknown in 2 cases. Principal causative organisms were *Eikenella corrodens*, *Clostridium* sp. and *Fusobacterium* sp. and the bacteriological response was evaluated as eradicated in 2 strain and as replaced 1 strain. In one patient, the side effects of lip numbness and vomiting and the elevation of GOT, GPT, γ -GTP value in laboratory findings were observed.