

産婦人科領域感染症に対する biapenem の臨床的検討

高杉信義・武田 理・末広 寛・佐世正勝・加藤 紘
山口大学医学部産科婦人科学教室*

成松昭夫・岡田 理
長門総合病院産婦人科

鳴村勝典・石松正也
宇部興産中央病院産婦人科

山下三郎
周東総合病院産婦人科

長屋寿雄・中村 薫
小郡第一総合病院産婦人科

山口大学医学部産婦人科および4関連施設において、biapenem(BIPM)の産婦人科領域における臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 産婦人科領域感染症16例にBIPMを1回0.3~0.6g, 1日2~3回投与した。除外・脱落の3例を除いた計13例で臨床効果を検討したところ、有効10例・無効3例であり、有効率は77% (10/13)となった。

2. 細菌学的効果は、解析対象13例で、BIPM投与前に起炎菌が陰性であった症例を除く7例の起炎菌9株について検討した。その結果、好気性グラム陽性菌は3株中2株消失・1株減少であった。好気性グラム陰性菌は3株中2株消失・1株存続であった。また嫌気性菌では3株すべてが消失し、全体では9株中消失7株・減少1株・存続1株となった。減少1株は *Enterococcus faecalis* であり、存続1株は *Escherichia coli* であった。

3. 副作用

投与全症例16例の検討で、BIPM投与中に臨床症状も臨床検査値の異常も認めなかった。

4. 有用性

解析対象13例で、有用10例、有用性なし3例となった。

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, Infection, Obstetrics & Gynecology

Biapenem(BIPM)はカルバペネム系抗生物質に属し、各種細菌の産生する β -Lactamaseに対して極めて安定でその阻害活性をも有するため、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に及ぶきわめて広範囲の抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を示す。また、BIPMは腎のDehydropeptidase-Iによりほとんど分解されず、単剤で治療効果が期待できる薬剤である。

今回、山口大学医学部産婦人科を中心として4関連施設

において、BIPMを産婦人科領域感染症に使用する機会を得、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象, 投与方法, 観察項目ならびに効果判定基準

1. 対象 (Table 1)

対象は、山口大学医学部産婦人科および4関連施設において、1992年10月より1993年7月までの10カ月間に、産婦人科領域の細菌感染症患者と診断した16例である。それらの症例の概要をTable 1に示した。

* 〒755 山口県宇部市小串1144

Table 1. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Diagnosis	Biapenem			Causative organism	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before ----- After			
1	23	Puerperal intrauterine infection ----- —	300 × 2	5	3.0	<i>β</i> - Streptococcus ----- (—)	Eradicated	Good	—
2	78	Pyometra ----- —	600 × 2	10	12.0	Anaerobic GNR ----- (—)	Eradicated	Good	—
3	28	Endometritis ----- Myoma uteri	300 × 2	8	4.5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ----- <i>E. coli</i>	Partially Eradicated	Good	—
4	25	Salpingitis ----- —	300 × 2	4	2.4	(—) ----- N. T.	Unknown	Good	—
5	44	Salpingitis ----- —	300 × 2	5	2.4	(—) ----- (—)	Unknown	Poor	—
6	54	Salpingitis ----- —	300 × 2	6	3.3	CNS ----- (—)	Eradicated	Good	—
7	25	Oophoritis ----- —	300 × 2	7	3.9	(—) ----- (—)	Unknown	Good	—
8	42	Adnexitis ----- —	300 × 2	9	4.8	<i>E. coli</i> ----- (—)	Eradicated	Good	—
9	27	Adnexitis ----- —	300 × 2	11	6.0	(—) ----- (—)	Unknown	Good	—
10	74	Pelvic cellulitis ----- Cervical cancer	300 × 3	4	3.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ----- (—)	Eradicated	Good	—
11	64	Pelvic cellulitis ----- Cervical cancer	600 × 2	7	8.4	<i>E. faecalis</i> ----- <i>E. faecalis</i>	Decreased	Poor	—
12	46	Pelvic peritonitis ----- —	300 × 3	5	4.2	(—) ----- (—)	Unknown	Poor	—
13	36	Pelvic peritonitis ----- Ovarian tumor	300 × 3	6	5.4	(—) ----- (—)	Unknown	Good	—
14	59	Pyometra ----- Cervical cancer	300 × 2	8	4.8	/	Not evaluated	Not evaluated	—
15	56	Abdominal abscess ----- —	300 × 2	7	4.2	/	Not evaluated	Not evaluated	—
16	72	Pelvic peritonitis ----- Ovarian cancer	300 × 2 300 × 3	7	5.1	/	Not evaluated	Not evaluated	—

N. T. : not tested

これら 16 例の年齢は 23～78 歳 (平均 47.1 歳) で、体重は 28～70kg (平均 50.1kg) であった。

今回の検討で、脱落・除外症例となったのは 3 例で、内訳は感染症状不明確のため脱落症例となった子宮頸癌に合併した子宮留膿腫 1 例 (症例 14)、産婦人科領域感染症の対象外疾患のため除外症例となった腹壁膿瘍 1 例 (症例 15)、および真菌感染合併よりフルコナゾールを併用投与したため脱落症例となった骨盤腹膜炎 1 例 (症例 16) である。その他 13 例を臨床効果判定の解析対象として、BIPM の有効性等を検討した。

感染症 13 例は全て内性器感染であり、その内訳は、産褥子宮内感染 1 例、子宮留膿腫 1 例、子宮内膜炎 1 例、卵管炎 3 例、卵巣炎 1 例、子宮付属器炎 2 例、骨盤死腔炎 2 例、および骨盤腹膜炎 2 例である。

2. 投与方法

全症例 16 例の投与方法は、1 日 0.3g × 2 回投与が 10 例と最も多く、1 日 0.3g × 3 回投与 3 例、1 日 0.6g × 2 回投与 2 例、および 1 日 0.3g × 2 回と 1 日 0.3g × 3 回の併用投与 1 例であった。全例 100～250 ml の点滴静注にて、30～60 分間で投与した。

投与日数は、自他覚的症狀がほとんど消失する時期まで、または無効と判定した時期までとしたが、実際の投与日数は 4～11 日間 (平均 6.8 日間)、総投与量は 2.4～12.0g (平均 4.8g) であった。

3. 観察項目

BIPM の投与前、投与中、投与後の自他覚症状、一般血液検査 (赤血球数、白血球数、好酸球の比率)、肝機能検査 (S-GOT、S-GPT、ALP)、腎機能検査 (BUN、S-Creatinine)、CRP および起炎菌の同定などによって、薬剤の有効性と副作用の有無について検討した。

Table 2. Clinical effect of biapenem

Infectious disease	Number	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Puerperal intrauterine infection	1	0	1	0	1/1
Pyometra	1	0	1	0	1/1
Endometritis	1	0	1	0	1/1
Salpingitis	3	0	2	1	2/3
Oophoritis	1	0	1	0	1/1
Adnexitis	2	0	2	0	2/2
Pelvic cellulitis	2	0	1	1	1/2
Pelvic peritonitis	2	0	1	1	1/2
Total	13	0	10	3	10/13 (77%)

Table 3. Bacteriological effect of biapenem

Causative organism	Number	Eradicated	Decreased	Unchanged	Eradicated rate
Coagulase (-) <i>staphylococcus</i>	1	1	0	0	1/1
β - <i>Streptococcus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	1	0	0/1
<hr/>					
<i>Escherichia coli</i>	2	1	0	1	1/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	1/1
<hr/>					
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	0	0	1/1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1	0	0	1/1
Anaerobic GNR	1	1	0	0	1/1
Total	9	7	1	1	7/9

4. 効果判定

① 臨床効果判定基準

臨床効果は、著効、有効、無効の3段階に分け、その効果判定を次のように設定した。

- 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、その後治癒に至った場合
- 3) 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
- 4) 判定不能

ただし、手術・切開等の外科的療法を併用して著効であったものは、著効とはせず有効とした。

② 細菌学的効果判定

起炎菌の消長から、1: 消失(陰性化)、2: 減少又は部分消失、3: 存続(不変)、4: 菌交代、5: 不明の5つに分類した。

③ 有用性の判定

患者の背景、臨床効果、細菌学的効果、安全性を総合的に勘案し、1: 極めて有用、2: 有用、3: 有用性なし、4: 判定不能の4段階で判定した。

II. 結 果

1. 臨床効果 (Table 2)

感染症解析対象13例に対する臨床効果は、有効10例、無効3例であり、有効率は77% (10/13)であった。

その内訳では、産褥子宮内感染1例・子宮留膿腫1例・子宮内膜炎1例はそれぞれ有効であった。卵管炎では3例中有効2例・無効1例であり、卵巣炎1例および子宮付属器炎2例もそれぞれ有効であった。骨盤死腔炎は2例中1例有効・1例無効、および骨盤腹膜炎も2例中1例有効・1例無効であった。

2. 細菌学的効果 (Table 3)

解析対象13例で、BIPM投与前に起炎菌が陰性であった症例を除く7例の起炎菌9株について検討した。その結果、好気性グラム陽性菌は3株であり、その中 *Coagulase negative staphylococcus* と β -*Streptococcus* の2株は消失、*Enterococcus faecalis* の1株は減少した。好気性グラム陰性菌も3株であり、*E. coli* と *Pseudomonas aeruginosa* のそれぞれ1株は消失し、また *E. coli* の1株は存続した。また嫌気性菌も3株であり、*Peptostreptococcus* sp.・*Bacteroides fragilis*・*Anaerobic GNR* のすべてが消失した。すなわち、全体では9株中消失7株・減少1株・存続1株であった。

3. 副作用 (Table 4)

全症例16例での安全性の検討では、BIPM投与中の異常臨床症状はなかった。また、臨床検査値では症例13

で γ -GTPが投与前150U/lと異常高値を示したが、投与後60U/lと低下し正常値に近づき、本剤投与による悪化はなかった。従って、全例に本剤投与による臨床検査値悪化変動を認めなかった。

4. 有用性

臨床効果、細菌学的効果および副作用を総合的に勘案した、BIPMの産婦人科領域感染症に対する有用性は、有用10例、有用性なし3例となった。

III. 考 察

産婦人科領域感染症の起炎菌としては、*E. coli*を始めとするグラム陰性桿菌や*B. fragilis*などの嫌気性菌が重要視されている。また近年、Immunocompromised hostの患者にも積極的に癌化学療法や手術を施行することもあって、難治性感染症の原因菌である*P. aeruginosa*を始めとするブドウ糖非発酵菌が増加し、治療に難渋することも多々ある。

BIPMは、日本レグリー株式会社で開発されたカルバペネム系注射用抗生物質である。カルバペネム系抗生物質は、 β -lactam系抗生物質の中でも特に強い抗菌力と広範な抗菌スペクトルを有し、臨床的にも有用性の極めて高い抗生物質として認められている。BIPMもUbukawa et al.¹⁾ およびYoshida et al.²⁾ の報告によれば、好気性・嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に*P. aeruginosa*や*B. fragilis*にはimipenem (IPM)の2倍以上の抗菌活性がある。また、従来のカルバペネム系抗生物質は、腎のDehydropeptidase-1に不安定なため合剤で投与しなければならなかったが、BIPMはPetersen et al.³⁾ やHikida et al.^{4,5)} の報告では、腎のDehydropeptidase-1に非常に安定であり、単剤投与が可能である。

今回、産婦人科領域感染症に対してBIPMを投与して、その臨床的有用性を検討したところ有効率は、77% (10/13)であり、著しく良好とはいえないが、全例が内性器感染であることを考慮すれば、まずまずの成績と考える。

細菌学的効果に関して、BIPMはUbukawa et al.¹⁾ およびYoshida et al.²⁾ の報告によれば、難治性感染症の起炎菌となる*P. aeruginosa*はMICが0.1~25 μ g/mlで、また*B. fragilis*はMIC 0.1~3.13 μ g/mlで共に強い抗菌活性を示しており、今回の成績でも1株ずつではあるがいずれも消失していた。また、存続した*E. coli*は、BIPMのMICが0.02~0.1 μ g/mlと強い抗菌活性を示すにもかかわらず今回消失しなかったが、原因は不明である。減少した*E. faecalis*に対するMICが0.78~25 μ g/mlであり、減少しても納得できる成績であった。

副作用に関して、カルバペネム系抗生物質には、痙

Table 4. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (y)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U or IU/l)	S-GPT (U or IU/l)	AL-P (KA or IU/l)	γ -GTP (U or IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	23	B	353	10.3	30.3	16800	17	13	40	15	14	0.5	11.6
		A	—	—	—	—	13	13	41	16	11	0.5	2.46
2	78	B	430	13.3	41.6	7600	29	58	171	31	39	0.8	6.2
		A	348	10.9	32.7	3900	12	27	106	14	13	0.4	0.1
3	28	B	338	11.0	33.4	8400	10	11	205	9	17	0.7	1.41
		A	407	11.0	34.2	5900	14	19	200	10	14	0.61	0.62
4	25	B	416	9.5	29.3	9900	14	9	15	9	6	0.4	3.11
		A	373	9.1	28.0	7800	9	5	14	7	4	0.4	2.76
5	44	B	442	13.2	39.3	11500	—	—	—	—	—	—	5.04
		A	404	11.9	36.4	12400	6	4	20	14	13	0.5	4.81
6	54	B	403	12.6	37.5	16800	12	5	24	9	11	0.6	22.41
		A	361	11.3	33.7	6600	7	6	20	10	10	0.4	1.44
7	25	B	472	12.8	44.2	10300	8	5	117	11	10	0.6	5.9
		A	442	11.9	39.4	8210	33	35	107	10	11	0.5	0.3
8	42	B	377	8.9	27.7	11100	11	12	143	12	9	0.5	14.5
		A	407	9.4	27.8	7070	16	17	153	13	13	0.4	0.3↓
9	27	B	458	14.1	43.6	8340	12	8	91	10	9	0.6	1.2
		A	425	13.9	40.6	6800	—	—	—	—	—	—	—
10	74	B	324	10.2	31.2	5900	4	1	38	8	14	0.8	7.19
		A	304	9.6	28.7	5400	8	2	35	7	10	0.9	3.11
11	64	B	397	12.1	36.3	14700	27	37	116	20	28	1.54	12.77
		A	368	11.1	33.5	8700	19	30	195	19	14	0.79	9.60
12	46	B	435	14.7	43.3	14100	6	7	22	19	8	0.4	20.00
		A	371	12.6	36.8	10700	9	13	28	26	5	0.4	17.58
13	36	B	340	6.0	20.7	10800	35	25	27.7	150	8	0.4	10.53
		A	560	13.7	41.6	4800	25	26	10.0	60	12	0.3	1.31
14	59	B	463	14.1	42.8	4900	39	57	309	36	11	0.7	0.1
		A	470	14.6	43.4	4400	37	51	284	31	15	0.8	0.1
15	56	B	335	9.7	29.5	11000	7	9	8.7	16	11	0.6	13.43
		A	306	8.7	26.9	5900	8	9	7.5	11	8	0.8	1.74
16	72	B	187	7.4	18.7	11600	12	4	7.8	20	14	0.6	2.16
		A	193	6.7	19.7	12800	16	19	8.0	18	10	0.4	1.74

B : before A : after

攣等の中樞神経障害があるが、Kamei et al.⁶⁾の報告によれば、発生頻度がBIPMはIPMおよびcefazolinに比べ非常に少なく、通常の投与量では脳波、誘発攣増強作用は認め難い。今回の成績でも中樞神経障害はなく、また臨床検査値の異常も認められず、安全に投与ができた。

以上より、BIPMは、産婦人科領域感染症に罹患している患者にとって、有益な薬剤であると考えられた。

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: 994 ~ 1000, 1990
- 2) 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
- 3) 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: 203 ~ 207, 1991
- 4) 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
- 5) Hikida M, Kawashima K, Yoshida M and Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J. Antimicrobial Chemotherapy.* 30: 129 ~ 134, 1992
- 6) 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]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627), a Carbapenem Antibiotic with Broad Antimicrobial Spectrum. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 14: 509 ~ 517, 1991

Clinical value of biapenem in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi, Osamu Takeda, Hiroshi Suehiro, Masakatsu Sase, Hiroshi Katoh,
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamaguchi University
1144 Kogushi, Ube City, Japan

Akio Narimatsu, Osamu Okada,
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagato General Hospital

Katsunori Shimamura, Masaya Ishimatsu,
Department of Obstetrics and Gynecology, Ube Kosan Central Hospital

Saburo Yamashita
Department of Obstetrics and Gynecology, Shuto General Hospital

Toshio Nagaya, Kaoru Nakamura
Department of Obstetrics and Gynecology, Ogori Daiichi General Hospital

We performed clinical studies on biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, in obstetric and gynecological fields and obtained the following results.

BIPM was administered to 16 patients with gynecological infection. Three cases were dropped out. In other 13 cases, the clinical results were excellent in 0 case, good in 10 cases and poor in 3 cases , showing the total effective rate of 77 % .

No critical side effects were observed at all.

These results indicated that BIPM was a promising aid in obstetric and gynecological infections.