

産婦人科領域における biapenem の臨床的有用性の検討

滝沢 憲・井口登美子・武田佳彦

東京女子医科大学産婦人科学教室*

若年婦人の卵管炎は、骨盤腹膜炎になり易く、慢性化すると妊孕能を損なうので、初期に抗菌剤を効果的に用いて完全治癒させることは極めて有意義である。今回、急性卵管炎4症例(23~35歳)に、新しいカルバペネム系抗生物質 biapenem (BIPM)を用いる機会を得た。1回300mg、1日2回、30分間で点滴静注する方法で4~6日間投与した。臨床的に4例全てで解熱し、白血球の正常化、CRP値の陰転化などが見られ、2例では有効、そして2例では著効が得られた。細菌学的には治療前の4例中2例で、子宮腔内膿汁中から *Corynebacterium* sp., *Prevotella bivia* および *Bacteroides melaninogenicus* が分離できたが、治療後には消失した。一方、臨床検査値異常および副作用は全く認められなかったことから BIPM は、急性卵管炎に対して有用性が高いと判定された。

Key words: Biapenem, 産婦人科, 臨床効果

Bipenam(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく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、 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有する。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 (DHP-I) に対する安定性を、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^{1,2)}。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、我々は産婦人科領域における本剤の臨床的検討を行ったので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象

平成4年12月から平成5年1月までの間に東京女子医科大学産婦人科に入院し、治療の同意が得られた産婦人科領域感染症4例を対象とした。対象患者の年齢は、23~35歳(平均29歳)、急性卵管炎4例であった。

2. 投与方法

投与方法は BIPM 300mg を生理食塩水 100ml に溶解し、30分間で点滴静脈内投与した。投与量は1回300mg、1日2回投与し、投与期間は4~6日であった。

3. 効果判定

臨床効果の判定基準は、原則としてすでに報告されている岡田等の方法に準じた⁴⁾。本剤投与により主要自・他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った

場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で効果の認められないものを無効とした。

4. 臨床効果

本剤投与症例の年齢、診断名および基礎疾患、1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌(投与前/投与後)、細菌学的効果、臨床効果および副作用の有無を Table 1 に示した。臨床効果は急性卵管炎4例に対して著効2例、有効2例であった。

5. 細菌学的効果

BIPM の細菌学的効果は、子宮腔内膿汁4例中2例にグラム陽性菌の *Corynebacterium* sp. また、各々にグラム陰性嫌気性菌である *Prevotella bivia* および *Bacteroides melaninogenicus* が混合菌のかたちで分離され、投与後に菌は全て消失した。

6. 副作用および臨床検査値異常

副作用については、BIPM 投与による自他覚的な副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の変動については、本剤投与前後の血液一般、肝機能、腎機能および体温について Table 2 に示した。副作用および臨床検査値異常は全例認められなかった。

II. 考 察

産婦人科領域感染症における卵管炎は、性交渉などに伴い感染が子宮内膜そして卵管内膜に上行性に広がって急性卵管炎となり、更に感染が進行すると骨盤腹膜炎になり易い。慢性化すると妊孕能を損なうので、特に若年婦人は初期に広い抗菌スペクトルと強い抗菌力

Table 1. Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis	biapenem			Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
		Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before ----- After			
1	34	Acute Salpingitis	300 × 2	5	2.4	N.D.	Unknown	Good	None
		—				N.D.			
2	24	Acute Salpingitis	300 × 2	5	3.0	N.D.	Unknown	Excellent	None
		Interruption				N.D.			
3	35	Acute Salpingitis	300 × 2	6	3.6	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. bivia</i> (<i>B. bivius</i>)	Eradicated	Good	None
		—				N.D.			
4	23	Acute Salpingitis	300 × 2	4	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>B. melaninogenicus</i>	Eradicated	Excellent	None
		—				N.D.			

N. D. : not detected

Table 2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

Case No.	Age (y)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	AIP (IU)	γ-GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	Temperature (°C)
1	34	B	367	11.7	5200	12	6	124	4	6.4	0.8	4.1	38.2
		A	377	11.8	6000	10	6	119	4	9.1	0.5	0.4	36.8
2	24	B	430	14.3	10200	14	9	53	15	9.2	0.9	0.8	38.8
		A	396	12.2	3800	14	7	111	12	6.2	0.7	0.6	35.6
3	35	B	392	12.7	16100	8	4	123	5	15.8	0.8	27.0	37.5
		A	342	11.0	7600	10	6	97	6	6.1	0.7	2.6	36.2
4	23	B	347	10.8	10100	17	9	151	18	14.5	0.9	7.3	38.8
		A	336	10.5	4500	10	7	123	16	8.2	0.8	2.4	36.4

B: before A: after

を有し、加えて高い安全性が要求される抗菌剤を効果的に用いて、完全治癒させることが極めて有意義である。新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem は既存のカルバペネム系抗生物質と同様、その広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有する。特に、緑膿菌に対する抗菌力は既存のカルバペネム系抗生物質の中では最も優れている。また、imipenem (IPM) はヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対して不安定であったため、DHP-I 阻害剤 cilastatin の併用が必要であったり⁵⁾、panipenem が腎毒性が強いために腎毒性の低減剤を配合する必要性がある等⁶⁾、いくつかの問題点を有していた。本剤は DHP-I に極めて安定であるため、単剤にて臨床使用が可能となった。また、これま

での臨床報告で比較するかぎり、副作用および臨床検査値異常の発現頻度も既存品より低い傾向が認められる。

今回産婦人科領域感染症に対する成績は、急性卵管炎 4 例に対して BIPM 300mg 1 日 2 回、4~6 日間の 30 分点滴静注で全例有効であった。分離菌はグラム陽性菌の *Corynebacterium* sp. また、各々にグラム陰性嫌気性菌である *Prevotella bivia* および *Bacteroides melaninogenicus* が混合菌のかたちで分離され、細菌学的効果は投与後菌はともに消失した。

BIPM の吸収および排泄は、300mg (力価) 1 回 60 分点滴投与時の血清中濃度は、点滴終了時 17.1 ± 2.1 μg/ml、1 時間後 6.0 ± 1.1 μg/ml、4 時間後 0.8 ± 0.2 μg/ml であり

尿中回収率は12時間で63.4±4.5%と報告されている⁷⁾。

以上の成績から、BIPMは1回300mg、1日2回投与にて若年婦人の急性卵管炎を含む産婦人科領域感染症に対して十分臨床的有用性が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: *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
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36(2): 481~483, 1992
- 3) 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
- 4) 岡田弘二, 他:産婦人科領域感染症に対する新しい経口セフェム剤ME1207の臨床的検討。産婦人科の世界45(2):149~166, 1993
- 5) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R and Kahem M: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 62~70, 1982
- 6) 上野一恵, 島田 馨:第38回日本化学療法学会西日本支部総会,新薬シンポジウム(I)。CS-976, 岐阜, 1990
- 7) 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(I)。L-627, 神戸, 1993

Clinical study of biapenem in patient with gynecologic infections

Ken Takizawa, Tomiko Iguchi and Yoshihiko Takeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College, School of Medicine,
8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Biapenem(BIPM) is a new 4-methyl carbapenem antibiotic with an exceptionally broad spectrum of an antibacterial activity *in vitro* and is stable to human renal dehydropeptidase -I (DHP-I). In this study, BIPM was intravenously administered to 4 patients with acute salpingitis at a dose of 300mg, 2 times for 4 to 6 consecutive days.

The clinical effects of BIPM were estimated to be excellent in 2 cases and good in 2 cases as for bacterial effect, three strains, *Corynebacterium* sp., *Prevotella bivia* and *Bacteroides melaninogenicus*, were eradicated after treatment. No side effects or abnormal laboratory test values were observed. Ultimately, BIPM were very useful for gynecologic infections.