

産婦人科領域における biapenem の基礎的及び臨床的検討

森岡信之・相良祐輔

高知医科大学産科婦人科学教室*

山中 恵

高知県立西南病院 産婦人科

岡本啓一

土佐市立土佐市民病院産婦人科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の産婦人科領域における有用性を評価するため、基礎的及び臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

基礎的検討として、BIPM 300mg、60分点滴静注後の末梢静脈血漿中濃度、子宮動脈血漿中濃度、骨盤死腔液中濃度及び性器組織内濃度を測定した。本剤の末梢静脈血漿中濃度は投与直後 13.6 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後 6.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 5.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 2.1 $\mu\text{g/ml}$ と低下し、以後 4時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。子宮動脈血中濃度は、投与終了 1時間後 6.0 $\mu\text{g/ml}$ となり以後末梢静脈血中濃度と同様のパターンにて推移した。

骨盤死腔液中濃度は、投与終了 30分後 7.8 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後末梢静脈血中濃度を越える濃度にて推移し、6時間には 0.7 $\mu\text{g/ml}$ となった。性器組織内濃度は、投与終了 75分後において 2.2~3.9 $\mu\text{g/g}$ を示し、4時間 10分後でも子宮内膜以外で 0.2 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。臨床例に対する検討では、子宮内膜炎 1例、付属器炎 2例、骨盤腹膜炎 1例、外陰膿瘍 2例計 6例の産婦人科感染症に本剤の投与を行い、3例が著効、3例が有効と判定された。細菌学的効果は、単数菌感染 2株で消失 2株(採取不能 1株を含む)、分離菌検索しても発育しなかった不明株は 4例あった。自他覚的副作用及び臨床検査値異常は、全例認められなかった。

以上の成績から、BIPM は産婦人科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words: Biapenem, 産婦人科, 組織移行, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー(株)で開発された点滴静注用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、 β -ラクタム母核の 4位にメチル基を、3位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を有している。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、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトラムと殺菌的な抗菌活性を発揮すると報告されている³⁾。

今回、我々は、産婦人科領域における本剤の基礎的

及び臨床的検討を行ったので報告する。

I. 末梢静脈血中濃度及び体液、組織移行性の検討

1. 方法

1) 末梢静脈血漿中、子宮動脈血中及び性器組織内濃度

BIPM の末梢静脈血漿中、子宮動脈血中及び性器組織内濃度を検討するため、平成 4年 8月 から平成 5年 9月 までに本治験参加の同意を得た単純子宮全摘術施行症例 8例を対象とした。投与方法としては、BIPM 300mg を注射用生理食塩水 100ml に溶解し、60分間にて点滴静注した。術中子宮動脈結紮時に子宮動脈血及び肘静脈血を採取し、直ちに冷却遠心分離(3000rpm、5分間)にて分離採取後、安定化剤(5% ポリエチレングリコール:

1 M MOPS = 1:1)を等量添加混和し、ドライアイス-アセトンにて急速凍結後、粉碎したドライアイス中に保存した。摘出子宮及び付属器は、氷中に保存し、手術後速やかに各組織の正常部分 1.0~2.0gを採取した。生理食塩水で洗浄し付着血液を除去後、等量の安定化剤(上記)を添加し、血漿と同様の処理にて保存した。

2) 末梢静脈血漿中及び骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘術施行例で、平成4年8月から平成5年9月までに治験参加の同意が得られた2例を対象に、手術中両側腸骨窩死腔に留置したドレーナージチューブより経腔的に死腔液を採取した。採取時間は、本剤 300mg投与終了直後、30分、1時間、2時間、4時間及び6時間後とした。同時に末梢静脈血も採取した。検体は前述と同様の処置にて保存した。

3) 濃度測定

血漿中、骨盤死腔液中及び各組織中の BIPM 濃度測定

は、*Staphylococcus aureus* IFO 14607 株を検定菌とした bioassay によって行った。

2. 結果

1) 末梢静脈血漿中濃度

BIPM 300mg、60分点滴静注後の末梢静脈血漿中濃度を Fig. 1 に示した。BIPM の平均濃度についてみると、投与終了直後 13.6 $\mu\text{g/ml}$ (n = 2) の濃度を示した後、30分後 6.7 $\mu\text{g/ml}$ (n = 2)、1時間後 5.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=3)、2時間後 2.1 $\mu\text{g/ml}$ (n=3) と急速に低下した後 4時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ (n=3)、6時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (n=2) と漸減していった。

2) 体液移行に関する検討

BIPM 300mg、60分点滴静注後の子宮動脈血中濃度及び骨盤死腔液中濃度を Fig. 2 に示した。子宮動脈血中濃度は、投与終了1時間後に 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1時間55分後 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間8分後 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と末梢静脈血中濃度と同様のパターンにて推移した。骨

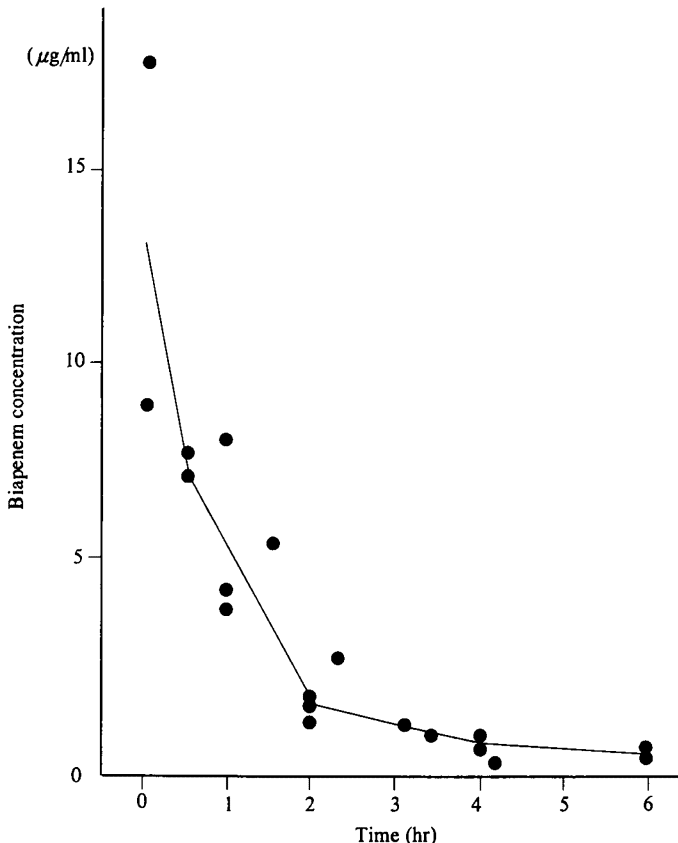


Fig. 1 Plasma concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg(60 min. DI)

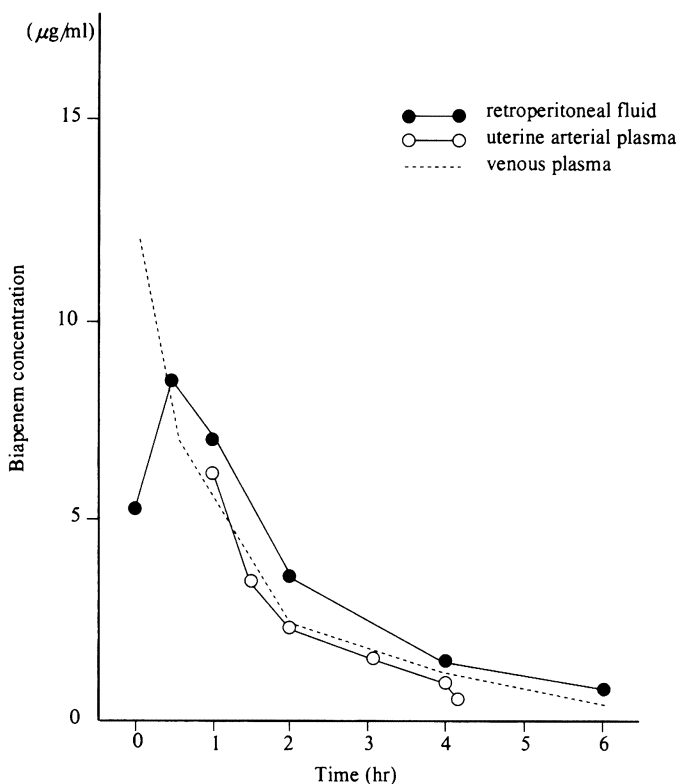


Fig. 2 Plasma and pelvic retroperitoneal fluid concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg (60 min. DI)

盤死腔液中平均濃度 (n=2) は、投与終了直後、 $5.2 \mu\text{g/ml}$ となり 30 分後 $7.8 \mu\text{g/ml}$ と上昇した後 1, 2, 4, 6 時間後には、各々 6.7, 3.7, 1.2, $0.7 \mu\text{g/ml}$ と末梢静脈血中濃度を越える濃度にて漸減した。

3) 性器組織内移行に関する検討

BIPM 300mg, 60 分点滴静注後の各組織内濃度の推移を Fig. 3 に示した。各組織内濃度は、BIPM 投与終了 75 分後において $2.2 \sim 3.9 \mu\text{g/g}$ を認め、4 時間 10 分後でも子宮内膜以外では $0.2 \mu\text{g/g}$ の濃度を認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象

平成 4 年 8 月から平成 5 年 8 月までの期間に、高知医科大学産科婦人科及び関連病院に感染症の診断にて入院し、本治験参加の同意が得られた患者 6 例を対象とした。患者年齢は、20~83 歳 (平均 34.2 歳)、体重は 40~63kg (平均 45.3kg) であった。感染症の内訳は、子宮内膜炎 1 例、付属器炎 2 例、骨盤腹膜炎 1 例、外陰膿瘍 2 例であった。なお、基礎疾患に糖尿病を有する症例が 1 例

含まれていた。

2. 投与方法

投与方法は BIPM を注射用生理食塩水 100 ml に溶解し、5 症例は 30 分間、1 症例は 60 分間で点滴静注した。投与量は、原則として 1 回 300mg, 1 日 2 回投与とし、投与期間は 4~12 日間であった。

3. 効果判定

基本的に主治医により主要自覚症状の改善度から効果判定を行った。

4. 臨床効果

本剤投与症例の診断名、投与量、前投与薬剤の有無、分離菌の推移、臨床効果、細菌学的効果、副作用及び臨床検査値異常の有無を Table 1 に示した。Table 1 に示した如く、著効例は 3 例、有効 3 例といずれの症例においても優れた効果を認めた。著効 2 例について以下症例報告する。

* 症例 3. Y.T. 付属器炎

平成 4 年 12 月 23 日昼頃より、下腹部痛出現増悪ため

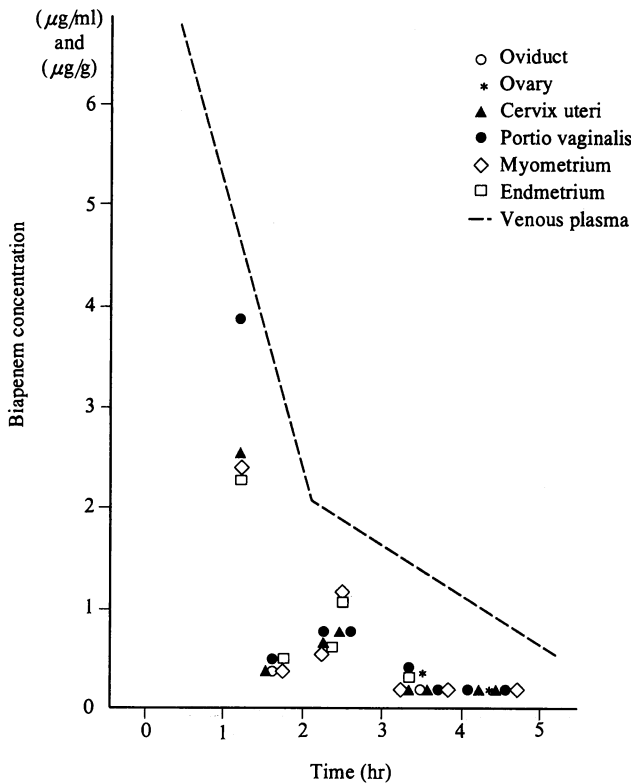


Fig. 3 Venous plasma and tissue of female internal genital organs concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg (60 min. DI)

夜間内科に受診し腹膜炎の診断にて緊急入院となる。翌日、婦人科に紹介転科した。内科での所見は、体温 37.7 度、WBC 13800、CRP 1.3、婦人科での所見は、体温 36.9 度、WBC 9200、ESR 22mm/h、CRP 4.3 持続的下腹部痛、腹部圧痛、内診時の附属器圧痛及びダグラス窩圧痛を強度に認め、附属器炎と診断した。24 日より BIPM を 1 回 300mg 1 日 2 回投与した。投与 2 日目より体温 36.8 度、WBC 5300、CRP 1.3 に低下し、下腹部痛及び腹部圧痛は、消失、内診時の附属器圧痛、ダグラス窩圧痛は軽減した。4 日目には体温 36.8 度、WBC 3700、CRP (—) となり、理学所見も全て消失した。

* 症例 5. H.K. 外陰膿瘍

約 12 年前より糖尿病のコントロールを近医にて実施。4～5 年来右外陰部腫脹、疼痛感あるも放置。平成 4 年 9 月 30 日外陰部硬結増大、疼痛増悪を主訴に受診。上記診断にて入院し、糖尿病も併せて治療した。外陰部は、発赤、腫脹し、腫瘍の大きさは 3cm 以上あり膿汁の排出を認めた。BIPM を 1 回 300mg 1 日 2 回投与開始し

たが、6 日目には局所所見、自覚症状とも消失改善した。投与前の分離菌 *S. aureus* も消失したので著効と判定した。

5. 細菌学的効果

Table 1 の如く、6 例より 2 菌種 2 株 (*S. aureus*, *S. epidermidis*) が検出され、2 菌種 2 株とも消失した。

6. 副作用および臨床検査値異常

BIPM 投与による自覚的副作用はいずれの症例においても認められなかった。Table 2 に投与前後の臨床検査値を示したが、いずれも生理的範囲内の変動であり異常値は認められなかった。

III. 考 察

産婦人科領域における細菌感染症の治療には、一般に広いスペクトラムと強い抗菌活性を有し、しかも安全性が高いセフェム系抗生物質が第一選択剤となることが多い。しかし、近年、担癌患者など compromised host やセフェム系第一選択剤無効の症例では耐性菌も多い *Enterobacter* や *Citrobacter* などの弱毒グラム陰性桿菌や *Bacteroides* などの嫌気性菌の複数感染が主体となり、

Table 1. Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease or Complication)	Severity	Biapenem			Drug before treatment	Isolated organism and Examined Material		Effect		Adverse reaction of laboratory findings
				daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)				Clinical	Bacteriological	
1	23	Endometritis	Moderate	300 × 2	1	3.3	(-)	B	(-) Uterine content	Good	Unknown	None
				300 × 3	3			A	(-) Uterine content			
2	23	Adnexitis	Moderate	300 × 1	1	4.5	(-)	B	(-) Uterine content	Good	Unknown	None
				300 × 2	7			A	(-) Uterine content			
3	26	Adnexitis	Moderate	300 × 2	5	3.0	CAZ	B	(-) Uterine content	Excellent	Unknown	None
								A	(-) Uterine content			
4	20	Pelvic Peritonitis	Moderate	300 × 1	1	2.7	(-)	B	(-) Uterine content	Excellent	Unknown	None
				300 × 2	4			A	(-) Uterine content			
5	83	Vulval abscess (Diabetes)	Moderate	300 × 2	12	7.2	(-)	B	<i>S. aureus</i> pus	Excellent	Eradicated	None
								A	(-) pus			
6	30	Vulval abscess	Moderate	300 × 2	1	8.7	EM	B	<i>S. epidermidis</i> pus	Good	Eradicated	None
				300 × 3	9			A	NT			

(-): not detected NT: not tested

B: before A: after

Table 2. Laboratory findings before and after administration of biapenem treatment

Case no.		Body temp (°C)	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	AL-P (U/l)	BUN (mg/dl)	S.creatinine (mg/dl)	U Protein
1	B	37.2	9400	414	—	6	10	13	63	9.0	0.7	—
	A	36.7	5500	414	—	—	15	22	63	8.7	0.7	—
2	B	38.6	9300	426	2.4	45	24	10	122	9.7	0.6	+
	A	37.1	7100	437	0.8	—	23	15	205	10.7	0.8	—
3	B	37.7	13800	388	4.3	22	18	8	85	9.7	0.6	+
	A	36.8	3700	428	—	—	21	18	99	10.7	0.8	—
4	B	37.2	16500	485	1.6	4	16	11	121	9.8	0.8	—
	A	37.1	6400	462	—	—	17	11	94	10.7	0.8	—
5	B	36.2	7000	353	0.4	69	15	10	305	23.0	0.6	+
	A	36.4	5800	386	0.4	40	20	13	264	20.3	0.6	—
6	B	37.3	13400	415	3.0	23	14	8	126	14.0	0.6	+
	A	37.2	6600	409	0.2	—	18	13	106	8.0	0.4	—

B: before A: after

対処に苦慮することも多い。このような難治性感染症にはカルバペネム系抗生物質であるイミペネム/シラスタチン(以下IPM/CS)が有効であるが腎毒性や中枢神経系に対する副作用も報告されている⁴⁾。

BIPMは好気性菌、嫌気性菌のグラム陽性菌、陰性菌にいたる幅広い抗菌活性を示す新しいカルバペネム系抗生物質であり、従来のカルバペネム系抗生物質に比べその副作用も極めて低減化されている。また、臨床分離株に対する抗菌力についてIPMと比較した成績では⁵⁾、グラム陽性菌で、*S. aureus* (MIC₅₀: 0.1 µg/ml)及び*E. faecalis* (MIC₅₀: 3.13 µg/ml)に対し、IPMよりやや劣っているものの、グラム陰性菌では*E. coli* (MIC₅₀: 0.05 µg/ml)、*K. pneumoniae* (MIC₅₀: 0.1 µg/ml)、*C. freundii* (MIC₅₀: 0.1 µg/ml)、*P. mirabilis* (MIC₅₀: 0.78 µg/ml)、*P. vulgaris* (MIC₅₀: 0.5 µg/ml)、*P. aeruginosa* (MIC₅₀: 0.78 µg/ml)及び嫌気性菌である*B. fragilis* (MIC₅₀: 0.2 µg/ml)等に対し明らかにIPMを凌ぐ抗菌活性を有していると報告されており、本剤が産婦人科感染症、特に難治性感染症に対して有用である可能性が考えられる。

今回、基礎的検討として、本剤300mg 60分点滴静注後の末梢静脈血中濃度、子宮動脈血中濃度、骨盤死腔液中濃度及び性器組織内濃度を測定し以下の知見を得た。まず、末梢静脈血中濃度は、投与直後13.6 µg/ml、30分後6.7 µg/ml、1時間後5.2 µg/ml、2時間後2.1 µg/mlと低下し、以後4時間後0.9 µg/ml、6時間後0.4 µg/mlと漸減した。子宮動脈血中濃度は、投与終了1時間後に6.0 µg/mlを示し、以後末梢静脈血中濃度と同様のパターンにて推移した。骨盤死腔液中濃度は、投与終了30分後に7.8 µg/mlと最高値を示し、以後末梢静脈血中濃度を越える濃度にて推移し、6時間後に0.7 µg/mlとなった。性器組織内濃度は、投与終了75分において2.2~3.9 µg/gを示し、4時間10分後でも子宮内膜以外で0.2 µg/gの濃度が認められた。これらの成績は、産婦人科領域における起炎菌と考えられる主なグラム陽性菌、グラム陰性菌あるいは嫌気性菌のMIC₅₀を凌駕しており、

本剤投与の有効性を示唆するものである。

一方、臨床的検討においても、子宮内膜炎1例、付属器炎2例、骨盤腹膜炎1例、外陰膿瘍2例計6例に投与し著効3例及び有効3例と有効率100%を示した。細菌学的検討では分離菌検索可能であった2株とも投与後消失した。また、自覚的副作用及び臨床検査値異常を呈した症例は1例もなく、優れた安全性が確認された。

以上の基礎的、臨床的検討成績よりBIPMは産婦人科領域感染症に対して極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saitoh I, Kuwano S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a New carbapenem Antibiotic Antimicrob Agents Chemother **36**(2): 481~483(1992).
- 2) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K, Inomata N: Low Neuro toxicity of LJC 10,627, a Nobel 1 β - 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**(2): 199 ~ 202(1993).
- 3) Patersen P. J, Jacobus N. V, Weiss W. J, Testa R. T: *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).
- 4) 岡田弘二, 保田仁介: 日本医師会雑誌臨時増刊 (Vol. 110 No. 11) 感染症の現状と対策: 137 ~ 140(1993).
- 5) 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. L- 627, 神戸, 1993.

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

Nobuyuki Morioka and Yusuke Sagara

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School
Oku, Nangoku 783, Japan

Satoshi Yamanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Seinan Hospital

Keiichi Okamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Tosasimin 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 concentrations of BIPM in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after intravenous drip infusion of 300mg dose were examined. The peripheral serum level was 13.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 0 min, decreased to 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hr after administration. The genital tissue's concentrations were 2.2 ~ 3.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ at 75 min, and detected 0.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ in all tissues without Endmetrium until 250 min after administration. The concentrations in retroperitoneal fluid were 7.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 min(peak level), decreased to 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hr after administration.

2. In a clinical trial, BIPM was administered to 6 patients. Clinical response was excellent in 3 cases and good in 3 cases. Principal causative organisms were *Staphylococcus. aureus*, *Staphylococcus. epidermidis* and the bacteriological response was evaluated as eradicated in 2 strain. No side effects or abnormal laboratory findings due to BIPM were observed.