

## 産婦人科感染症に対する biapenem の臨床的検討

遠藤 紘・朝野 晃・高橋克幸・高屋りさ・結城道広・  
後藤順子・毛利裕之・森塚威次郎

国立仙台病院 産婦人科\*

山本博尚

公立深谷病院 産婦人科

新しく開発された注射用カルバペネム抗生物質である biapenem(BIPM)を産婦人科領域感染症に対し本剤の臨床的検討を行い、次のような成績を得た。

子宮内膜炎3例、産褥子宮内感染症2例、子宮溜膿腫2例、卵管炎2例、卵巣炎1例、卵巣膿腫1例、骨盤腹膜炎3例、ダグラス窩膿瘍2例、バルトリン腺膿瘍1例に本剤を1回300mg～600mgを1日2回点滴静注した結果、有効12例、判定不能5例の計17例であった。細菌学的効果は9例中13株が検出され、消失10株、存続3株で、消失率は76.9%であった。副作用は全例に認めらず、本剤の関与が疑われる臨床検査値異常は、1例に一過性のGPT、AI-Pの軽度上昇が認められた。以上の成績より、産婦人科領域に対してその効果と安全性について満足すべき結果が得られ、BIPMは有用な薬剤と考えられた。

**Key words** : Biapenem, 産婦人科感染症, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は、日本レダリー株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は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のを構造的特徴とする。また $\beta$ -lactamaseおよびヒトの腎デヒドロペプチダーゼIに対して極めて安定である<sup>1)</sup>。

BIPMはグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌力を示す<sup>2)</sup>。特に臨床分離の*Pseudomonas aeruginosa*に対してimipenem(IPM)に優る抗菌力を示す。今回、産婦人科領域の感染症に対して、本剤の臨床効果と副作用について検討した。

### I. 対象及び方法

治験対象は、平成4年12月より平成5年5月の期間に国立仙台病院産婦人科と公立深谷病院産婦人科で、産婦人科感染症と診断され、本治験に対して同意をえた入院患者を対象とした。年齢は23歳から71歳であり、子宮内膜炎3例、産褥子宮内感染症2例、子宮溜膿腫2例、卵管炎2例、卵巣炎1例、卵巣膿腫1例、骨盤腹膜炎3例、ダグラス窩膿瘍2例、バルトリン腺膿瘍1例の計17例であった。投与方法は、本剤を1回300mg～600mg1日2回を点滴静注で投与した。投与期間は3～

10日間で、総投与量は1.8gから11.4gであった。

臨床効果の判定は、主要自他覚的症状の改善、臨床検査の変化などから総合的に判定した。すなわち、主要自他覚的症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効。主要自他覚的症状が3日以内に改善を示し、その後治癒した場合を有効。主要自他覚的症状が3日を経過しても改善されない場合を無効とした。なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とせず、すべて有効と判定した。

細菌学的効果は、消失、減少もしくは一部消失、不変、菌交代および不明の5段階で判定した。

### II. 臨床成績

BIPMを産婦人科領域の感染症に使用した臨床成績をTable 1に示した。投与した17例のうち、判定不能は5例あり、臨床効果を判定し得た12例の成績は、有効12例で有効率は100%であった。子宮内膜炎の3例は、1日量600mg～1,200mg3～7日間投与し、全例に下腹部痛、圧痛や発熱の臨床症状及び臨床検査でも白血球数、CRPの改善がみられた。細菌学的効果でも2例は菌が消失し、1例に菌の減少がみられた。産褥子宮内感染症の2例では、1例に細菌検索で減少がみられ、他の1例には起因菌が菌交代をきたしたものの、臨床症状では、発熱、

\*〒933 仙台市宮城野区宮城野2-8-8

Table 1. Clinical effects of biapenem treatment

| No. | Name (Age) | Diagnosis (Underlying disease)                    | Administration       |                 |                | Isolated organisms   |   | Clinical effect | Bacteriological effect | Adverse reaction or abnormal laboratory findings |
|-----|------------|---|----------------------|-----------------|----------------|--|---|-----------------|------------------------|--|
|     |            |   | Daily dose (mg×time) | Duration (days) | Total dose (g) | Before   | After   |                 |                        |  |
| 1   | N.N. (28)  | Endometritis (abortion)                           | 300mg×2              | 3               | 1.8            | <i>C.freundii</i> (+)<br><i>E.cloacae</i> (+)<br><i>E.faecalis</i> (+) | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |
| 2   | Y.K. (36)  | Endometritis (abortion)                           | 300mg×2              | 5               | 3.0            | <i>S.epidermidis</i> (+)<br><i>E.faecalis</i> (+)                      | <i>S.epidermidis</i> (+)                      | Good            | Partially eradicated   | None   |
| 3   | S.T. (39)  | Endometritis                                      | 600mg×2              | 7               | 8.4            | <i>Corynebacterium</i> sp.   | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |
| 4   | R.K. (27)  | Puerperal intrauterine infection (PROM)           | 300mg×2              | 6               | 3.0            | <i>E.cloacae</i> (##)<br><i>E.faecalis</i> (##)                        | <i>E.cloacae</i> (+)<br><i>E.faecalis</i> (+) | Good            | Decreased              | None   |
| 5   | M.T. (28)  | Puerperal intrauterine infection (PROM)           | 300mg×2              | 5               | 3.0            | <i>Corynebacterium</i> sp. (+)   | <i>B.vulgatus</i>                             | Good            | Replaced               | None   |
| 6   | A.K. (71)  | Pyometra  | 300mg×2              | 8               | 4.8            | <i>S.epidermidis</i> (+)   | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |
| 7   | K.S. (43)  | Pyometra (Cervical cancer)                        | 300mg×2<br>600mg×2   | 5               | 4.5            | <i>P.anaerobius</i> (##)   | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |
| 8   | T.M. (23)  | Salpingitis (abortion)                            | 600mg×2              | 5               | 6.0            | N.D.   | N.D.  | Good            | Unknown                | GTP ↑<br>Al-P ↑                                  |
| 9   | K.T. (31)  | Salpingitis                                       | 600mg×2              | 10              | 11.4           | N.D.   | N.D.  | Good            | Unknown                | None   |
| 10  | S.E. (30)  | Oophoritis<br>Torsion of infections ovarian tumor | 300mg×2<br>600mg×2   | 8               | 7.8            | <i>S.epidermidis</i> (##)  | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |
| 11  | I.S. (56)  | Ovarian abscess (Ovarian cancer)                  | 600mg×2              | 8               | 9.0            | N.D.   | N.D.  | Unknown         | Unknown                | None   |
| 12  | Y.M. (27)  | Pelveoperitonitis (Endometriosis)                 | 300mg×2              | 5               | 3.0            | N.D.   | N.D.  | Unknown         | Unknown                | None   |
| 13  | K.M. (34)  | Pelveoperitonitis                                 | 300mg×2              | 5               | 3.0            | N.D.   | N.D.  | Unknown         | Unknown                | None   |
| 14  | M.U. (29)  | Pelveoperitonitis                                 | 600mg×2              | 5               | 6.0            | N.D.   | N.D.  | Unknown         | Unknown                | None   |
| 15  | R.K. (32)  | Douglas abscess                                   | 300mg×2              | 10              | 6.0            | N.D.   | N.D.  | Good            | Unknown                | None   |
| 16  | T.Y. (34)  | Douglas abscess                                   | 600mg×2              | 5               | 6.0            | N.D.   | N.D.  | Unknown         | Unknown                | None   |
| 17  | N.S. (43)  | Bartholinian abscess                              | 300mg×2              | 6               | 3.0            | <i>H.influenzae</i> (+)  | (-)   | Good            | Eradicated             | None   |

N.D. : not detected

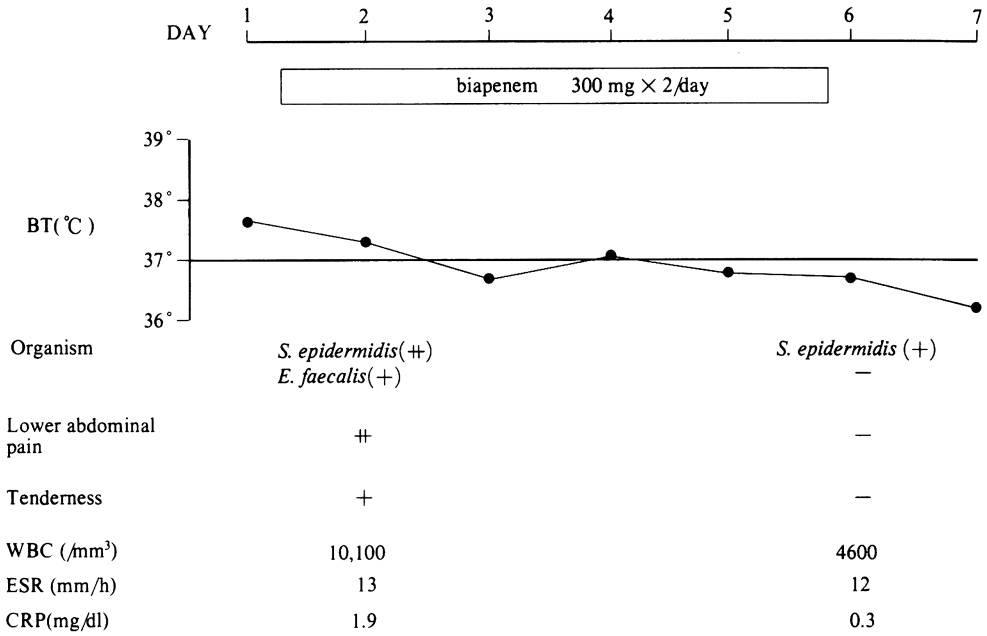


Fig 1. Case no 2 36yr endometritis

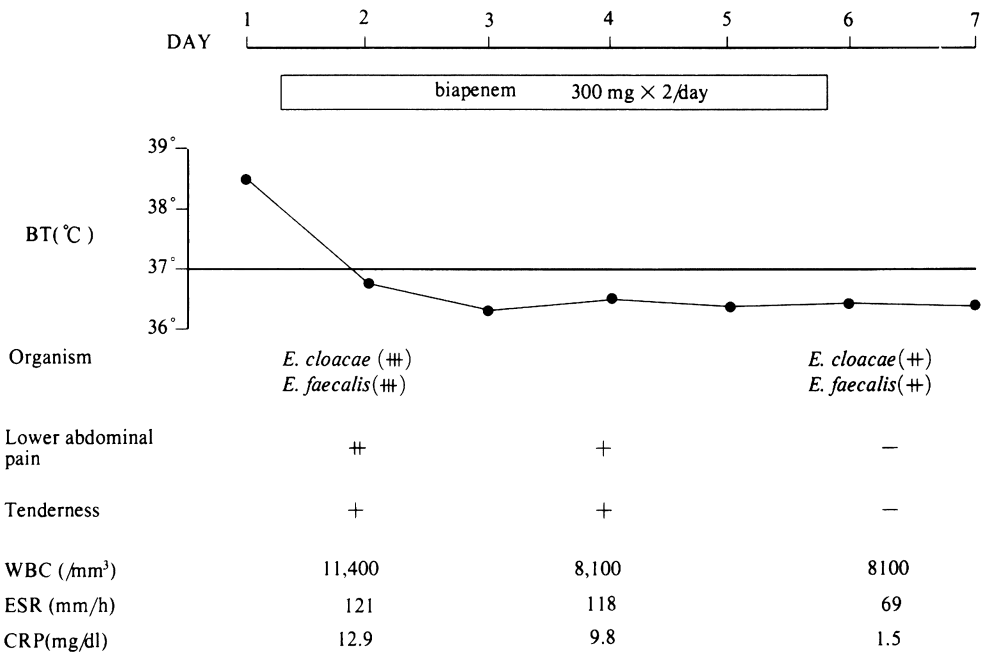


Fig 2. Case no 4 27yr Intrauterine infection

下腹部痛の改善がみられた。子宮留膿腫の2例では、臨床効果で改善が、細菌検索でも投与後には消失した。

BIPMが有効であった2例をFig 1, 2に示す。

〔症例2〕 Y.K 36歳 子宮内膜炎

平成4年12月4日、妊娠6週不全流産の診断で子宮内容清掃術施行す。12月9日より右下腹部痛の症状出現す。体温37.6℃で下腹部の自発痛強く、圧痛(+)、内診で子宮は超鶏卵大で圧痛著明、膣分泌物は赤褐色であった。子宮内膜炎の診断で、BIPMを1回300mgを1日2回、600mgで5日間計3.0gを投与した。投与3日目では、内診による圧痛は未だ消失していなかった。しかし投与5日目には体温も37.0℃以下に解熱し、下腹部痛、圧痛も消失した。投与前の子宮内容の細菌培養検査では、*Staphylococcus epidermidis* (++)、*Enterococcus faecalis* (+)が検出されたが投与7日目の検査では*E. faecalis*は消失したが、*S. epidermidis*は(+)と減少した。臨床検査値では投与前の白血球数10,700/mm<sup>3</sup>が3日目7,400/mm<sup>3</sup>投与後4,600/mm<sup>3</sup>と正常化した。CRPは投与前は1.9mg/dlであったが、投与後0.3mg/dlと正常値に復した。

〔症例4〕 R.K 27歳 産褥子宮内感染症

平成5年2月5日に妊娠40週で前期破水し、同日自然分娩。産褥3日目に38.5℃の発熱があり、下腹部痛および膿赤色悪露の症状が出現す。内診で子宮は超手拳大で圧痛著明、子宮付属器は正常。悪露は膿赤色。産褥子宮内感染症の診断のもとに、BIPMを産褥5日目より1回300mgで1日2回600mgを5日間、計3.0gを投与した。投与2日目には36.8℃と解熱し、下腹部痛、圧痛の症状も投与後には消失した。検査値も投与前の白血球数11,400/mm<sup>3</sup>、CRP1.29mg/dlが投与後では8,000/mm<sup>3</sup>、1.5mg/dlと改善をみた。

感染症として投与した5症例は、判定委員会から基礎疾患重篤1例、感染症状不明確1例、術後感染予防3例の理由にて効果判定から除外され安全性についてのみ評価対象とされた。

細菌学的には、9例に細菌が検出された。*S. epidermidis* 3株、*E. faecalis* 3株、*Enterobacter cloacae* 2株、*Corynebacterium* sp. 2株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Peptostreptococcus anaerobius* 1株および*Citrobacter freundii* 1株が分離され、その消長は消失:10株、存続:3株で、消失

率は76.9%であった。

本剤による副作用は、全例に特別な症状は認められなかった。臨床検査値の異常変動は症例8に、投与7日目の検査でGPTが83 U/l、Al-Pが130 IUと軽度上昇したが、14日目の検査ではいずれも正常化した。

### III. 考 察

産婦人科領域の主な感染症は子宮内感染症であり、点滴静注用抗菌剤の使用は中等度以上の感染症に対しての使用頻度が高いと考えられる。BIPMは注射用カルバペネム系抗菌剤で好気性および嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを持ち、強い抗菌活性を示し、その抗菌作用は殺菌的である。特にグラム陰性菌や多剤耐性の緑膿菌に対してはIPMより優れた抗菌力を有する。またβ-lactamaseに対しても非常に安定である。

産婦人科領域の感染症12例に対する成績をみると、臨床効果は12例全例に有効で、有効率100%であった。細菌学的効果をみると、検出された13株の細菌で、消失した菌株は10株で消失率は76.9%であった。

本剤によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は1例に、一過性のGPTおよびAl-Pの上昇が認められた。

以上の成績より、BIPMが産婦人科領域感染症に対して、その効果と安全性について満足すべき結果がえられ、BIPMは有用な薬剤と考えられた。

### 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) Kakemi C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including ( [1Rpi, 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 (LJH10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum J.Pharmacobio-Dyn 14: 509 ~ 517, 1991

## Clinical efficacy of biapenem in obstetric and gynecological infections

Hiroshi Endo, Ko Asano, Katsuyuki Takahashi, Risa Takaya, Michihiro Yuki  
and Junko Goto, Hiroyuki Mori and Takejiro Morizuka

Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital, Sendai  
2-8-8 Miyagino, Miyagino-ku, Sendai city, Miyagi 933, Japan

Hironao Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukaya Hospital, Kanan

We performed clinical studies on biapenem(BIPM), a new injectable carbapenem antibiotics for its clinical efficacy in obstetric and gynecological infections. A daily dose of 600 - 1,200mg of BIPM was administered intravenously for 3 ~ 10 days.

BIPM was administered to 12 patients with endometritis(3), puerperal uterine infection(2), pyometra(2), salpingitis(2), oophoritis(1), Douglas abscess(1) and Bartholin's abscess(1). The following results were obtained.

1. The clinical effect was good in 12 cases, and the efficacy rate was 100%.
2. Bacteriologically, 13 strains were isolated from 9 patients. The causative organisms were eliminated in 10 strains and the eradication rate was 76.9%.
3. No side effect were observed in any cases. A transient elevation of GPT and Al-P occurred in one patient.

BIPM is expected to be useful in the treatment of obstetric and gynecological infections.