

産婦人科領域における biapenem の臨床的検討

石河 修・藤野祐司・今中基晴・大仲博之・本田謙一・中田真一・荻田幸雄
 大阪市立大学医学部産科婦人科学教室*

田中文平

大阪市立十三市民病院産婦人科

西村淳一・池田春樹

大阪市立北市民病院産婦人科

濱田和孝・山本久美夫・岩佐知子

大阪市立城北市民病院産婦人科

津田浩史

大阪市立桃山市民病院産婦人科

迫 久男

大阪市立住吉市民病院産婦人科

田村俊次

和泉市立病院産婦人科

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)を産婦人科領域感染症、産褥子宮内感染2例、子宮溜膿腫、子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎、バルトリン腺炎、細菌性膣炎各1例の計8例に投与し、臨床的効果、安全性および有用性について検討した。

これら8症例に本剤1回300mgを1日2回、4~10日間点滴静注した。有効性の評価可能症例は6例で、有効5例、無効1例であり、有効率は83.3%であった。起炎菌は3例より *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp.それぞれ1株が検出され、2株が消失し、1株(*S. epidermidis*)が減少した。

本剤投与によると考えられる自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。本剤は産婦人科領域感染症に対して有用性が高い薬剤と考えられた。

Key words : Biapenem, カルバペネム, 産婦人科領域感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系のβ-ラクタム系抗生物質であり、カルバペネム骨格の4位にmethyl基を、3位にpyrazolotriazolium基を有し¹⁾、ヒトおよび各種動物のデヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に安定で、酵素阻害剤の併用を必要とせず、単剤にて使用可能である²⁾。毒性は全般的に他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられるが、特に中枢神経系に対する作用は動物実

験においてほとんど認められていない^{3,4)}。

本剤は各種細菌由来のβ-ラクタマーゼに極めて安定で、*Staphylococcus aureus*などのグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌、*Bacteroides fragilis*などの各種嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である⁵⁻⁷⁾。さらに実験動物での*S. aureus*, *P. aeruginosa*などの各種病原菌による感染動物実験において顕著な治療効果があると報告されてい

* 〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

る^{8,9)}。

今回、8例の産婦人科領域感染症に本剤を投与し有用性の臨床的検討を行う機会を得たので報告する。

対象は平成4年11月から平成5年5月までの間に大阪市立大学医学部附属病院産婦人科および関連病院産婦人科を受診し、入院した産褥子宮内感染(2例)、子宮溜膿腫(1例)、子宮内膜炎(1例)、卵管炎(1例)、骨盤腹膜炎(1例)、バルトリン腺炎(1例)、筋腫分娩に合併した細菌性膣炎(1例)の計8例で、年齢は20歳から85歳で、平均48.8歳であった(Table 1)。なお、本試験の開始に先立ち試験内容を説明し、患者または患者の保護者より試験参加の同意を得た。

投与方法は本剤1回300mgを1日2回、30~60分間点滴静注にて、4~14日間(平均5.6日間)投与した。

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なった。

1. 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。
2. 有効: 主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

3. 無効: 主要自他覚症状が3日経過しても改善の徴候が認められない場合。

4. 判定不能

なお、手術・切開などの外科的療法を併用して著効であったものは全て有効とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長より消失、減少または部分消失、菌交代、存続、不明の5段階で評価した。なお、有用性の判定は臨床的效果、細菌学的効果および安全性をもとにして極めて有用、有用、有用性なし、判定不能の4段階にて評価した。

今回の検討において効果判定可能症例は6例で、その内訳は産褥子宮内感染、子宮溜膿腫、子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎、バルトリン腺炎各1例であった。一方、臨床効果は有効5例、無効(産褥子宮内感染)1例であった。症例7は治療経過において、臨床症状は認められたものの、CRP、白血球数などの異常値が認められず感染症状不明確のため、症例8は対象外疾患のため判定不能とした。

分離菌は3例より *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp. がそれぞれ1株検出さ

Table 1. Clinical summary of biapenem treatment

No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage			Organism (MIC µg/ml) Before ↓ After	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
			Daily dose (g×times)	duration (day)	Total dose (g)				
1	44	Puerperal intrauterine infection (Myoma uteri)	0.3 × 2	4	2.4	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Poor	(-)
2	85	Pyometra	0.3 × 2	5	3.0	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Good	(-)
3	54	Endometritis (Chronic hepatitis)	0.3 × 2	6	3.3	<i>S. epidermidis</i> (1.56) ↓ <i>S. epidermidis</i> (>100)	Decreased	Good	(-)
4	20	Salpingitis	0.3 × 2	6	3.3	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Good	(-)
5	52	Pelveoperitonitis	0.3 × 2	5	3.0	<i>Propionibacterium</i> sp. ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)
6	41	Bartholinitis	0.3 × 2	4	2.1	<i>Corynebacterium</i> sp. (12.5) ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)
7	39	Puerperal intrauterine infection (Placenta praevia)	0.3 × 2	5	2.7	-	Unknown	Unevaluable	(-)
8	55	Bacterial vaginitis (Delivered myoma)	0.3 × 2	10	6.0	-	Unknown	Unevaluable	(-)

N. D.: not detected

Table 2. Laboratory findings before and after administration of biapenem

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA) (IU)*	γ -GTP (IU)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	290	8.5	26.0	18200	0.0	12.0	34	15	247*	7	0.4	6	0.8
	A	349	10.4	30.9	14500	1.0	58.6	15	10	268*	12	0.5	9	0.7
2	B	236	7.3	23.7	10120	0.2	31.9	9	5	5.3	6	0.4	18.6	1.4
	A	191	6.0	20.3	5770	2.4	33.5	—	—	—	—	—	—	—
3	B	359	11.1	31.9	5700	1.0	7.1	42	56	154*	28	1.1	10	0.6
	A	366	11.5	32.6	3800	6.0	7.5	64	59	175*	35	0.3	15	0.5
4	B	448	13.5	41.7	13080	0.4	34.3	13	8	7.5	6	0.7	10.2	0.6
	A	449	13.2	41.0	4530	2.4	44.9	13	10	6.2	7	0.3	10.9	0.7
5	B	371	10.8	32.3	10100	1.0	39.7	23	18	283*	56	0.5	9	0.7
	A	372	11.3	33.0	8300	—	41.5	36	22	235*	35	0.5	8	0.7
6	B	495	13.3	40.0	9100	4.0	34.8	14	10	161*	10	0.7	13	0.8
	A	488	12.7	40.2	10700	—	32.2	16	10	—	—	—	9	0.7
7	B	307	10.0	29.1	6800	1.0	33.8	22	22	135*	4	0.5	4	0.7
	A	316	10.7	30.6	5200	0.0	28.0	26	17	126*	3	0.6	7	0.8
8	B	299	7.7	23.8	7100	—	49.6	10	6	157*	5	0.3	6	0.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B: before administration of biapenem

A: after administration of biapenem

Table 3. Efficacy of biapenem classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Puerperal intrauterine infection	1			1	0/1
Pyometra	1		1		1/1
Endometritis	1		1		1/1
Salpingitis	1		1		1/1
Pelveoperitonitis	1		1		1/1
Bartholinitis	1		1		1/1
Total	6		5	1	5/6(83.3)

れ、2株が消失し、1株(*S. epidermidis*)が減少した。

本剤投与によると考えられる自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった (Table 1, 2)。

産婦人科領域感染症はグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで幅広い起炎菌が検出され、その治療には広範な抗菌スペクトルを有する抗生物質が必要である。BIPMは*S. aureus*などのグラム陽性菌、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、*B. fragilis*などの各種嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的に作用するとされており、今回の産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行なえた臨床効果判定可能例6症例での有効率は83.3%(5/6)であった (Table 3)。一

方、無効と判定された症例1は本剤投与前に PIPC、CZX併用投与にて無効であり、BIPM使用後はIPM/CSで治療したがやや有効にとどまった症例であり、難治性の感染症であった可能性が高いと考えられた。その他の5症例から得られた成績は本剤の抗菌力を裏付ける結果であった。

以上の成績から BIPMは産婦人科領域感染症においても有用性が高く、安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 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 Agent Chemother* 36(2): 481~483, 1992
- 3) Kamei 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]-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627)], a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 β Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acids, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats: *Antimicrob Agent Chemother* 37: 199~202, 1993
- 5) 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 Agent Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 6) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and β -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36(7): 1418~1423, 1992
- 7) Yoshida M and Mitsuhashi M: *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
- 8) Petersen P J, Jacobs N V and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agent Chemother* 35: 203~207, 1991
- 9) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new 1 β -methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

Clinical studies on biapenem in the obstetrical and gynecological infection

Osamu Ishiko, Yuji Fujino, Motoharu Imanaka, Hiroyuki Onaka,
Kenichi Honda, Shinichi Nakata and Sachio Ogita

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

Bunpei Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City Juso Citizen's Hospital

Junichi Nishimura, Haruki Ikeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Kita Municipal Hospital

Kazutaka Hamada, Kumio Yamamoto and Tomoko Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Municipal Shirokita Citizen's Hospital

Hiroshi Tsuda

Department of Obstetrics and Gynecology, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Hisao Sako

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City Sumiyoshi Municipal Hospital

Toshitsugu Tamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Izumi Municipal Hospital

Clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, were performed and the following results were obtained.

BIPM was administered to 8 cases with obstetric and gynecological infections such as puerperal intrauterine infection, pyometra, endometritis, salpingitis, pelveoperitonitis, bartholinitis and bacterial vaginitis.

The efficacy was evaluated as good in 5 cases and unknown in 2 cases. As the efficacy rate of BIPM was 83.3%.

No side effects and abnormal laboratory findings were observed during the treatment in all patients.