

産婦人科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

伊藤邦彦・三嶋廣繁・和泉孝治・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

山田新尚
県立岐阜病院産婦人科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について、産婦人科領域に対する基礎的検討および臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

BIPM 300mg 60分点滴静注時の肘静脈血漿中、子宮動脈血漿中および婦人性器内濃度を測定した。婦人性器内濃度は点滴終了2時間56分後の症例で0.6 $\mu\text{g/g}$ 以上を示していた。

臨床効果については6例検討した。子宮旁結合織炎3例、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎、卵管溜膿腫各1例に使用し、著効1例、有効4例、無効1例であった。

副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

Key words: Biapenem, 組織移行, 臨床成績

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質であり、カルバペネム骨格の4位にメチル基、3位にピラゾロトリアゾリウム基が導入されている。本剤は β -ラクタマーゼに対して極めて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌力¹⁾を有し、その作用は殺菌的であることが報告されている。また、本剤は既存のカルバペネム系抗生物質と異なりデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)阻害剤を必要とせず、単剤で使用可能である²⁾。

また、ヒトに本剤300mgおよび600mgを60分点滴静注することにより用量相関性のある血漿中濃度を示し最高血漿中濃度は17.3 $\mu\text{g/ml}$ および32.4 $\mu\text{g/ml}$ である。血中半減期はいずれも約1時間で、累積尿中排泄率は投与後12時間でいずれも約60%である³⁾。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討および臨床的検討を行い、以下の成績を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象

1992年12月から1993年9月までに県立岐阜病院産婦人科で、単純子宮全摘出術を施行した7例(子宮筋腫6例、卵巣腫瘍1例)で、いずれも患者の同意が得られた症例を対象とした。

2. 方法

術前は本剤300mgを60分で点滴静注し、本剤投与

終了時を0時間として術時、各症例ごとに子宮動脈結紮時に肘静脈および子宮動脈血を採取した。採取後直ちに遠心分離し、その血漿を凍結保存した。摘出した子宮および付属器からは子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各組織を約1gずつ採取し凍結保存した。

3. 濃度測定法

血漿中、各組織中の薬物濃度の測定は *Staphylococcus aureus* IFO 14607株を検定菌とするペーパーディスク法により行った。

4. 結果

検討症例7例のうち3例に対する各測定時間における肘静脈血漿中、子宮動脈血漿中および婦人性器の各組織中における薬物濃度をTable 1に示した。点滴終了1時間13分後の症例では肘静脈血漿中および子宮動脈血漿中濃度はそれぞれ4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、3.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、婦人性器の各組織中濃度は0.9~2.0 $\mu\text{g/g}$ であった。点滴終了2時間56分後の症例でも、それぞれ3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2.9 $\mu\text{g/ml}$ および0.6~0.9 $\mu\text{g/g}$ の成績であった。

なお残る4例のうち、点滴終了1時間05分後の1例で子宮内膜中の濃度が、さらに点滴終了1時間54分以降の3例で各組織中の濃度は検出限界以下の成績であった。

II. 臨床的検討

1. 対象

1992年10月から1993年6月までに、岐阜大学医学部附属病院産科婦人科および県立岐阜病院産婦人科に入

*〒500 岐阜市司町40

Table 1. Concentration of biapenem in plasma and genital tissues after intravenous drip injection of 300mg

Age (yrs.)	Body weight (kg)	Time after administration	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
			Cubital vein	Uterine artery	Portio vaginalis	Cervix uteri	Myometrium	Endometrium	Ovary	Oviduct
52	45.5	1h 13min	4.7	3.7	2.0	1.6	1.8	0.9	1.4	1.0
47	40	2h	2.3	1.5	1.1	0.6	0.6	0.8	0.6	0.6
48	50.5	2h 56min	3.2	2.9	0.6	0.8	0.9	0.7	0.7	0.6

院した患者のうち同意の得られた6名を対象とした。疾患の内訳は子宮旁結合織炎3例、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎、卵管溜膿腫各1例であり、年齢は24~70歳で平均48.8歳であった。

2. BIPM 投与方法

BIPM 投与方法は1回300mgを1日2回、5~11日間点滴静注した。

3. 臨床効果の判定

臨床症状、検査所見の推移から各主治医が以下に示す基準によって著効、有効、無効、判定不能の4段階で判定を行った。

著効：投与3日以内に主要自・他覚所見が極めて改善し、治癒に至ったもの。

有効：投与3日以内に主要自・他覚所見が改善傾向を示し、その後治癒に至ったもの。

無効：投与3日経過しても主要自・他覚所見が改善されないもの。

判定不能：臨床効果の判定ができない症例とした。また手術や切開、穿刺等の外科的処置を併用した場合は、著効と判定すべき条件を備えた症例であっても有効とした。

4. 細菌学的効果の判定

本剤投与前後に感染部位から膿汁等を採取し、細菌の分離・同定・菌数測定を行い、起炎菌と推定された分離菌の消長により、消失、減少または部分消失、存続、菌交代、不明の5段階で判定した。

5. 安全性の検討

本剤投与前後に血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を行い臨床検査値異常の有無を確認するとともに、自・他覚的な副作用所見の有無を確認した。

6. 成績

1) 臨床効果

産婦人科感染症6例についての症例概要をTable 2に、疾患別臨床効果をTable 3に示した。臨床効果は子宮内膜炎の1例は著効、子宮旁結合織炎3例、骨盤腹膜炎1例はいずれも有効であったが、卵管溜膿腫の1例は無効であった。評価対象全例6例における有効は5例であった。

2) 起炎菌別臨床効果・細菌学的効果

起炎菌が確認された症例は2例であった。単独菌感染1例からCoagulase (-) Staphylococci(CNS)が、混合菌感染1例から *Streptococcus agalactiae*, α -hemolytic Streptococci が分離されたが、いずれも消失し、臨床効果も著効および有効であった。

3) 安全性

本剤投与中、投与後までの自・他覚所見上、副作用と認めるべき症状は認められなかった。また、Table 4に示すとおり本剤によると考えられる臨床検査値異常も認められなかった。

III. 考 察

近年の産婦人科感染症の起炎菌の傾向を見ると、好気性グラム陽性菌と嫌気性菌の検出頻度が増加しており、臨床治療の場においてはこれらの傾向に留意する必要がある。我々は従来より当科を受診した外来患者および入院患者について感染症が疑われた患者に対する細菌学的検査を施行し、産婦人科領域感染症からの検出細菌の動向を調査してきた。その結果 *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* などが高い頻度で検出されている⁴⁾。

Table 2. Therapeutic results of biapenem after intravenous drip injection

Age (yrs.)	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	biapenem			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effect
			Daily dose (g×/times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before After	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cfu/ml			
41	54	Pelvic cellulitis	0.3 × 2	9	5.4	CNS	0.10	Eradicated	Good	—
		Endometrial cancer Post op.				(—)				
66	46.4	Pelvic cellulitis	0.3 × 2	5	3.0	(—)		Unknown	Good	—
		Uterine cervical cancer Post op.				(—)				
24	52	Pyosalpinx	0.3 × 2	5	3.0	(—)		Unknown	Poor	—
		(—)				<i>E. faecalis</i> <i>P. bivia</i>				
31	63	Endometritis	0.3 × 2	8	4.8	<i>S. agalactiae</i> α-hemolytic Streptococci	0.05 0.10	Eradicated	Excellent	—
		(—)				(—)				
70	38.5	Pelvic cellulitis	0.3 × 2	11	6.6	(—)		Unknown	Good	—
		Uterine cervical cancer				(—)				
61	45	Pelvic peritonitis	0.3 × 2	7	4.2	(—)		Unknown	Good	—
		Endometrial cancer Hydronephrosis				(—)				

Table 3. Clinical effect of biapenem

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Poor	Unevaluable
Pelvic cellulitis	3		3		
Endometritis	1	1			
Pyosalpinx	1			1	
Pelvic peritonitis	1		1		
Total	6	1	4	1	0

今回、我々はBIPMの産婦人科領域感染症に対して臨床的検討を行い、2例からCNS、*S. agalactiae*、α-hemolytic Streptococciといった起炎菌の分離を確認した。このことは我々の最近の調査結果と同じような傾向を示していると思われた。なお、これらの分離菌は本剤投与終了後すべて消失していた。

次に、我々は7例の単純子宮全摘出術を施行した患者

に本剤300mgを1時間で点滴静注後、肘静脈血漿中、子宮動脈血漿中、子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各組織を採取し、本剤の移行性を検討した。この結果、臨床的に有効と考えられる濃度の薬剤移行性が認められた。このことは本剤の各種産婦人科領域感染症に対して有効性を示唆するものと思われる。

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case No.	Age (yrs.)	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/1hr)
1	41	B	401	12.7	37.4	10600	0.3	27.8	15	15	172	4.9	0.6	23.94	—
		A	436	13.1	39.8	8800	2.1	31.9	—	—	—	—	—	—	—
2	66	B	316	9.2	28.3	6300	2.5	32.3	15	9	176	11.1	0.7	5.42	—
		A	298	8.6	25.9	6600	1.4	17.2	14	8	168	13.6	0.7	5.10	—
3	24	B	293	8.8	27.1	11500	0.9	57.7	17	13	599	6.9	0.5	24.03	—
		A	336	10.3	31.0	11800	0.5	64.3	16	8	389	9.4	0.6	14.38	—
4	31	B	401	12.1	36.5	12600	0	32.5	18	10	120	8	0.7	8.82	107
		A	390	11.8	35.6	4700	4.0	35.4	22	21	90	13	0.6	0.16	22
5	70	B	272	8.9	27.3	8600	1.1	28.6	15	8	191	16.3	1.4	13.30	—
		A	315	10.3	32.4	8100	3.0	36.4	16	7	206	12.0	0.8	1.87	—
6	61	B	376	9.9	28.7	3400	1.1	20.0	18	15	—	9.3	0.8	6.93	—
		A	286	7.5	21.8	1500	2.5	5.6	15	11	—	3.8	0.7	2.74	—

B: before treatment A: after treatment

試験期間の前半で実施した組織内濃度の検討の4例は点滴終了約1時間後で既に検出限界以下の成績を示した。この原因は、明確ではないが、試料液の調整時に行われる組織のホモジナイズの際の発熱などにより本剤が失活された可能性が推察されている。これらの方法を改良することにより今回の3例の成績報告を行うことができた。

さらに子宮旁結合織炎3例、卵管溜膿腫、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎各1例の計6例に対する臨床効果でも著効1例、有効4例、無効1例であり、有効性の高い結果を得た。

以上の結果より、BIPMは産婦人科領域の感染症に対して高い有用性を有すると考えられた。このことはBIPMの幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力に因るものであると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 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: 481~483, 1992
- 3) 斎藤玲: 新薬シンポジウム L-627, III. 吸収・分布・代謝・排泄。第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 1993
- 4) 和泉孝治, 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦, 澤村治樹, 澤 赫代, 野間昭夫: 産婦人科の検体から検出される細菌と抗菌薬の使用状況(1991年)。新薬と臨床 41(7): 198~204, 1992

Fundamental and clinical studies on biapenem
in the field of obstetrics and gynecology

Kunihiko Ito, Hiroshige Mikamo, Koji Izumi and Teruhiko Tamaya
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine
40, Tsukasa - machi, Gifu 500, Japan

Yoshitaka Yamada
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

Fundamental and clinical studies on biapenem(BIPM), a newly developed parenteral carbapenem antibiotic, were performed and the results were summarized as follow.

1. The concentrations of BIPM in plasma and female genital organs after a single d.i. administration of 300 mg for 60 minutes were examined. The drug transferred into tissues of female genital organs and remained a level of 0.6 $\mu\text{g/g}$ even at 176 min.
2. BIPM was given to 6 patients with gynecological infections. Clinical results were excellent in 1, good in 4, and poor in 1.
3. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.