

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

松田静治・平山博章・王 欣輝

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科*

新カルバペネム系抗菌剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) の産婦人科領域感染症に対する臨床有用性を検討するため基礎的実験の検討と共に、臨床応用を試みた。0.5g/0.5g, 30分点滴静注投与後の性器組織(子宮各部位, 卵巣, 卵管)内への移行は良好であった。臨床効果は、性器感染症(子宮内感染, 子宮付属器炎, 産褥子宮内感染, タグラス窩膿瘍)を主とした8例を対象に1日量1.0g/1.0g~1.5g/1.5gを5日間投与した結果、全例が有効であった。さらに細菌学的効果を判定した6例中4例に菌の陰性化が認められた。副作用には、特記すべきものを認めていない。

Key words : Panipenem/betamipron, 産婦人科感染症, 性器組織内移行, カルバペネム系抗菌剤

産婦人科領域における性器感染症に対する注射用抗菌剤には近年多くの薬剤が登場した。このうちカルバペネム系抗菌剤では、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) が使用されている。今回、新しいカルバペネム系の注射用抗菌剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP) が三共株式会社で開発された。本剤は、カルバペネム系抗菌剤 panipenem (PAPM) とアミノ酸誘導体の一種 betamipron (BP) の1:1(重量比)配合剤である¹⁾。嫌気性のグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する強力な抗菌剤である²⁾³⁾。PAPMはウサギ腎毒性投与試験では、cephaloridine (CER) の腎毒性より低いことが認められているが、さらに安全性を高めるために腎毒性発現部位のβ-ラクタム剤取り込み抑制作用を有するBP(有機イオン輸送抑制剤)が開発され、この両者の合剤として、PAPM/BPが開発されたもので、一般毒性試験、生殖試験、抗原性試験でも特に問題となる所見はなく、第I相試験でも安全性が認められている。今回、我々は本剤について産婦人科領域における各種感染症に臨床応用を試みたので基礎的実験成績とともにその成績を報告する。

I. 性器組織内移行

PAPM/BP 0.5g/0.5g, 30分点滴静注投与時の性器組織内濃度を測定した。対象は治験の同意を得た子宮筋腫および子宮内膜症にて単純子宮全摘除術施行症例の9例で、本剤0.5g/0.5gを術前投与し、摘出時(子宮

動脈結紮時)の子宮各部位(子宮内膜, 筋層, 頸部, 膣部)および子宮付属器(卵巣, 卵管)の組織内濃度と子宮動脈血, 肘静脈血のPAPM濃度をbioassay法で測定した³⁾。検体処理として組織では、材料採取後直ちに生理食塩水にて2~3回洗浄し、付着している血液を除き乾燥した滅菌ガーゼで軽く水分を除去し、-80℃以下で凍結した。また、血液は採血後直ちに遠心分離し、等量の氷冷1M 3-(N-モルフォリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)緩衝液と混合し、-80℃以下で凍結した。

9例の成績をTable 1, Fig. 1に示した。本剤投与終了後材料採取までの時間は1.2~6時間である。検討の結果、肘静脈血中濃度と子宮動脈血中濃度はほぼ同等の値を示した。血中濃度は、投与終了後約70分で5.87~8.02μg/mlを示し、約3時間20分後には2.80μg/mlを示し、約6時間後においても0.4μg/ml以下の濃度が検出された。組織内濃度については投与終了後70分で0.21~1.55μg/gの濃度を示し、約3時間後において卵巣, 卵管を除く組織では0.07~0.57μg/gが検出された。よって、本剤の性器組織への移行は比較的にスムーズかつ良好といえる結果が得られた。

II. 臨床応用

1) 試験方法

平成元年2月より平成2年4月までに江東病院産婦人科を受診した各種感染症で治験の同意を得た患者8例を対象にPAPM/BPの投与を行った。症例の内訳

Table 1. Serum and tissue concentrations of panipenem after 30min D. I. administration of panipenem/betamipron (0.5g/0.5g) (n=9)

No.	Age (y)	Time after administration (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
			antecubital vein	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix-uteri	portio vaginalis	ovary	oviduct
1	50	72	7.44	8.02	1.26	0.52	0.90	0.77	1.55	0.56
2	39	75	5.89	5.87	1.25	0.85	0.21	0.62	—	0.24
3	45	120	3.09	2.83	0.33	0.29	N. D.	0.15	0.58	0.14
4	45	137	4.52	3.71	0.29	0.29	0.38	0.09	0.18	0.30
5		149	2.34	2.38		0.17	0.05	0.18	0.24	0.08
6	40	193	2.72	2.51	0.18	0.14	0.07	0.19	N. D.	N. D.
7	47	200	3.74	2.80	0.57	0.29	N. D.	0.08	N. D.	0.06
8	42	235	0.87	0.79	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
9	40	360	0.56	0.40	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N.D.: Not detected

は子宮内感染3例，子宮付属器炎3例，子宮内感染と子宮付属器炎の合併1例，骨盤腹膜炎1例である。

年齢は15歳から46歳で投与方法は30分の点滴静注で投与した。1日量の内訳は1.0g/1.0g(分2)5例，1.5g/1.5g(分2)3例の2群によりなり，投与日数は5～6日間に及んだ。このうち5日目投与は5例，6日間投与3例であった。細菌培養は子宮内容あるいは膿瘍からその内容物を採取して行った。細菌学的効果は，検出された起炎菌の消失により陰性化(消失)，減少，不変および菌交代に分けて判定した。臨床効果は，自他覚所見の推移により以下の基準で判定を行い，著効，有効，無効の3段階で判定した。

- (1)著効：主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し，治癒した場合
- (2)有効：主要自他覚所見が3日以内に改善傾向を示し，その後，治癒に至った場合
- (3)無効：自他覚所見が不変または悪化をみた場合

本剤使用中における副作用については，本剤に起因すると思われる症状を厳密に観察した。また，本剤投与前後に血液および尿検査を実施し，検査値が異常変動を示した症例については本剤との因果関係の有無について検討を加えた。

2) 成績

PAPM/BPを産婦人科領域の性器感染症を対象に計8例に使用した。成績の一覧をTable 2，およびTable 3に示した。

子宮内感染3例，子宮付属器炎3例，子宮内感染と子宮付属器炎の合併1例，骨盤腹膜炎1例，計8例の内性器感染症に本剤を5～6日間使用した。成績は，症例全例に有効で，いずれも投与後発熱，下腹部痛や子宮体部・子宮付属器の圧痛，抵抗，悪露所見などの自他覚所見の消失，改善をみた。検出菌にはTable 2

に示すような各種の好気性菌，嫌気性菌が分離された。疾患別では子宮内感染の3例のうち症例1，2において，解熱，下腹部痛，子宮体部圧痛の改善がみられた。起炎菌として症例1では*Escherichia coli*，*Peptostreptococcus anaerobius*が，症例2では*Peptostreptococcus magnus*が検出されたが，いずれも本剤投与後消失した。症例3では解熱と悪露所見に改善が認められ，本剤投与前の子宮内から*E. coli*，*Staphylococcus aureus*が分離されたが，投与後には*Staphylococcus epidermidis*，*S. aureus*，*P. magnus*が検出された。よって，細菌学的効果は菌交代とした。

子宮付属器炎の3例については，下腹痛，付属器圧痛抵抗の改善が認められ，さらに症例4については解熱がみられ，いずれも有効であった。このうち症例4では，子宮内容の培養でcoagulase negative staphylococci (CNS)，*P. anaerobius*が検出された(投与後検査陰性)他，投与後のダグラス窩穿刺により*Bacteroides ovatus*を分離した。また，症例5では子宮内よりCNS，*Enterococcus faecalis*が分離されたが，投与後は，*P. magnus*が検出されている。また，症例6は投与前子宮内容物，ダグラス窩穿刺ともに菌陰性であった。

子宮内感染と子宮付属器炎の合併である症例7については投与後下腹痛と付属器圧痛抵抗の改善を認め，また，投与前の子宮内容物から*Eubacterium limosum*が検出されたが投与後は子宮内容物培養陰性であった。

症例8は虫垂炎穿孔による骨盤腹膜炎の症例で本剤5日間の投与後下腹痛，ダグラス窩圧痛の改善がみられ，本剤有効と判定し，手術(虫垂切除)を施行した。なお，本剤では手術時の腹腔膿瘍から*Citrobacter freundii*，*Bacteroides fragilis*が検出(細菌学的効果は不明)されている。

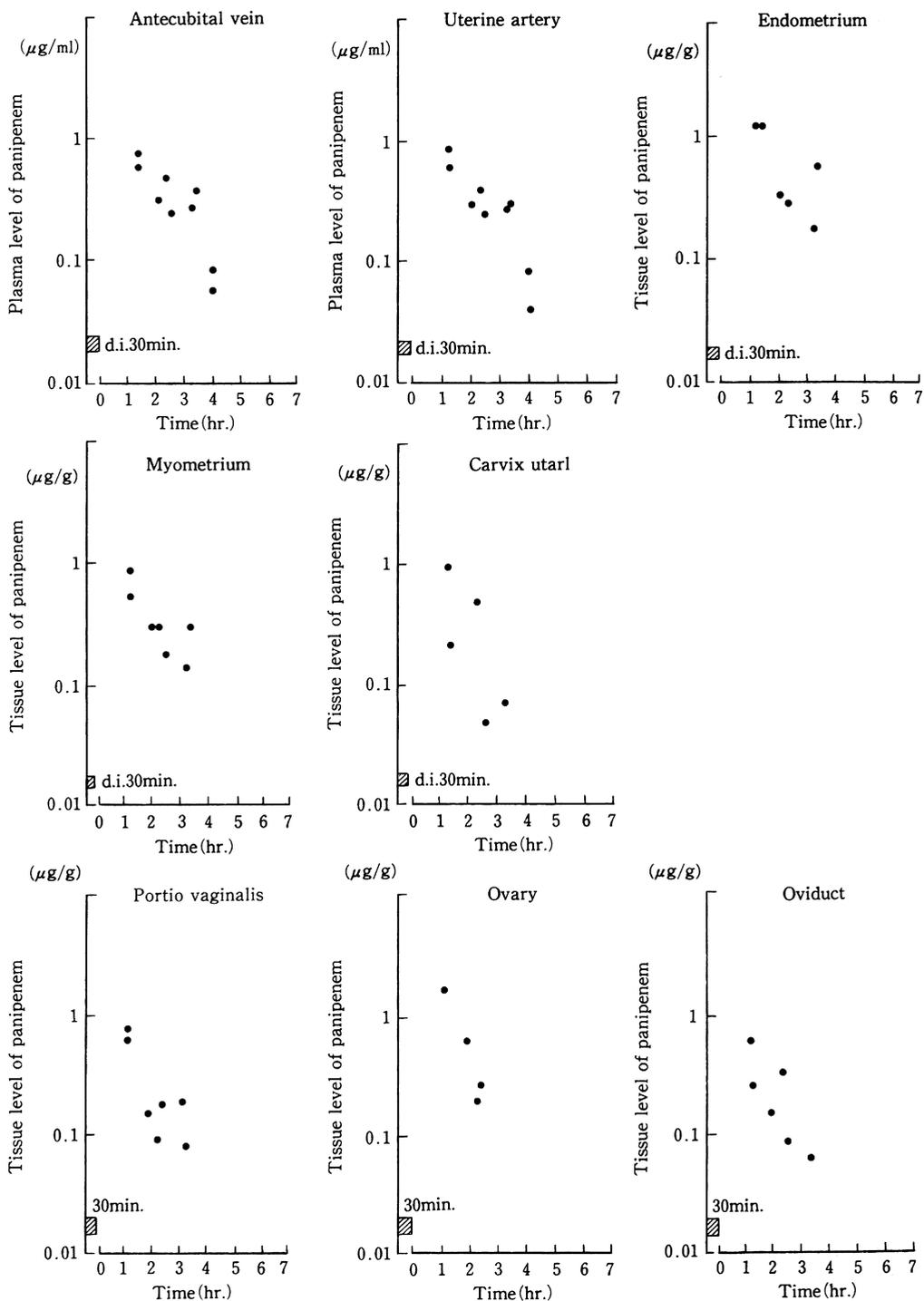


Fig. 1. Tissue levels of panipenem after i.v. infusion of panipenem/betamipron (0.5g/0.5g)

Table 2. Clinical summary of panipenem/betamipron treatment

Case No.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Dose		Organism	Bacteriological efficacy	Note	Clinical efficacy	Side-effects	
			Daily (g)	Total (g)						
1	15	intrauterine infection	1.5/1.5	5	7.5/7.5	uterus: <i>Escherichia coli</i> (++) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+) → (-)	eradicated	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ WBC 11,520→8,760 CRP 11.6→<0.5 mg/dl	good	none
2	22	intrauterine infection	1.0/1.0	5	5.0/5.0	uterus: <i>Peptostreptococcus magnus</i> (+) → (-)	eradicated	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓	good	none
3	25	puerperal intrauterine infection	1.0/1.0	5	5.0/5.0	uterus: <i>Escherichia coli</i> (+) <i>Staphylococcus aureus</i> (+) → <i>Staphylococcus epidermidis</i> (+) <i>Staphylococcus aureus</i> (+) <i>Peptostreptococcus magnus</i> (+)	replaced	fever ↓ lochia ↓ WBC 14,310→5,470 CRP 6.6→<0.5	good	none
4	43	adnexitis	1.0/1.0	6	5.0/5.0	uterus: Coagulase-negative staphylococci (+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+) → (-) puncture of Douglas's pouch: <i>Bacteroides ovatus</i>	unknown	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC 12,030→14,990 CRP 4+→6+	good	none
5	45	adnexitis (hypertension)	1.5/1.5	6	8.25/8.25	uterus: Coagulase-negative staphylococci (+) <i>Enterococcus faecalis</i> (+) → <i>Peptostreptococcus magnus</i> (+)	replaced	lower abdominal pain ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC 8,890→7,334 CRP 2+→-	good	none
6	46	adnexitis	1.0/1.0	6	6.0/6.0	uterus: (-) puncture of Douglas's pouch: (-)	unknown	lower abdominal pain ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC 16,750→8,150 CRP 15.9→1.8	good	none
7	19	adnexitis intrauterine infection	1.0/1.0	5	5.0/5.0	uterus: <i>Eubacterium limosum</i> (+) → (-)	eradicated	lower abdominal pain ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC 17,370→4,090 CRP 18.5→1.1	good	none
8	22	pelvic peritonitis	1.5/1.5	5	7.5/7.5	peritoneal pus: not done → <i>Citrobacter freundii</i> (+++) <i>Bacteroides fragilis</i> (+)	unknown	lower abdominal pain ↓ tenderness of Douglas's pouch rectouterine exenteration WBC 17,940→4,100 CRP 20.7→7.4	good	none

Table 3. Clinical efficacy of panipenem/betamipron treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Intrauterine infection	3		3		100.0
Adnexitis	3		3		100.0
Pelvic peritonitis	1		1		100.0
Intrauterine infection, Adnexitis	1		1		100.0
Total	8		8		100.0

Table 4. Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (KU)		GPT (KU)		AL-P (KU)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	379	371	10.9	10.7	31.4	30.9	11,520	8,760	29.2	43.0	13	11	5	8	2.1	2.0		14.7
2	469	437	13.7	12.8	40.7	38.2	5,860	5,600	21.0	21.9	19	33	11	18	1.3	1.2		
3	415	386	13.1	12.6	29.6	36.8	14,310	5,470	21.9	20.6	22		7				11.5	
4	375	351	11.4	10.3	32.2	29.7	12,030	13,280	23.9	30.9								
5	456	431	14.2	13.6	41.8	39.0	8,890	7,334										
6	350	369	12.1	12.1	33.3	34.6	16,750	8,150	40.6									
7	470	441	14.0	13.2	39.6	39.2	17,370	4,090	24.5	27.1		8		5		1.3		9.5
8	405	413	12.0	12.0	35.2	36.6	17,940	4,100	32.4	36.5	34	38	32	19	2.9	1.7	6.3	5.8

B: before A: after

3) 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると、性器感染症8例に対し全例が有効であった。細菌学的効果の検討においては起炎菌を推定できた6例(症例6, 8を除く)中、菌消失3例、菌交代2例、不明1例であった。

4) 副作用および臨床検査値異常

本剤の点滴静注による副作用は、全例に認められなかった。血液検査、肝機能、腎機能の臨床検査を実施した症例においても本剤による異常変動は認められなかった(Table 4)。

III. 考察

近年、セフェム剤の開発がめざましく、抗菌力および分解酵素安定性の面で、特色ある多くの薬剤が第3世代を中心に登場している⁴⁾。

産婦人科領域感染症における抗菌剤の使用についても、第3世代セフェム剤が汎用される傾向にある。しかしながら、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れている反面、グラム陽性菌ことにブドウ球菌に対する抗菌力には問題がある。そこで、第3世代セフェム剤に対し、次世代抗菌剤として生まれたのが、カルバペネム系抗菌剤である⁵⁾。

まず本剤の組織移行であるが、0.5g/0.5g30分の点滴静注で、PAPMの最大血中濃度は38.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を

示し、血中半減期は0.95時間であり、IPMと比較すると少し長い傾向がある³⁾。我々の行った組織移行についても、この結果を反映し、比較的良好な組織内移行が得られた。

また抗菌力については、IPM/CSとほぼ同等の強力な抗菌力と広範な抗菌スペクトルを有している。第38回日本化学療法学会西日本支部総会における集計報告をみると、この細菌学的効果が良く反映されている。グラム陽性菌に対する消失率は、全外科領域で129/148(87.2%)であり、グラム陰性菌、嫌気菌についても各々45/51(88.2%)、44/44(100%)の成績をあげている。この結果、臨床効果についても好成績をあげており、子宮内感染42/43(97.7%)、子宮付属器炎31/32(96.6%)、子宮旁結合織炎22/23(95.7%)、骨盤腹膜炎13/13(100%)の有効率であり、総合すると産婦人科領域における有効率は123/127(96.9%)であった³⁾。

今回、我々が検討した8例の臨床効果および細菌学的効果をみると、全例が有効であり、また、起炎菌を推定し得た6例の細菌学的効果をみるところ3例に陰性化がみられた。このことは、本剤の有効性を十分裏付けるものと思われる。また、安全性の検討に関して、今回の8例については副作用、臨床検査値の異常変動

が1例も認められなかった。

以上のことを総合して、本剤は起炎菌が多彩な産婦人科領域感染症に対し有効な薬剤と考えられ、かつ安全性についても特記すべきものはなく有用性の高い抗菌剤であると思われる。

文 献

- 1) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, Tanaka T, Iino K, Shibata T and Sugawara S : Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, RS-533. J Antibiotics 36(8) : 1034~1039, 1989
- 2) Neu H C, Chin N, Saha G and Labthavikul P : *In vitro* activity aerobic and anaerobic gram-

positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 30(6) : 828~834, 1986

- 3) 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
- 4) 松田静治 : 感染症診療における化学療法の問題—抗菌剤の基礎とその使い分け—。日本産婦人科学会誌 41 : 1045~1051, 1989
- 5) 吉田 彪, 団迫 裕 : Imipenem/Cilastatin sodium. β -ラクタム系薬 (上田 泰, 清水喜八郎 編), p.673~685, 南山堂, 東京, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Seiji Matsuda, Hiroaki Hirayama and Kinki Oh

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

6-8-5, Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

In order to determine the clinical usefulness of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem antibiotic, for treatment of infections in obstetrics and gynecology, we carried out a clinical study on this drug as well as its basic study. This drug was found to sufficiently penetrate into genital organs (various regions in the uterus, ovary, and oviduct) after the intravenous drip infusion at 0.5g/0.5g over a period of 30 minutes. When PAPM/BP was administered at 1.0g/1.0g~1.5g/1.5g per day for 5 days to 8 patients mainly having gynecological infection (intrauterine infection, adnexitis, puerperal intrauterine infection, Douglas's abscess), they all showed satisfactory responses. Pathogens were eradicated in 4 of 6 patients evaluated as for bacteriological efficacy. There were no noticeable side effects.