

産婦人科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

平林光司・岡田悦子
国立福山病院産婦人科*

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

- 1) 本剤0.3g 30分間点滴静注後の子宮動脈および肘静脈の血中濃度は投与後18分でピーク値26.2, 24.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。子宮組織および子宮付属器組織濃度は投与後18~24分でピークを示し、その値はそれぞれ3.46~6.23, 2.39~9.60 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 産婦人科領域感染症患者19例に本剤を投与したところ著効4例、有効15例で有効率は100%であった。
- 3) 自他覚的副作用および臨床検査値異常は全例において認めなかった。

Key words: Biapenem, カルバペネム系抗生物質, 組織移行, 産婦人科感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダ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剤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⁾。

本剤は、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、著者らは BIPM の婦人性器各組織内への移行性と産婦人科領域感染症に対する有効性および安全性について検討を行ったので報告する。

対象は、平成3年8月より平成5年4月までの間に国立福山病院産婦人科に入院し、子宮全摘術をうけた患者6例及び産婦人科的感染症患者19例とした。

I. 方 法

1. 基礎的検討

子宮筋腫にて子宮全摘術予定で患者の同意が得られた6名に本剤を投与しその移行性を検討した。BIPM 0.3g を30分間かけて点滴静注し、投与終了後18分から2時間11分にわたって各組織の採取を行った。各組織は全摘後卵管、卵巣、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部に分けそのうち、少量を採取し安定化剤(エチレンジアミン5%:1M MOPS緩衝液=1:1)2ml入り容器に入れ、濃度測定まで凍結保存(-20℃あるいは-80℃)した。また同時に肘静脈血および子宮動脈血も採取し血漿に分離後、等量の安定化剤と混和の上、凍結保存し組織濃度との比較検討に供した。それぞれの検体は、*Staphylococcus aureus* IFO 14607 を検定菌として、ペーパーディスク法にて測定した。

Table 1. Tissue concentrations of biapenem in genital organs after a single dose

Case No.	Time after administration	Plasma($\mu\text{g/ml}$)		Tissue($\mu\text{g/ml}$)					
		Elbow vein	Uterine artery	Ovary	Oviduct	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	18'	24.0	26.2	2.39	9.60	6.23	3.46	5.31	5.49
2	24'	14.2	14.4	7.14	4.77	6.20	4.62	2.05	4.14
3	60'	5.60	5.20	0.53	2.52	0.90	0.91	1.54	2.99
4	1° 14'	3.36	3.18	1.93	0.30	0.61	0.31	0.81	1.44
5	1° 45'	4.35	4.56	2.15	1.13	1.40	0.25	0.54	2.72
6	2° 11'	1.96	1.64	0.62	0.37	1.30	0.27	0.53	0.48

*〒720 福山市沖野上町4-14-17

Table 2. Clinical summary

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms ($\frac{\text{before}}{\text{after}}$)	Treatment		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
		Underlying disease		Daily dose (g \times times)	Duration (days)			
1	24	Intra- uterine infection	<i>E. faecalis</i> # <i>S. epidermidis</i> #	0.3 \times 2	5	partially eradicated	good	—
		Abruptio placent	<i>S. epidermidis</i> +					
2	22	Intra- uterine infection	(—)	0.3 \times 2	5	unknown	good	—
		Puerperal fever	(—)					
3	31	Intra- uterine infection	(—)	0.3 \times 2	7	unknown	good	—
		PROM	ND					
4	27	Intra- uterine infection	(—)	0.15 \times 2	5	unknown	good	—
		PROM	(—)					
5	41	Pelvioperitonitis	ND	0.15 \times 2	5	unknown	good	—
		Ovarian cancer Recurrence	ND					
6	31	Pelvioperitonitis Adnexitis	(—)	0.15 \times 2	5	unknown	excellent	—
		—	(—)					
7	39	Pelvic cellulitis	<i>S. equinus</i> # CNS #	0.15 \times 2	5	eradicated	good	—
		Cervical cancer Post op.	(—)	0.3 \times 2	6			
8	57	Pelvic cellulitis	<i>E. faecalis</i> # <i>E. coli</i> +	0.15 \times 2	5	eradicated	good	—
		Cervical cancer II b	(—)					
9	48	Parametritis	ND	0.3 \times 2	5	unknown	excellent	—
		Ovarian cancer Post op.	ND					
10	42	Parametritis	(—)	0.15 \times 2	5	unknown	good	—
		Endometritis	(—)					
11	53	Parametritis	<i>S. epidermidis</i> # <i>Peptostreptococcus</i> sp. +	0.3 \times 2	5	eradicated	good	—
		Endometrial cancer I a	(—)					
12	24	Parametritis	<i>E. faecalis</i> # CNS #	0.15 \times 2	9	partially eradicated	good	—
		DIC	<i>E. faecalis</i> #					
13	37	Parametritis	<i>E. coli</i> # <i>E. faecalis</i> #	0.3 \times 2	8	eradicated	excellent	—
		Uterine myoma	(—)					
14	39	Pyometra	<i>S. epidermidis</i> #	0.3 \times 2	5	unchanged	good	—
		Cervical cancer III b	<i>S. epidermidis</i> #					
15	61	Pyometra	<i>B. fragilis</i> #	0.3 \times 2	5	eradicated	excellent	—
		Cervical cancer II b	(—)					
16	69	Pyometra	(—)	0.15 \times 2	5	unknown	good	—
		Cervical cancer III b DM.	(—)					
17	74	Pyometra	<i>S. aureus</i> # <i>S. agalactiae</i> #	0.15 \times 2	5	eradicated	good	—
		Cervical cancer III b	(—)					
18	46	Pyometra	<i>S. agalactiae</i> # <i>S. epidermidis</i> #	0.15 \times 2	5	eradicated	good	—
		Cervical cancer IV	(—)					
19	70	Pyometra	<i>K. pneumoniae</i> #	0.3 \times 2	5	eradicated	good	—
		Cervical cancer III b	(—)					

CNS : coagulase — negative *Staphylococcus*

ND : not done

(—) : culture negative

2. 臨床的検討

検討した疾患は、子宮内感染 4 例、骨盤腹膜炎 2 例、骨盤死腔炎 2 例、子宮旁結合織炎 5 例、子宮溜膿腫 6 例であり、すべて患者本人又は家族の同意を得て投与した。

投与方法は BIPM を 1 回 0.15g ないし 0.3g を生食 300ml に溶解し 1 日 2 回 30 分点滴静注し、投与期間は 5 日から 11 日間であった。なお、本剤投与期間中に抗菌剤など BIPM の効果判定に影響を与えると思われる薬剤の併用は一切行っていない。

効果判定は、起炎菌及び、自他覚症状の消長、臨床検査成績の推移から総合的に判定し、主要自他覚症状、検査所見が 3 日以内に著しく改善し治癒した場合を著効、症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効、症状が 3 日経過しても改善されない場合は無効とした。

なお、手術、切開などの外科的処置を併用した場合も著効とせず、すべて有効と判定した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

Table 1 に性器各組織内濃度を示した。

肘静脈血漿中濃度と子宮動脈血漿中濃度は各採取時間において、ほぼ一致しており、投与後 18 分の値はそれぞれ 24.0 $\mu\text{g/ml}$ 、26.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、投与後 2 時間 11 分の値はそれぞれ 1.96 $\mu\text{g/ml}$ 、1.64 $\mu\text{g/ml}$ であった。各組織濃度は投与後 18 分から 24 分にピークを示し、その値は卵巣で 7.14 $\mu\text{g/ml}$ 、卵管で 9.60 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜で 6.23 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮筋層で 4.62 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮頸部で 5.31 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮腔部では 5.49 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後 60 分以後、漸減し、投与後 2 時間 11 分では各組織濃度は 0.27 $\mu\text{g/ml}$ から 1.30 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2. 臨床的検討

Table 2 に症例の一覧を示した。

子宮内感染 4 例、骨盤死腔炎 2 例は全て有効であった。骨盤腹膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 5 例、子宮溜膿腫 6 例は全例有効以上であり、そのうち骨盤腹膜炎 1 例、子宮旁結合織炎 2 例、子宮溜膿腫 1 例は効果判定基準により著効と判定した。なお、菌の検索は症例 7, 8 では骨盤死腔より、症例 11, 13 では術後旁組織炎症部に綿棒を挿入して行った。又、症例 12 では分娩後子宮内より検体を採取した。

本剤投与前に細菌が分離された症例は 11 症例で、分離された菌は 19 株であった。内訳は *Staphylococcus epidermidis* および *Enterococcus faecalis* が 4 株、*Streptococcus agalactiae*、*Escherichia coli* 及び CNS が 2 株、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus equinus*、*Peptostreptococcus*

sp.、*Klebsiella pneumoniae* および *Bacteroides fragilis* がそれぞれ 1 株であり、うち *S.epidermidis* 2 株および *E.faecalis* 1 株が存続し、消失率は 72.7% であった。

本剤に起因すると考えられる自他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

産婦人科領域感染症として大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性菌の分離頻度が高く、グラム陽性球菌をはじめ嫌気性菌やセラチアなどの弱毒菌も起炎菌として分離されてきている。これらにより、産婦人科感染症における第一選択薬としては広範囲なスペクトラムを有する抗生物質が選択される必要がある。さらに、血中および感染局所への移行に優れ、安全性の高い薬剤が選択されるべきである。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範な抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌力を有している。また、動物実験においても血中および各組織に良好な移行を認めている⁷⁾。

今回、著者らは BIPM の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行った。基礎的検討では本剤投与後の血中および各組織への移行は良好であった。これは産婦人科領域感染症において分離頻度の高い大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌の発育を充分阻止し得る結果であった。臨床的検討では 19 例全例が有効以上であった。自他覚的副作用および臨床検査値異常は認められず、安全性の高い薬剤であることが示された。以上の成績は本剤の産婦人科領域感染症に対する有用性を充分示唆するものである。

文 献

- 1) 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* : 36(2), 481~483, 1992
- 2) Hikita M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase - I from porcine and human renal cortex. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* : 30, 129~134, 1992
- 3) 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-[(R)-1-hydroxyethyl-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a Carbapenem Antibiotic with Broad Antimicrobial Spec-

- trum. *J. Pharmacobio-Dyn.*:14, 509~517, 1991
- 4) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mituhashi S : *In Vitro* Activity of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic with High Stability to Dehydropeptidase - I . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: 34(6), 994 ~ 1000, 1990
- 5) Harold C. Neu, Jian-Wei Gu, Wei Fang and Nai-Xum C : *In Vitro* Activity and β - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*:36(7), 1418~1423, 1992
- 6) Yoshida M and Mituhashi S : *In Vitro* Antibacterial Activity and β - Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*:9, 625~629, 1990
- 7) 齋藤 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(演), 神戸, 1993

Pharmacokinetics and clinical efficacy of biapenem in obstetrics and gynecology

Kohji Hirabayashi and Etsuko Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

4-14-17 Okinogami-machi, Fukuyama 720, Japan

We studied biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, for its clinical efficacy and transfer into serum and tissues, and obtained the following results.

- 1) After 30 min intravenous administration of 0.3g of BIPM, the serum concentration in the uterine artery was almost equal to that in the elbow vein and peak level was around 24~26 $\mu\text{g/ml}$ in 18 minutes. Favorable results were also obtained for concentrations in both adnexal and uterine tissues studied.
- 2) The clinical response in 19 patients with gynecological infections was excellent in 4, good in 15, the efficacy rate being 100%.
- 3) No side effects or abnormal laboratory findings were observed.

This drug showed excellent efficacy and high safety in the treatment of gynecological infections.