

産婦人科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討

石川陸男・石川雅嗣・清水哲也
旭川医科大学産婦人科

和田博司
栗山赤十字病院産婦人科

長谷川天洙・芳賀宏光
旭川赤十字病院産婦人科

西村恒則・鳥居 豊
北海道立紋別病院産婦人科

溝口久富
札幌社会保険総合病院産婦人科

柴田繁男
名寄市立総合病院産婦人科

斉藤康子・山下幸紀
国立札幌病院産婦人科

内潟芳之
美幌町立国民健康保険病院産婦人科

石谷敬之・牟禮一秀
日鋼記念病院産婦人科

安部政彦
遠軽厚生病院産婦人科

早川和彦・山崎知文
釧路労災病院産婦人科

新しいカルバペネム系抗生剤である panipenem/betamipron の産婦人科領域における基礎的および臨床的検討を行い下記の成績を得た。

1) 本剤0.5g/0.5g 単回点滴静脈内投与後の panipenem の血中濃度, 婦人性器各組織内濃度を測定した。投与後約1.5時間の子宮動脈血中および肘静脈血中濃度はそれぞれ6.19~7.84 μ g/ml, 7.07~8.40 μ g/mlで, 両者に差は認められなかった。また, 子宮組織および子宮付属器組織濃度は1.52~3.21 μ g/g の範囲に分布し, 各組織間に著明な濃度差は認められなかった。

2) 婦人科感染症14例に本剤を投与した結果, 臨床効果の判定可能であった13例すべてが有効以上であった。

3) 副作用は認められなかった。臨床検査値異常は1例のみにおいて白血球数, GOT の軽度上昇を認めた。

Key words : Panipenem/betamipron, 組織移行, 婦人科感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生剤 panipenem (PAPM) と organic ion transport inhibitor である betamipron (BP) を 1 : 1 (重量比) に配合した注射用抗生剤である。PAPM は β -lactamase に安定で, その阻害作用も強く, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含

む嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す。各種病原菌によるマウス感染治療実験においても優れた効果が認められており, 中枢神経系への作用も imipenem (IPM) に比べ弱いとされている¹⁾。一方, BP は腎毒性発現部位への β -ラクタム剤の取り込みを競合的に抑制する作用を有しており, PAPM の腎に対する安全性を高めるとされている。BP は cilastatin (CS) と異なり, 腎デヒドロペプチダーゼ-I 阻害作用や一般薬理作用を有さない安全性の高いアミノ酸誘導体である¹⁾。

今回、著者らは PAMP/BP の婦人科領域感染症に対する有効性を評価する目的で、本剤投与後の肘静脈、子宮動脈血中濃度ならびに婦人性器各組織内濃度を測定するとともに、感染症例に本剤を投与し臨床的效果および安全性を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

1990年7月より8月までの間に旭川医科大学附属病院産婦人科において子宮全摘術および付属器摘出術を施行した患者5例を対象とした。年齢分布は36歳～44歳、体重分布は44kg～52kgであった。投与方法は PAMP/BP をあらかじめ予測した検体採取時間に合わせて術前に0.5g/0.5gを30分間かけて点滴静脈内投与した。本剤投与後85分～120分に両側の子宮動脈を分離露出し、子宮動脈血の採取と同時に肘静脈から採血を施行した。血液は採取後速やかに血漿分離し、1M morpholinopropane sulfonate 緩衝液 (MOPS) (pH7.0) を1:1に加えて、-20℃以下に凍結保存した。摘出した子宮は子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮体部筋層に、子宮付属器は卵巣、卵管の各組織に分け、生理食塩水で付着血液を洗浄除去した後、速やかに-20℃以下に凍結保存した。なお点滴終了時から両側子宮動脈結紮時までの時間を検体採取時間とした。血漿中および各組織内濃度の測定は PAMP は bioassay 法、BP は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いた¹⁾。

以上の測定は三共株式会社研究所にて行われた。

2. 成績 (Table 1)

本剤投与後約1.5時間後の PAMP の子宮動脈血中

濃度、肘静脈血中濃度は6.19～7.84 $\mu\text{g/ml}$ 、7.07～8.40 $\mu\text{g/ml}$ であり、2.0時間後ではそれぞれ、4.41 $\mu\text{g/ml}$ 、4.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。BPの1.5時間後の濃度は0.83～2.56 $\mu\text{g/ml}$ 、0.88～2.46 $\mu\text{g/ml}$ で、2.0時間後ではそれぞれ1.51 $\mu\text{g/ml}$ 、1.44 $\mu\text{g/ml}$ を示した。PAMP、BPとも子宮動脈血中濃度と肘静脈血中濃度の間に差は認められなかった。また、PAMP、BPの子宮組織および子宮付属器への移行に関しても、各組織間に著明な濃度差は認められず、投与後約1.5時間ではそれぞれ1.52～3.21 $\mu\text{g/g}$ 、0.19～1.52 $\mu\text{g/g}$ で、血中濃度の25～60%であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1990年2月から12月までの間に旭川医科大学附属病院ならびにその関連施設に入院した婦人科感染症患者を14例を対象とした。内訳は子宮付属器炎3例、子宮内膜炎3例、産褥子宮感染1例、感染流産1例、子宮旁結合織炎4例、骨盤腹膜炎2例であった。投与方法は本剤を1回0.5g/0.5gを生理食塩水100ml以上に溶解し、1日2回点滴静脈内投与した。投与期間は原則として3日以上14日以内とした。臨床効果判定は自他覚所見の推移と白血球数、CRP値、赤沈値などの検査値を参考に主治医が行い、「著効」、「有効」、「無効」の3段階で判定した。細菌学的効果は原則として本剤投与前中後で細菌検査を行い、「消失」、「菌交代」、「部分消失」、「減少」、「不変」の5段階で判定した。安全性は投与期間中ならびに投与後の自他覚所見および臨床検査値異常の有無から検討した。また、臨床効果および細菌学的効果の検討に基づき有用性を「極めて有

Table 1. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of panipenem/betamipron

Case No.	Age	Body weight (Kg)	Time* (min)	Test compounds	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)				Adnexa ($\mu\text{g/g}$)	
					uterine artery	cubital vein	portio vaginalis	uterine cervix	myometrium	endometrium	oviduct	ovary
1	44	52	85	panipenem	7.84	8.40	2.37	2.89	3.21	2.84	2.78	2.77
				betamipron	2.56	2.46	1.26	1.27	1.40	1.46	1.12	1.52
2	36	51	85	panipenem	6.68	7.07	1.52	2.13	1.80	1.70	2.30	—
				betamipron	1.15	1.30	0.56	0.57	ND	0.57	0.78	—
3	40	—	85	panipenem	7.26	8.05	—	2.75	1.91	2.01	1.82	—
				betamipron	1.21	2.07	—	0.52	0.31	0.66	0.62	—
4	40	44	95	panipenem	6.19	7.37	—	2.81	2.36	2.90	2.25	—
				betamipron	0.83	0.88	—	0.35	0.19	0.92	0.51	—
5	44	—	120	panipenem	4.41	4.13	1.64	2.09	2.00	1.50	2.08	—
				betamipron	1.51	1.44	0.86	0.63	0.69	0.52	0.92	—

*: after administration

用」, 「有用」, 「有用性無し」の3段階と「不明」で判定した。

2. 成績 (Table 2)

各症例の概要を Table 2 に示す。年齢分布は19歳~58歳であった。投与期間は3日~12日間で, 総投与量は3.0g/3.0g~12.0g/12.0gであった。

臨床効果は, 判定不能の1例 (Case No.6) を除き, 全例について「有効」以上の結果が得られ, 13例中「著効」2例, 「有効」11例で100%の有効率であった。細菌学的効果では, 本剤投与前に5例から各種細菌6株が分離され, *Staphylococcus epidermidis*, *E. faecalis*, *Escherichia coli* の4株が投与後消失した。*E.*

Table 2. Clinical results of panipenem/betamipron treatment

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organism*		Effects		Side effects
			daily dose (g×times)	duration (days)	species	MIC (μg/ml)	bacteriological	clinical	
1	23	Adnexitis (-)	0.5/0.5×2	5	not-tested		unknown	-	
					not-tested		good		
2	23	Adnexitis (-)	0.5/0.5×2	6	negative		unknown	-	
					negative		good		
3	29	Adnexitis (-)	0.5/0.5×2	5	negative		unknown	-	
					not-tested		good		
4	26	Endometritis (-)	0.5/0.5×2	5	<i>Escherichia coli</i>	0.05	eradicated	-	
					not-tested		good		
5	19	Endometritis (-)	0.5/0.5×2	6	negative		unknown	-	
					negative		excellent		
6	24	Endometritis (abortion)	0.5/0.5×2	4	negative	0.05 0.78 0.012	unknown	-	
					<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>		unknown		
7	33	Puerperal intrauterine infection (-)	0.5/0.5×2	5	negative	0.39	unknown	-	
					<i>Staphylococcus hominis</i>		good		
8	29	Infected abortion (-)	0.5/0.5×2	3	negative		unknown	-	
					negative		good		
9	46	Parametritis (post uterine myomectomy)	0.5/0.5×2	5	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78 12.5	eradicated	WBC ↑ GOT ↑	
					not-tested		excellent		
10	57	Parametritis (cervical cancer)	0.5/0.5×2	7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		unknown	-	
					not-tested		good		
11	57	Parametritis (ovarian cancer)	0.5/0.5×2	12	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78 0.78 -	unknown	-	
					<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides</i> spp.		good		
12	58	Parametritis (cervical cancer)	0.5/0.5×2	11	<i>Enterococcus faecalis</i>		replaced	-	
					<i>Citrobacter freundii</i>		good		
13	21	Pelvic peritonitis (-)	1.0 1.0×2	8	negative		unknown	-	
					not-tested		good		
14	57	Pelvic peritonitis (ovarian cancer)	0.5/0.5×2	11	negative		unknown	-	
					not-tested		good		

faecalis が分離された 1 例 (Case No. 11) では、本剤投与後も菌は存続し、さらに *P. aeruginosa*, *Bacteroides* spp. が検出されたが、効果は明確ではなく判定不能とした。同じく *E. faecalis* が分離された 1 例 (Case No. 12) では本剤投与後 *Citrobacter freundii* が検出され菌交代現象が認められた。

副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常では白血球数、GOT の上昇を 1 例に認めたが、いずれも軽度であった。

本剤投与が有効であった 1 例を提示する (Fig. 1)。

症例 No. 9 46歳, 子宮旁結合織炎

1990年1月22日子宮筋腫にて腹式子宮全摘術施行後、経過は順調であったが、2月9日より急激に発熱(38.1℃)がみられ内診上臍断端に圧痛抵抗がみられ、子宮旁結合織炎と診断された。同日より ofloxacin を 1日600mg, 2日間投与したが無効であったため本剤 0.5g/0.5g 1日2回, 5日間の投与を行った。投与4日目で、分泌物量、圧痛、ダグラス窩圧痛などの自覚症状は著明に改善した。投与前8400/mm³だった白血球数は投与2日目には4500/mm³と改善し、CRP 値も

同様に投与2日目の4.5から投与後は0.1と正常化している。細菌学的検討では投与前に *S. epidermidis*, *E. faecalis* が分離され、投与後は分泌物が消失したため効果判定は「消失」とした。本剤が極めて奏効した症例であるが、副作用は認められなかったものの、臨床検査値異常として投与後、白血球数、GOT の軽度上昇が認められた。

III. 考 察

PAPM/BP は新しく合成されたカルバペネム系抗生剤 PAM と organic ion transport inhibitor である BP の 1 : 1 (重量比) の配合剤である。PAM の抗菌力は既存のカルバペネム系抗生剤である IPM とほぼ同等で、婦人科感染症からも分離頻度の高い、*S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌、*E. coli* などのグラム陰性菌や *B. fragilis* などの嫌気性菌にも強力な抗菌力を示す。安全性に関しては IPM で問題とされている中枢神経系に対する影響は弱いとされ、痙攣等の副作用は臨床試験において報告されていない¹⁾。また、腎に対する安全性についても、BP の配合により、より高められている。

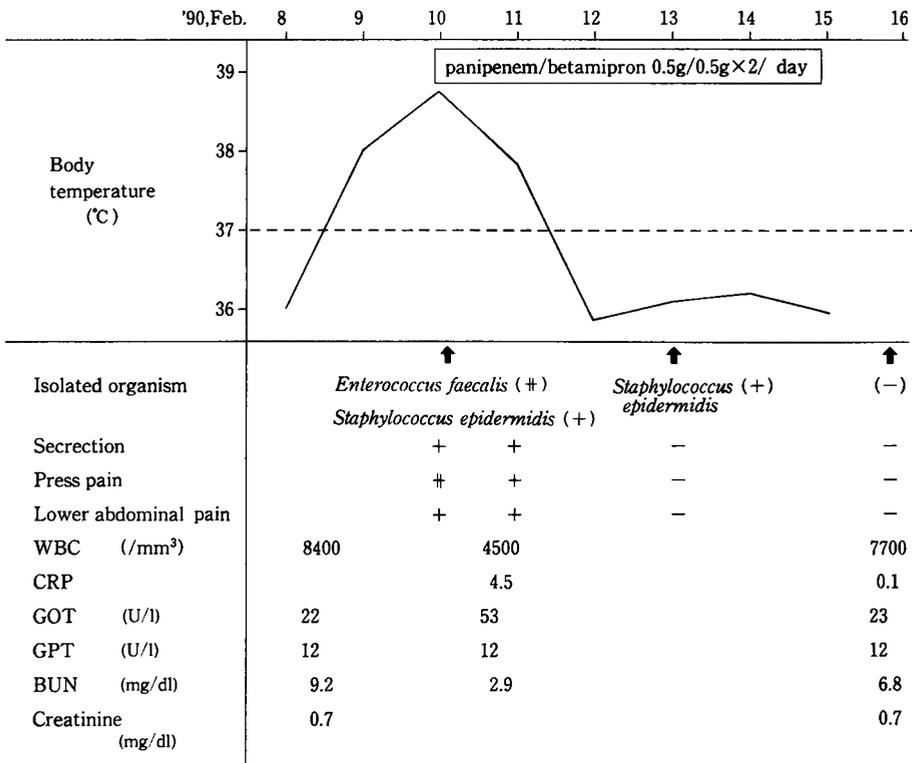


Fig. 1. Case No. 9, 46 y.o. Parametritis

以上の特徴をもつ本剤の婦人科領域への適応が期待され、今回、著者らはPAPM/BPの婦人性器組織内への移行性ならびに婦人科感染症14例に対する臨床的検討を行った。

各性器組織中濃度の測定は少数例での検討にとどまったが、PAPMは良好な組織移行性を示し、新薬シンポジウム¹⁾での多施設集計とほぼ同じ結果であった。婦人科感染症で分離頻度の高い諸菌種に対し、本剤は良好な抗菌力を有しており、臨床においても十分な細菌学的効果が期待できる移行量と考えられる。

臨床的検討では、本剤の有効性の評価を断定するほどの症例数ではないが、有効率100%と満足できる結果であった。細菌学的効果については菌の分離された症例が少ないこともあり明確ではなかったが、5例中「消

失」2例、「菌交代」1例および「判定不能」2例であった。

安全性については、少数例ながら副作用は1例もみられず、臨床検査値の異常も重篤なものはない。

近年、婦人科感染症からは、グラム陽性、陰性菌、嫌気性菌等、多くの菌種が検出されており、しかも複数菌であることが多くなっている。本剤は、広域なスペクトルと、強力な抗菌力を有するので、婦人科領域感染症にも有用と考えられ、さらなる検討に値する抗生剤であると確信する。

文 献

- 1) 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(1). CS-976, 岐阜, 1990

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PANIPENEM/ BETAMIPRON IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Mutsuo Ishikawa¹⁾, Masashi Ishikawa¹⁾, Tetsuya Shimizu¹⁾, Tenshu Hasegawa²⁾,
Hiromitsu Haga²⁾, Hisatomi Mizoguchi³⁾, Yasuko Saitoh⁴⁾, Kohki Yamashita⁴⁾,
Takayuki Ishiya⁵⁾, Kazuhide Mure⁵⁾, Kazuhiko Hayakawa⁶⁾, Tomofumi Yamazaki⁶⁾,
Hiroshi Wada⁷⁾, Tsunenori Nishimura⁸⁾, Yutaka Torii⁸⁾, Shigeo Shibata⁹⁾,
Yoshiyuki Uchigata¹⁰⁾ and Masahiko Abe¹¹⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College
3-11, 4-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa 078-11, Japan

²⁾Asahikawa Red Cross Hospital

³⁾Sapporo Social Insurance General Hospital

⁴⁾Sapporo National Hospital

⁵⁾Nikko Memorial Hospital

⁶⁾Kushiro Industrial Hospital

⁷⁾Kuriyama Red Cross Hospital

⁸⁾Monbetsu Hospital

⁹⁾Nayoro Municipal General Hospital

¹⁰⁾Bihoro Health Insurance Hospital

¹¹⁾Engaru Kousei Hospital

Fundamental and clinical studies of panipenem/betamipron, a new carbapenem antibiotic, in obstetrics and gynecology were performed, and the following results were obtained.

1) Concentrations of panipenem in the blood and female genital organs after 0.5g/0.5g single intravenous drip infusion of this drug were measured. Blood concentrations in the uterine artery and basilic vein at 1.5 hours after the treatment were respectively found to be 6.19~7.84 and 7.07~8.40 $\mu\text{g/ml}$, showing no significant differences. Tissue concentrations in the uterus and adnexa ranged from 1.52 to 3.21 $\mu\text{g/g}$, showing no marked differences among the organs examined.

2) In the treatment with this drug in 14 patients with gynecological infection, 13 patients eligible for the evaluation of clinical efficacy showed good or excellent responses.

3) No side effects were occurred. Only 1 patient demonstrated slight increases in white blood cell count and GOT.