

## 産婦人科領域における biapenem の臨床的検討

八神喜昭・花田征治・生田克夫  
名古屋市立大学医学部産科婦人科\*

堀 悟・細井延行・樋口和宏・足立立子・生川剛史  
名鉄病院産婦人科

森田康敬  
中津川市民病院産婦人科

新規開発の注射用 carbapenem 系抗生物質 biapenem(BIPM)の産婦人科領域感染症に対する臨床効果と安全性の検討を行った。臨床効果の検討は投与した11例中除外症例1例を除いた10例(産褥熱2例,産褥子宮内感染4例,子宮内膜炎3例,バルトリン腺膿瘍1例)を対象に行った。投与方法は,1回300mgを1日2回,4~9日間点滴静注し,臨床効果は著効5例,有効5例であった。副作用,臨床検査値異常は1例も認められなかった。以上より,BIPMは産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

**Key words** : Biapenem, カルバペネム, 産婦人科領域感染症, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は,日本レグリー株式会社において新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質で,ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に安定であることからDHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤を配合することなく単剤での投与が可能である<sup>1,2)</sup>。また, $\beta$ -lactamaseに極めて安定で,グラム陽性菌,グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し,その作用は殺菌的であり<sup>3,4)</sup>,マウスを用いた各種実験感染症に対しては*in vitro*の抗菌力を上回る強い感染防御効果が得られている<sup>5)</sup>。今回われわれは産婦人科領域の感染症に対し,本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。

### I. 対象ならびに方法

対象は,平成4年10月から平成5年6月までの間に名古屋市立大学病院産科婦人科および関連施設の産婦人科を受診した産婦人科領域感染症11例のうち感染徴候不明確の1例を除く10例である。疾患の内訳は産褥熱2例,産褥子宮内感染4例,子宮内膜炎3例,バルトリン腺膿瘍1例であった。年齢は21歳~44歳で,平均27.3歳であった。臨床試験参加の際に充分説明をし,全症例について同意を得たうえで投与した。BIPMの投与量,投与方法は1回300mgを1日2回,生理食塩液100mlに溶解し30~60分かけて点滴静注した。なお,投与開始

前に皮内反応を実施し,陰性であることを確認した。臨床効果の判定は自他覚症状の改善度により下記の基準で行った。

著効:主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し,治癒に至った場合

有効:主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し,その後治癒した場合

無効:主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合

ただし,手術・切開などの外科的処置を併用して著効であったものは,著効とせずすべて有効とした。

### II. 結 果

全症例の臨床成績をTable 1に示した。

臨床効果判定が可能であった10例では,投与期間は4~9日間で平均投与日数は5.5日であり,うち8例が5日間以内の投与であった。臨床効果は,著効5例,有効5例で子宮内感染9例,外性器感染1例の全例が有効以上と優れた成績であった。

細菌学的効果では,細菌検査を行った10例中9例(検体の採取部位は,悪露5例,子宮内容3例,膿瘍内膿汁1例)の9例で悪露1例は細菌培養陰性)において細菌が分離され,単独菌感染6例,複数菌感染3例で,消失7例,菌交代2例と消失率は100%であった。分離された

\* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

Table 1. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Dose (mg×times×day)	Total dose (mg)	Bacteriological examination		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
						Specimens for culture	Isolated organisms (MIC* $\mu$ g/ml) before treatment after treatment			
1	27	Puerperal fever	—	300×2×5	3000	Lochia	<i>Enterococcus</i> sp. N.C.	Eradicated	Good	(—)
2	28	Puerperal fever	IgA glomerulonephritis Goiter	300×2×6	3600	Lochia	N.C. N.C.	Unknown	Excellent	(—)
3	24	Puerperal intrauterine infection	—	300×2×6	3300	Lochia	<i>Enterococcus</i> sp. N.C.	Eradicated	Good	(—)
4	31	Puerperal intrauterine infection	—	300×2×5	3000	Lochia	<i>Enterococcus</i> sp. N.C.	Eradicated	Good	(—)
5	24	Puerperal intrauterine infection	—	300×2×5	3000	Lochia	<i>K. pneumoniae</i> <i>Bacteroides</i> sp. N.C.	Eradicated	Excellent	(—)
6	32	Puerperal intrauterine infection	—	300×2×5	2700	Uterine fluid	<i>Enterococcus</i> sp. <i>S. epidermidis</i> <i>Bacteroides</i> sp.	Replaced	Good	(—)
7	26	Endometritis	—	300×2×5	3000	Uterine fluid	<i>A. calcoaceticus</i> (0.39) <i>E. faecium</i> (>100)	Replaced	Excellent	(—)
8	44	Endometritis	—	300×2×9	4800	Uterine fluid	<i>E. coli</i> (0.10) <i>E. faecalis</i> (6.25) N.C.	Eradicated	Good	(—)
9	22	Endometritis	—	300×2×5	3000	Uterine fluid	<i>S. epidermidis</i> (1.56) N.C.	Eradicated	Excellent	(—)
10	21	BARTHOLIN'S abscess	—	300×2×5	2700	Pus	<i>S. epidermidis</i> (50) <i>Bacteroides</i> sp. N.C.	Eradicated	Excellent	(—)
11	21	Oophoritis	—	300×2×4	2100		N.D.	Unknown	Unknown	(—)

\*MIC : 10<sup>6</sup> cells/ml N.C. : Negative culture N.D. : not done

菌株の内訳は *Staphylococcus epidermidis* 2株, *Enterococcus faecalis* 1株, *Enterococcus* sp. 4株, *Escherichia coli* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1株, *Bacteroides* sp. 2株で全 12菌株が除菌された。

菌交代による出現菌は *S. epidermidis*, *Bacteroides* sp. および *Enterococcus* sp. 各 1株の計 3株であった。安全性の検討は 11例全例で行ったが、副作用、臨床検査値異常とも認められなかった (Table 1, 2)。

Table 2. Laboratory findings before and after treatment of biapenem

No.		RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	AL-P (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	B	398	12.2	36.6	12600	12	15	494	155	7	12	0.5	5.5
	A	411	12.8	37.7	4400	13	14	334	138	8	13	0.3	0.5
2	B	423	12.4	39.5	11300	26	35	649	190	9	10	0.4	5.3
	A	414	12.3	38.3	4400	11	11	414	150	9	13	0.5	1.6
3	B	403	11.9	36.9	10300	11	9	294	294	16	13	0.4	##
	A	385	11.5	36.0	7300	25	30	257	257		15	0.6	+
4	B	429	11.6	37.6	5100	22	17	646	292	8	11	0.4	##
	A	460	12.2	41.0	5300	15	14	481	269	5	12	0.5	±
5	B	413	10.5	35.3	11900								8.6
	A	466	12.0	39.7	5900	11	12	395	185	13	9	0.5	0.8
6	B	419	12.4	39.3	8600	8	7	249	177	8	11	0.8	0.7(4.2*)
	A	402	11.8	37.8	4500	8	7	230	139	9	10	0.6	0.7
7	B	509	14.7	44.4	11300	17	11	291	159		12	0.4	0.6
	A	474	13.9	41.9	8000	14	13	220	145	15	11	0.3	0.3
8	B	421	12.4	37.5	15200	25	6	214	72		13	0.7	14.5
	A	375	11.0	32.6	6900	11	9	137	74	19	7	0.5	1.3
9	B	385	12.6	37.5	5300	18	10	320	91	8	11	0.6	##
	A	381	12.5	37.3	5000	12	12	247	91		12	0.5	±
10	B	447	11.8	37.6	12900	15	10	269	102	12	8	0.6	1.0
	A	453	12.0	38.1	5900	17	14	217	97	12	10	0.5	—
11	B	331	11.3	36.7	4100	12	7	246	86	5	9	0.6	—
	A	317	11.4	34.0	4900	9	6	227	80	5	6	0.6	—

B : before A : after \*during

### III. 考 按

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 BIPM は、腎 DHP-I に対する安定性を増すためカルバペネム骨格の 4 $\alpha$  位に methyl 基を、ブドウ球菌属や緑膿菌に対する抗菌力の増強およびカルバペネム系抗生物質の副作用として重要な中枢神経系障害、腎毒性の軽減のために 3 位に pyrazolotriazolium 基が導入されている。今回われわれは BIPM を産婦人科領域感染症の中等症および重症例に対して使用し、著効 5 例、有効 5 例と優れた成績が得られ、しかも既存のカルバペネム系抗生物質の 1 日投与量が 500~1000mg であるのに対し、BIPM は全例 1 日 600mg と比較的少ない投与量と平均 5.4 日という短い投与期間で優れた臨床効果が得られた。

安全性に関しては、本剤の投与による副作用および臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

以上の結果より、BIPM は産婦人科領域の中等症および重症感染症に対し優れた有用性が期待できる薬剤であることが示され、しかも既存のカルバペネム系抗生物質よりも比較的少ない投与量で効果が得られる可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T : *In vitro* and *In vivo* Activities of LJC 10,627, a New Carbapenem with Stability to Dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother.* : 35(1), 203~207 (1991)
- 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(2), 481~483 (1992)
- 3) 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)
- 4) Neu H C, Jian-Wei G U, Wei Fang and Nai-Xun Chin: *In vitro* Activity and  $\beta$  - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob. Agents Chemother.*: 36(7), 1418~1423 (1992)
- 5) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* Antibacterial Activity and Beta - Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbil. Infect Dis.*: 9,625~629 (1990)

### Clinical studies on biapenem in obstetrics and gynecology

Yoshiaki Yagami, Seiji Hanada and Katsuo Ikuta

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School  
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Satoru Hori, Nobuyuki Hosoi, Kazuhiro Higuchi, Ritsuko Adachi and Tsuyoshi Narukawa  
Department of Obstetrics and Gynecology, Meitetsu Hospital

Yasutaka Morita

Department of Obstetrics and Gynecology, Nakatsugawa City Hospital

The clinical effects and safety of biapenem(BIPM) on infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology were investigated in 11 patients.

The drug was intravenously infused at a dose of 300 mg twice a day. The effect was excellent in 5, good in 5. We noted no adverse reactions or abnormalities of laboratory findings.