

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

山元貴雄・保田仁介・岩破一博・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科*

(主任：岡田弘二教授)

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron (PAPM/BP) の基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

基礎的検討は PAPM/BP 点滴静注時における血清中濃度、女性性器組織濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

本剤の0.5g/0.5g 投与における末梢血清中濃度は30分点滴終了時に panipenem (PAPM) が $30.96 \pm 8.20 \mu\text{g/ml}$, betamipron (BP) が $17.85 \pm 7.84 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減した。1.0g/1.0g 投与においては点滴終了時、それぞれ $104.77 \pm 50.12 \mu\text{g/ml}$, $47.73 \pm 15.20 \mu\text{g/ml}$ となった。

女性性器内濃度は0.5g/0.5g 点滴投与により肘静脈血中濃度に対し PAPM, BP とともに1/2~1/3の移行を示した。

骨盤死腔液中濃度は0.5g/0.5g および1.0g/1.0g 点滴投与において、ともに点滴終了後30分に最高値に達し PAPM がそれぞれ 12.94 ± 3.21 , $26.82 \pm 4.89 \mu\text{g/ml}$, BP がそれぞれ 5.14 ± 2.06 , $11.66 \pm 2.29 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減した。

臨床検討は子宮内感染3例、子宮溜膿腫1例、卵管炎1例、子宮付属器炎1例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例の計12例の内性器感染症と乳腺炎1例、尿路感染症1例の14例で検討した結果、臨床効果は著効7例、有効4例、無効3例となり、有効率は78.6%であった。細菌学的効果は分離された19株中、消失12株、存続7株であった。副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常として1例にLDHの上昇を認めた。

Key words : Panipenem/betamipron, 注射用カルバペネム剤, 産婦人科領域感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生剤である panipenem (PAPM) とアミノ酸誘導体である betamipron (BP) の重量比1:1の合剤である。PAPM は3位の側鎖に acetimidoylpyrrolidin 基, 6位に hydroxyethyl 基を有しており、各種 β -lactamase に安定で、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および嫌気性菌等に広範囲の抗菌スペクトラムを有している¹⁾。BP は有機アニオン輸送系の阻害剤であり、動物実験でみられたカルバペネム系抗生剤の腎毒性を軽減させる目的で開発されたアミノ酸誘導体である²⁾。

ヒトに点滴静注した際の血中半減期は PAPM が約1時間、BP が約0.7時間である。PAPM は主に腎尿管上皮細胞上の dehydropeptidase-I (DHP-I) により分解され、未変化体として約30%が尿中に排泄される。BP は体内でほとんど代謝を受ける事なく、尿中に

90%以上が排泄される^{1,3)}。

今回、我々は PAPM/BP の女性性器組織および骨盤死腔液中への移行性と産婦人科領域における臨床効果と安全性について検討したので報告する。

I. 各種移行性の検討

1. 方法

1) 組織移行性

組織移行性は単純子宮全摘例20例に本剤0.5g/0.5g を生理食塩水100mlに用時溶解し、30分かけて点滴静注し、経時的に肘静脈血、子宮動脈血および各女性性器組織を採取した。各女性性器組織は採取後、直ちにドライアイス/メタノールで凍結して-80℃で測定時まで保存した。血液は採血後、直ちに低温遠心し血清を分離後、1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid(MOPS)緩衝液 (pH7.0) を1:1に加えた後、直ちにドライアイス/メタノールで凍結して-80℃にて測定時まで保存した。

2) 骨盤死腔液中濃度

*〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

骨盤死腔液中への移行性は広汎子宮全摘例6例に生理食塩水100mlに用時溶解した本剤0.5g/0.5gを、3例に1.0g/1.0gを、30分かけて点滴静注し、経時的に末梢静脈血、骨盤死腔液を採取した。血液は採取後、直ちに低温遠心分離して血清を分離した。血清と骨盤死腔液は組織移行性試験と同様にMOPS緩衝液を1:1に加えた後、直ちにドライアイス/メタノールで凍結して-80℃にて測定時まで保存した。

3) 濃度測定法

各試料中の薬物濃度測定は三共株式会社研究所においてPAPMは *Bacillus subtilis* SANK76959を検定菌とした bioassay 法⁴⁾で、BPは高速液体クロマトグラフィー (HPLC)⁵⁾により行った。血中濃度の測定限界はPAPMが0.02 μ g/ml、BPが0.2 μ g/mlであり、組織内濃度はそれぞれ0.08 μ g/g、0.4 μ g/gであった。

2. 結果

1) 組織移行性

本剤0.5g/0.5gを点滴静注時におけるPAPM、BPの肘静脈血中、子宮動脈血中濃度および各種女性性器組織内濃度の実測値をTable 1に示した。さらに、肘静脈血中および子宮動脈血中濃度はFig. 1に、各種女性性器組織内濃度はFig. 2にそれぞれ示した。

肘静脈血中濃度は点滴終了後10分にPAPMが

30.78 μ g/ml、BPが25.69 μ g/mlを示し、以後漸減したが、3~4時間後においてもPAPMは0.46~3.52 μ g/ml、BPは5例中3例に0.18~2.04 μ g/mlの濃度が検出された。肘静脈血中濃度推移と子宮動脈血中濃度推移は同等の結果であった。各種女性性器組織内濃度は点滴終了後10分に最も高い移行がみられPAPMは3.24~9.48 μ g/g、BPは4.57~7.94 μ g/gの濃度を示した。その後、PAPMは点滴終了後約2時間で0.58~2.29 μ g/g、3~4時間後でも卵巣を除いた他の組織で0.20~1.40 μ g/gを示し、卵巣は4例中2例に約1 μ g/gの濃度が検出された。一方、BPは3~4時間後にはほとんどが測定限界以下となった。

2) 骨盤死腔液移行

0.5g/0.5gおよび1.0g/1.0g投与におけるPAPM、BPの血清中濃度および骨盤死腔液中濃度の実測値をそれぞれTable 2、3に示した。さらに、血清中濃度推移および骨盤死腔液中濃度推移を0.5g/0.5g投与はFig. 3に、1.0g/1.0g投与はFig. 4にそれぞれ示した。血清中濃度の最高濃度 (C_{max}) はPAPM、BPともに30分点滴終了時にみられ、0.5g/0.5g、1.0g/1.0g投与時における C_{max} はPAPMがそれぞれ30.96 \pm 8.20 (平均 \pm S.D.)、104.77 \pm 50.12 μ g/mlを示し、BPはそれぞれ17.85 \pm 7.84、47.73 \pm 15.20 μ g/mlを示し、

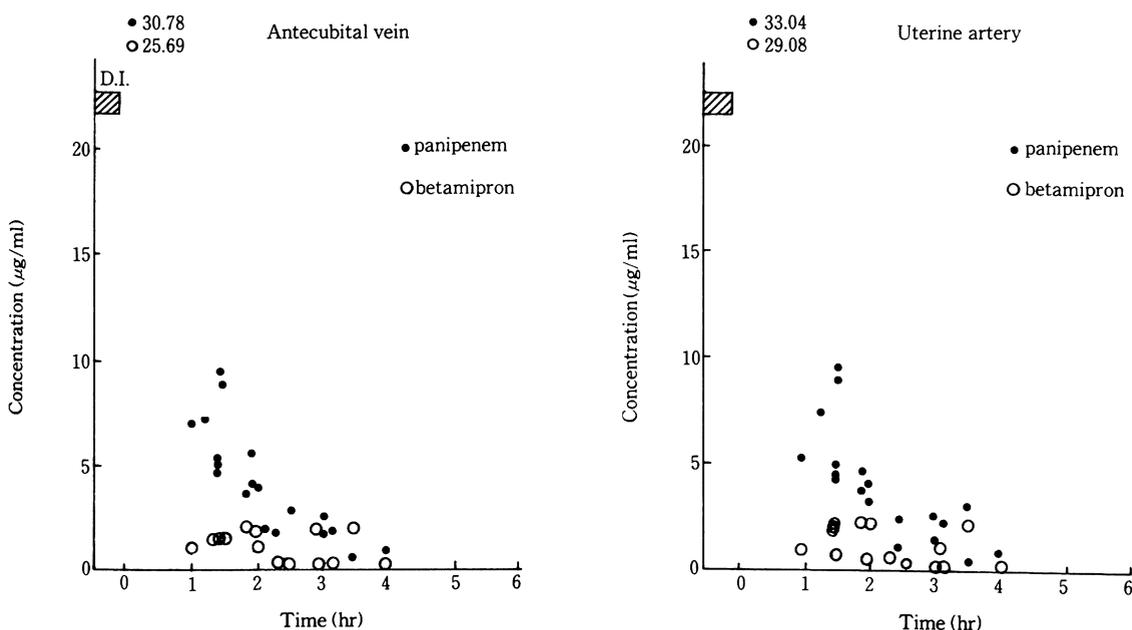


Fig. 1. Serum concentrations of panipenem after administration of panipenem/betamipron (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g 30min D.I., N=20)

以後漸減したが、PAPMは点滴終了6時間後においても 0.24 ± 0.13 , $1.22 \pm 1.33 \mu\text{g/ml}$ の濃度で検出された。骨盤死腔液中濃度は $0.5\text{g}/0.5\text{g}$, $1.0\text{g}/1.0\text{g}$ 投与ともに点滴終了後30分に C_{max} に達し、PAPMはそれぞれ 12.94 ± 3.21 , $26.82 \pm 4.89 \mu\text{g/ml}$ を示し、BPは $5.14 \pm$

2.06 , $11.66 \pm 2.29 \mu\text{g/ml}$ を示し以後漸減した。点滴終了6時間後のPAPMは $0.5\text{g}/0.5\text{g}$, $1.0\text{g}/1.0\text{g}$ 投与でそれぞれ 0.41 ± 0.23 , $2.96 \pm 2.86 \mu\text{g/ml}$ を示しいずれも血清中濃度より高濃度に維持されていた。BPの骨盤死腔液中濃度は血清中濃度と同様に $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ 投与

Table 1. Serum and tissue concentration of panipenem and betamipron after administration of panipenem/betamipron (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g, 30min D.I.) ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

Case No.	Name	Time (min)	Drug	Antecubital vein	Uterine artery	Ovary	Oviduct	Myometrium	Endometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	K. K.	10	panipenem	30.78	33.04	3.24	6.74	9.48		4.74	5.94
			betamipron	25.69	29.08	5.58	6.53	7.94		4.57	5.50
2	Y. M.	60	panipenem	5.35	6.70	1.37		1.77	2.15	1.24	1.35
			betamipron	0.69	0.80	not detected		not detected	0.25	not detected	not detected
3	Y. N.	80	panipenem	7.24	7.00	0.66		2.52	1.64	1.47	1.51
4	O. E.	90	panipenem	9.91	8.94	0.95	0.63	0.83	0.94	0.42	0.39
5	O. C.	90	panipenem	4.77	4.49	1.35	1.15	1.77	0.19	0.83	1.32
6	H. K.	90	panipenem	4.94	5.10	1.14		0.63		0.41	0.66
			betamipron	1.99	2.16	1.26		0.89		0.96	0.83
7	N. T.	90	panipenem	4.08	4.64	0.96	0.56	2.70		1.62	1.32
			betamipron	1.95	2.01	0.49	0.48	0.53		0.64	0.39
8	N. M.	90	panipenem	9.81	9.14	1.24		2.48	1.33	1.96	1.80
			betamipron	1.95	1.83	not detected		not detected	not detected	not detected	0.35
9	M. H.	110	panipenem	3.75	3.83	0.89	1.12	0.81	0.88	0.88	0.58
			betamipron	2.38	2.22	0.94	0.80	0.58	0.83	0.60	0.80
10	N. A.	120	panipenem	5.51	4.87	1.07	1.41	1.57	2.00	1.07	0.50
			betamipron	2.08	1.84	0.81	0.71	0.49	1.04	0.64	0.90
11	F. Y.	120	panipenem	4.24	4.15	0.96		0.76	0.95	0.71	0.83
			betamipron	0.72	0.72	not detected		not detected	not detected	not detected	not detected
12	Y. Y.	120	panipenem	2.91	3.43	1.13		1.63	1.60	1.82	1.15
13	S. S.	140	panipenem	4.46	1.18	1.11		1.91		1.73	2.29
			betamipron	0.77	0.29	1.25		not detected		not detected	1.23
14	O. Y.	150	panipenem	2.58	2.72	0.95		0.83	0.96	1.02	1.20
			betamipron	not detected	not detected	not detected		not detected	not detected	not detected	not detected
15	F. T.	180	panipenem	1.60	1.68			0.67		0.73	0.94
			betamipron	not detected	not detected			not detected		not detected	not detected
16	Y. Y.	180	panipenem	3.52	3.03	0.32	0.84	1.03		0.71	0.73
			betamipron	1.18	1.08	not detected	0.49	0.54		0.57	not detected
17	Y. A.	185	panipenem	2.57	2.31	0.27	not detected	0.46	0.38	0.50	0.34
			betamipron	0.18	0.18	not detected					
18	Y. T.	210	panipenem	0.46	0.57	1.11	1.19	1.40		0.83	0.71
			betamipron	2.04	2.07	0.90	1.48	0.92		0.77	0.72
19	O. M.	210	panipenem	2.61	2.53	0.86		0.81	0.20	1.09	0.66
20	N. F.	240	panipenem	0.92	0.86	0.11	not detected	0.20		0.14	0.20
			betamipron	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected		not detected	not detected

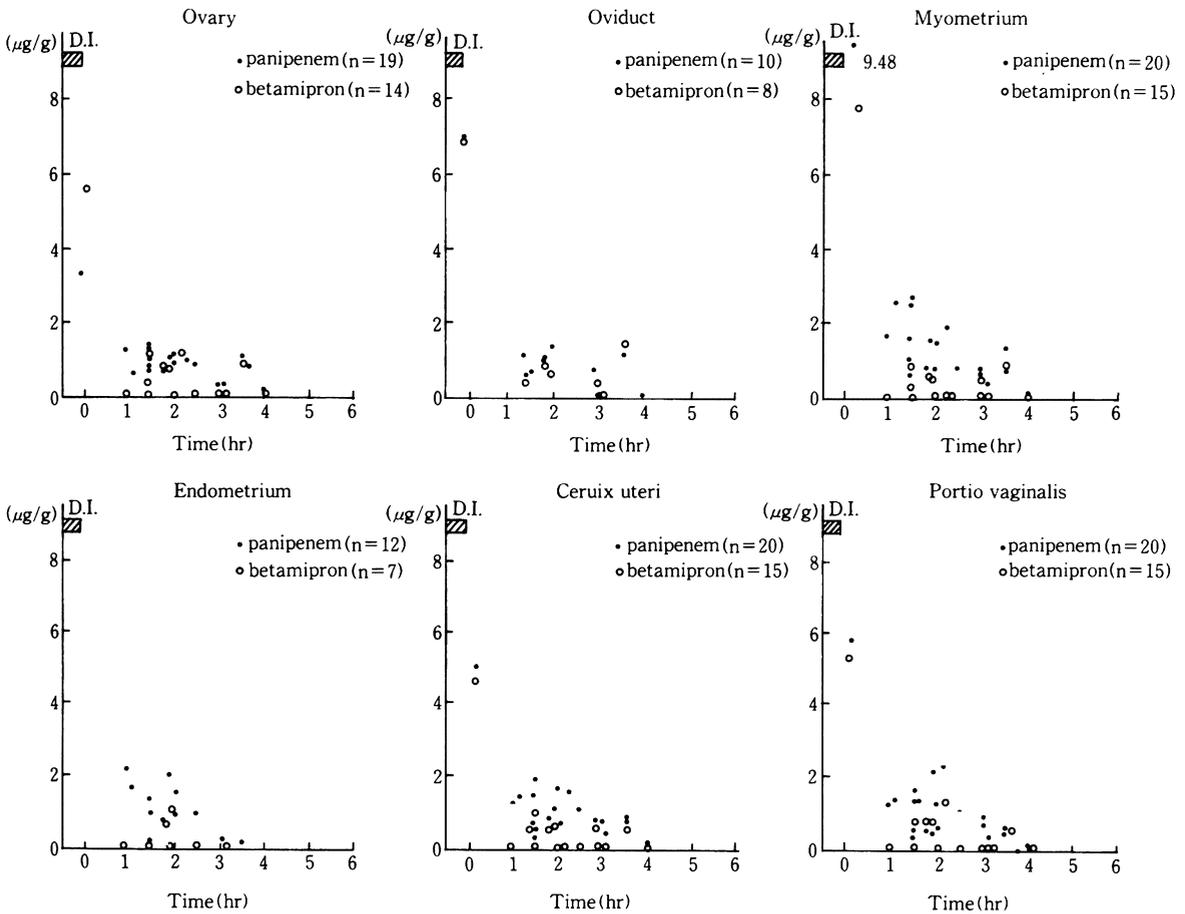


Fig. 2. Tissue concentrations of panipenem and betamipron after administration of panipenem/betamipron (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g, 30min D.I.)

6時間後にはほとんど測定限界以下となったが、1.0g/1.0g投与では $1.38 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$ を示し、PAPMと同様に血清中濃度より高濃度に維持されていた。

II. 臨床的検討

1. 対象

臨床的検討は平成元年3月より平成2年6月の間に京都府立医科大学付属病院産婦人科および同関連施設に入院した各種感染症の14例を対象とした。感染症の内訳は、子宮内感染3例、子宮溜膿腫1例、卵管炎1例、子宮付属器炎1例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例、乳腺炎1例および尿路感染症1例の計14例であった。症例の年齢は22~68歳に分布していた。

なお、本剤投与に先立ち患者に試験の目的、内容、本剤を使用することの利点、安全性および自由意志による試験の参加・中止等について説明し本人の同意を

得た。

2. 投与方法

投与方法はPAPM/BPを100mlの生理食塩水に溶解し、1日2回、30分かけて点滴静注を行った。投与日数の設定は患者背景ならびに疾患の重症度を考慮して行った。本剤の投与期間中は本剤の効果判定に影響すると思われる他の抗菌剤等の併用を行わなかった。

3. 効果判定基準

効果判定基準は以下に示した。

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日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自他覚症状が3日を経過しても改善されない場合。

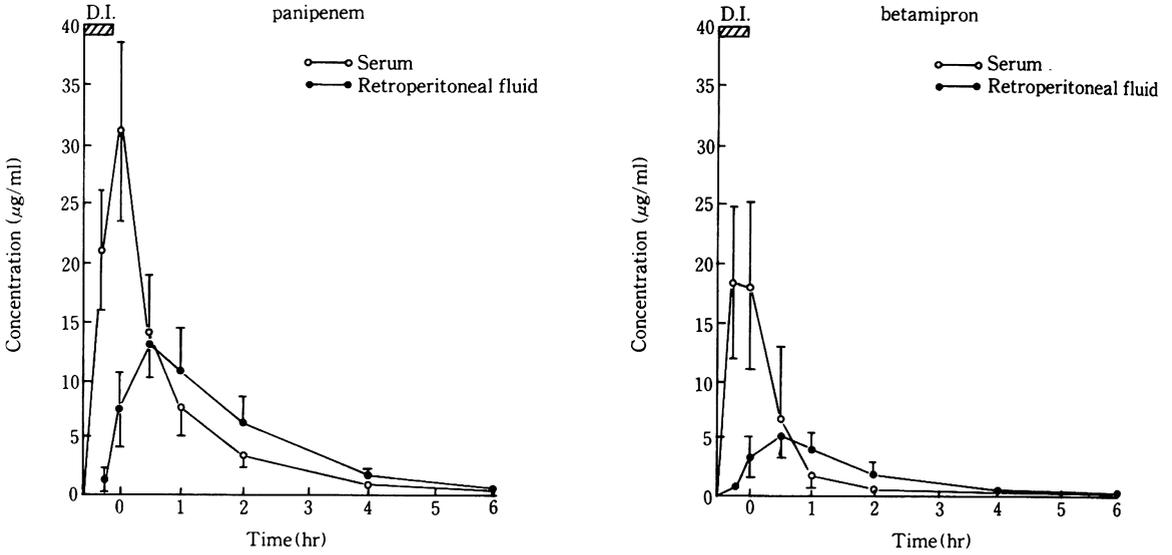


Fig. 3. Concentrations of panipenem and betamipron in serum and retroperitoneal fluid (panipenem/beta mipron 0.5g/0.5g, 30min D.I., N = 6)

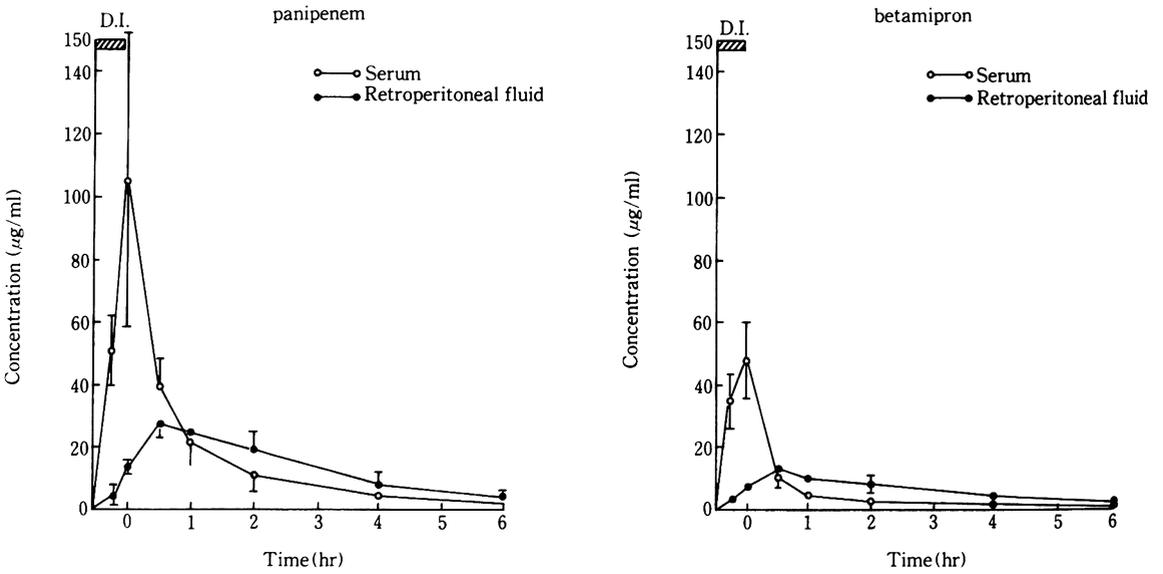


Fig. 4. Concentrations of panipenem and betamipron in serum and retroperitoneal fluid (panipenem/betamipron 1.0g/1.0g, 30min D.I., N = 3)

Table 2. Concentrations of panipenem and betamipron in serum and retroperitoneal fluid after administration of panipenem/betamipron (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g, 30min D.I.) ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	Name	Drug	Item	Time after administration (hr)						
				-0.25	0.0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0
1	K. K.	panipenem	Serum		33.46	23.27	7.41	3.30	0.58	0.13
			Retroperitoneal fluid		11.58	11.37	3.44	5.62	1.37	0.31
		betamipron	Serum		20.05	19.81	1.51	0.37	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid		5.03	4.58	1.76	1.59	0.31	not detected
2	Y. M.	panipenem	Serum	26.01	45.11	16.80	9.92	4.36	1.22	0.44
			Retroperitoneal fluid	0.43	3.77	15.43	16.04	10.76	2.57	0.87
		betamipron	Serum	25.01	31.08	7.37	3.68	1.59	0.71	1.44
			Retroperitoneal fluid	not detected	0.65	5.66	5.69	3.89	0.84	0.24
3	D. T.	panipenem	Serum	22.91	32.52	14.29	10.92	4.25	1.03	0.31
			Retroperitoneal fluid	0.80	5.18	18.32	12.37	6.62	0.89	0.28
		betamipron	Serum	19.92	18.58	5.22	2.28	0.22	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid	0.47	2.56	8.71	5.65	0.97	0.33	not detected
4	O. T.	panipenem	Serum	13.85	23.20	8.66	4.08	1.51	0.34	0.09
			Retroperitoneal fluid	2.49	5.80	11.38	11.01	4.96	1.23	0.28
		betamipron	Serum	9.57	13.40	2.45	1.24	0.77	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid	1.46	3.03	5.21	4.41	1.97	not detected	not detected
5	N. M.	panipenem	Serum		28.26	10.01	5.33	2.74	0.54	0.18
			Retroperitoneal fluid		5.54	10.95	10.86	5.25	1.24	0.34
		betamipron	Serum		16.41	1.92	0.87	0.22	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid		2.64	4.18	3.76	1.70	0.26	not detected
6	N. F.	panipenem	Serum		23.22	11.13	6.43	2.92	0.83	0.30
			Retroperitoneal fluid		12.20	10.20	10.20	4.47	0.98	0.38
		betamipron	Serum		7.59	1.91	0.64	not detected	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid		5.55	2.51	2.74	0.56	0.19	not detected
Mean \pm S.D.		panipenem	Serum	20.92 \pm 6.32	30.96 \pm 8.20	14.03 \pm 5.41	7.35 \pm 2.64	3.18 \pm 1.06	0.76 \pm 0.33	0.24 \pm 0.13
			Retroperitoneal fluid	1.24 \pm 1.10	7.35 \pm 3.59	12.94 \pm 3.21	10.65 \pm 4.11	6.28 \pm 2.31	1.38 \pm 0.61	0.41 \pm 0.23
		betamipron	Serum	18.17 \pm 7.87	17.85 \pm 7.84	6.45 \pm 6.90	1.70 \pm 1.12	0.53 \pm 0.58	0.12	0.24
			Retroperitoneal fluid	0.64 \pm 0.75	3.24 \pm 1.80	5.14 \pm 2.06	4.00 \pm 1.58	1.78 \pm 1.16	0.32 \pm 0.28	0.04

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とせず、すべて有効と判定した。

4. 臨床成績

臨床的検討を行った14例の年齢、診断名、投与量、投与期間、分離菌、細菌学的効果、臨床効果および副作用、臨床検査値異常の特記事項について Table 4 にまとめて示した。

年齢は22～68歳に分布し、60歳以上が6例(43%)を占めていた。子宮内感染3例、子宮溜膿腫1例、卵管炎1例、子宮付属器炎1例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例、乳腺炎1例および尿路感染症1例の計14例中、卵管炎、子宮付属器炎の各1例を除く9

例は悪性腫瘍、3例は産褥の基礎疾患を有していた。投与期間は14例中13例が8日以内であり、他の1例は15日であった。総投与量は13例が7g/7g以内であり、最高投与量は14.5g/14.5gであった。臨床的効果は著効7例、有効4例、無効3例で、有効率は78.6%であった(Table 5)。無効例は子宮溜膿腫、骨盤死腔炎および腎盂腎炎の各1例であった。

細菌学的効果は分離菌の検出された11例中単独菌感染の7例がいずれも消失、複数菌感染の4例は消失、部分消失、減少および不変が各1例であった。消失例のうち腎盂腎炎の1例は臨床症状が改善せず臨床効果は無効と判定された。さらに、部分消失例および不変

Table 3. Concentrations of panipenem and betamipron in serum and retroperitoneal fluid after administration of panipenem/betamipron (panipenem/betamipron 1.0g/1.0g, 30min D.I.) ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	Name	Drug	Item	Time after administration (hr)						
				-0.25	0.0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0
1	M. T.	panipenem	Serum	47.16	51.01	31.70	15.06	6.22	1.44	0.46
			Retroperitoneal fluid	2.51	15.58	24.65	24.66	12.46	3.56	1.37
		betamipron	Serum	22.78	40.46	7.78	2.57	0.65	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid	1.27	8.00	11.88	9.39	6.37	1.72	0.90
2	Y. A.	panipenem	Serum	66.20	113.07	33.73	16.68	7.62	1.04	0.44
			Retroperitoneal fluid	1.92	14.59	23.38	23.94	17.09	4.51	1.25
		betamipron	Serum	44.42	65.20	7.28	3.39	1.15	not detected	not detected
			Retroperitoneal fluid	1.12	6.60	9.27	8.11	5.28	1.85	0.57
3	U. H.	panipenem	Serum	39.33	150.22	51.81	32.38	16.88	8.13	2.75
			Retroperitoneal fluid	8.60	10.65	32.42	22.91	26.62	13.75	6.27
		betamipron	Serum	35.87	37.52	15.54	6.03	3.57	1.15	0.20
			Retroperitoneal fluid	4.09	5.36	13.84	11.13	11.37	5.35	2.67
Mean \pm S.D.		panipenem	Serum	50.90 \pm 13.82	104.77 \pm 50.12	39.08 \pm 11.07	21.37 \pm 9.57	10.24 \pm 5.79	3.54 \pm 3.98	1.22 \pm 1.33
			Retroperitoneal fluid	4.34 \pm 3.70	13.61 \pm 2.61	26.82 \pm 4.89	23.84 \pm 0.88	18.72 \pm 7.22	7.27 \pm 5.63	2.96 \pm 2.86
		betamipron	Serum	34.36 \pm 10.90	47.73 \pm 15.20	10.20 \pm 4.63	4.00 \pm 1.81	1.79 \pm 1.56	0.38	0.07
			Retroperitoneal fluid	2.16 \pm 1.67	6.65 \pm 1.32	11.66 \pm 2.29	9.54 \pm 1.52	7.67 \pm 3.25	2.97 \pm 2.06	1.38 \pm 1.13

例の各1例も臨床効果は無効であった。菌不明例3例はいずれも臨床効果が有効以上であった。

本剤投与前後における分離菌の細菌学的検討結果をTable 6に示した。13菌種、19株が検出され、投与後に消失12株、存続7株で、消失率は63.2%であった。

副作用については全例に認められなかったが、臨床検査値異常としては1例に軽度のLDHの上昇がみられた。

III. 考 案

近年、婦人科感染症の中で多彩な病態を示し難治性のものである骨盤内感染症の起炎菌にかなりの変遷がみられるようになってきた^{6)~8)}。この理由としてそれは細菌検査の向上に伴う起炎菌の検出数の上昇、嫌気性菌の検出率の増加と術後予防投与による opportunistic pathogens の分離頻度の増加、特に *Bacteroides* などの嫌気性菌と好気性菌の複数菌感染が多くなってきていることがあげられる⁹⁾。内生殖器感染症における分離菌は *E. faecalis* を代表とするグラム陽性菌、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* などのグラム陰性菌および *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌が主であり、最近の第二、第三世代セフェム剤による術前、術中、術後の感染予防投与の結果、これらの薬剤に無効な菌の検出が増加したと考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。また、骨盤内感染において

E. coli と *Bacteroides fragilis* の混合感染が *E. coli* の単独菌感染より膿瘍を形成し易い¹²⁾との報告もあり、混合感染に対する対応の重要性があげられている。一方、臨床においては、起炎菌の種類、菌量、感受性、 β -lactamase 産生能の情報の基に抗生剤を選択し治療を行うのが原則ではあるが、培養不能あるいは陰性などにより起炎菌不明のまま投与を開始せざるを得ない場合が多く幅広い抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase にも安定な抗菌剤の開発が望まれる。

PAPM/BP は *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* などのグラム陰性菌および *B. fragilis* などの嫌気性菌に対し強い抗菌力を示し、各種 β -lactamase に対し高い安定性を示すと同時に β -lactamase 阻害活性が強いため耐性株が少ない抗菌剤である¹⁾。

今回、我々は PAPM/BP の基礎的検討として 0.5g/0.5g あるいは 1.0g/1.0g を 30 分点滴静注後の末梢静脈血中濃度、各種女性性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

PAPM の血清中濃度は組織移行性試験、骨盤死腔液濃度測定時において 0.5g/0.5g 点滴終了時に約 30 $\mu\text{g/ml}$ を示し、約 4 時間後においても 0.34~1.22 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が検出されており、健常成人とほぼ同様の濃度推移であった。

Table 4. Clinical results of panipenem/betamipron treatment

Case	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolate	MIC (μg/ml)	Bacteriolo- gical effect	Clinical evaluation	Side effect
1	63	intrauterine infection (uterine corpus cancer)	0.5/0.5×2	5	5.0/5.0	<i>Enterococcus faecium</i>	—	eradicated	excellent	(—)
2	28	intrauterine infection (postpartum)	0.5/0.5×2	6	5.5/5.5	<i>Gemella morbillorum</i>	—	eradicated	excellent	(—)
3	33	intrauterine infection (postpartum)	0.5/0.5×2	6	5.0/5.0	(—)		unknown	excellent	(—)
4	68	pyometra (ovarian cancer)	0.5/0.5×2	7	6.5/6.5	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i>	0.10 1.56 0.10	partially eradicated	poor	(—)
5	31	adnexitis	0.5/0.5×2	15	14.5/14.5	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i>	0.10 0.05 0.20	eradicated	good	(—)
6	22	salpingitis	0.5/0.5×2	6	5.0/5.0	normal flora		unknown	good	LDH ↑
7	60	parametritis (uterine corpus cancer)	0.5/0.5×2	5	5.0/5.0	<i>Enterococcus faecalis</i>	1.56	eradicated	excellent	(—)
8	55	parametritis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	8	7.0/7.0	<i>Enterobacter</i> <i>aerofaciens</i>	(—)	eradicated	excellent	(—)
9	54	parametritis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	6	6.0/6.0	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides uniformis</i>	0.20 0.78	decreased	excellent	(—)
10	61	parametritis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	7	7.0/7.0	<i>Enterococcus faecalis</i>	(—)	eradicated	good	(—)
11	67	parametritis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	7	6.5/6.5	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	25 0.10 0.78	unchanged	poor	(—)
12	41	lymphocystitis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	7	7.0/7.0	not done		unknown	good	(—)
13	27	mastitis (postpartum)	0.5/0.5×2	5	5.0/5.0	<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	0.20	eradicated	excellent	(—)
14	68	pyelonephritis (uterine cervical cancer)	0.5/0.5×2	6	5.0/5.0	<i>Enterobacter</i> spp.	(—)	eradicated	poor	(—)

Table 5. Clinical effect of panipenem/betamipron treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			Efficacy (%)
		excellent	good	poor	
Intrauterine infection pyometra	3	3			
	1			1	
Sub-total	4	3		1	3/4
Adnexitis Salpingitis	1		1		
	1		1		
Sub-total	2		2		2/2
Parametritis lymphocystitis	5	3	1	1	
	1		1		
Sub-total	6	3	2	1	5/6
Mastitis Pyelonephritis	1	1			
	1			1	
Sub-total	2	1		1	1/2
Total	14	7	4	3	11/14 (78.6)

Table 6. Bacteriological response of panipenem/betamipron treatment

Isolate		No. of cases	eradicated	persisted	
Aerobe	Gram (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
		<i>Gemella morbillorum</i>	1	1	
		<i>Enterococcus faecalis</i>	5	2	3
		<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	
	Sub-total		9	5	4
	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>	2	1	1
		<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1	1
		<i>Enterobacter aerofaciens</i>	1	1	
		<i>Enterobacter spp.</i>	1	1	
<i>Citrobacter freundii</i>		1		1	
Sub-total		7	4	3	
Anaerobe	<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1		
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	1		
	<i>Bacteroides uniformis</i>	1	1		
	Sub-total		3	3	
Total		19	12	7	

女性性器組織内濃度では点滴終了後10分で $3.24\sim 9.48\mu\text{g/g}$ 、約2時間で $0.58\sim 2.29\mu\text{g/g}$ を示し、速やかに組織内に移行した。性器組織へのPAPMの移行率(対血清比)は概ね30~50%と良好な移行を示し*E. faecalis*、*E. coli*、*B. fragilis*などの起炎菌に対する本剤のMIC¹⁾から十分な移行性と考ええる。

PAPMの骨盤死腔液中濃度は、0.5g/0.5gの点滴終了後30分に最高濃度に達し $12.94\pm 3.21\mu\text{g/ml}$ を示し、1時間以降は血清中濃度より高く推移し、4時間後には $1.38\pm 0.61\mu\text{g/ml}$ となり、移行率(対血清比)は2~3倍となった。骨盤死腔炎の主要検出菌¹³⁾である*S. aureus*、*E. faecalis*、*E. coli*、*Proteus mirabilis*などに対するMIC₉₀¹⁾を十分上回る結果であり、子宮癌の広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎に対し体内動態的に十分期待し得る薬剤であると推察された。臨床例に対する検討では子宮内感染3例、子宮溜膿腫1例、卵管炎1例、子宮付属器炎1例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例などの性器感染症や乳腺炎1例、腎盂腎炎1例の計14例で行い、11例に有効以上の効果を認め有効率は78.6%であった。Compromised hostが問題視されている中で今回、性器内感染症において基礎疾患として悪性腫瘍を有していた症例は子宮内感染1例、子宮

溜膿腫1例、骨盤死腔炎5例および感染性リンパ嚢腫1例の計8例であり、子宮溜膿腫と骨盤死腔炎各1例を除いて有効以上の効果を示し、有効率は75.0%であった。この2例の無効例は*E. coli*、*Enterobacter cloacae*、*E. faecalis*と*S. aureus*、*E. cloacae*、*E. faecalis*の混合感染であり、細菌学的効果は部分消失と不変であった。この成績はcompromised hostの症例に対し、一応満足すべき有効率ではあったが、本剤の評価するにはさらに多数の症例での検討を必要とすると考ええる。

細菌学的効果は13菌種、19株が検出され、投与後に消失12株、存続7株で、消失率は63.2%であった。存続の7株はいずれも複数菌感染の4例でみられたものである。本剤の良好な組織移行性と各種起炎菌に対するMICを考慮すれば一応満足できる結果と考える。

副作用については、本剤を投与した全例に認められず、臨床検査値異常としてLDHの軽度の上昇がみられたのみであることから本剤は安全な薬剤であると判断した。

以上の結果より本剤は産婦人科領域感染症に対し有用性の高い薬剤であると判断した。

Table 7. Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (KA or B)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	373	11.4	34.2	8,700	37.5	1.4	20	13	7.0	9	0.6
	after	368	11.3	33.5	5,500	44.5	0.3	10	2	5.0	9	0.8
2	before	421	13.1	39.2	11,300	30.4	3.7	12	7	7.3	9	0.8
	after	413	12.7	38.5	12,500	64.0	2.5	13	9	8.3	11	0.9
3	before	290	9.5	28.5	7,600	21.4	4.7	12	9	125	16	0.4
	after	326	10.6	32.5	5,400	30.1	1.4	14	12	97	19	0.4
4	before	293	7.9	25.1	12,500	35.0	(-)	11	11	53	9	0.4
	after	393	11.4	33.9	10,900	(-)	16.5	14	15	114	14	0.2
5	before	426	13.4	38.8	20,700	54.2	4.2	52	74	23	9	0.9
	after	418	13.1	38.5	8,100	40.6	0.5	23	28	6.7	17	0.8
6	before	384	11.6	34.9	17,000	23.2	<0.5	11	5	82	19	0.7
	after	340	10.6	31.5	6,600	25.5	<0.5	15	8	83	13	0.6
7	before	451	14.0	44.0	10,800	41.5	2.6	11	5	4.1	14	0.7
	after	438	13.5	41.2	7,300	43.5	0.3	21	16	6.3	10	0.8
8	before	391	12.7	38.0	7,700	16.8	10.0	9	16	4.4	11	0.7
	after	391	12.5	37.8	5,600	53.9	1.8	28	26	7.1	9	1.0
9	before	356	10.7	32.9	4,800	26.5	2.0	9	7	4.9	12	0.8
	after	363	11.3	33.8	4,000	28.7	0.3	14	8	5.4	12	0.7
10	before	366	11.8	34.9	12,700	48.2	2.7	20	19	8.5	12	0.7
	after	370	11.6	35.2	9,600	62.2	1.3	22	28	13.0	13	0.7
11	before	319	9.8	29.6	7,700	49.5	19.6	34	30	217	16	0.5
	after	330	10.1	29.8	9,400	57.7	13.0	24	22	224	10	0.5
12	before	350	10.8	32.5	8,700	28.0	0.7	25	18	3.9	11	0.9
	after	381	11.5	36.2	7,900	33.5	0.2	24	26	4.3	10	1.0
13	before	371	12.1	35.6	12,300	24.5	6.8	10	16	178	16	(-)
	after	372	11.9	36.7	4,800	34.0	0.7	12	12	153	16	0.7
14	before	322	10.1	30.3	4,800	17.8	7.3	135	137	1125	16	1.2
	after	270	8.5	26.3	5,200	13.0	8.1	75	70	806	13	1.2

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
- 2) Naganuma H, Hirouchi Y, Tokiwa H, Kawahara Y, Okada R and Kuwahara S: Protective effect of a N-acylamino acid (CS-443) on carbapenem nephrotoxicity. 30th ICAAC (Abstract): p236 (Atlanta) 1990
- 3) Nakashima M, Uematsu T and Kanamaru M: Phase I study of CS-976 (CS-533, CS-443), a new injectable carbapenem antibiotic agent. 30th ICAAC (Abstract): p235 (Atlanta) 1990
- 4) 久岡正史, 市川正人, 寺尾俊雄: Panipenemのbioassay法による体内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 39 (S-3): 190~196, 1991
- 5) 久岡正史, 長沼英夫, 山崎泰志, 高萩英邦, 川原幸則: Panipenem/betamipronの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による体内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 39 (S-3): 197~205, 1991
- 6) 山元貴雄: 病原体の耐性化防止対策をめぐって—産婦人科領域感染症—。化学療法の領域 6: 495~500, 1990
- 7) 山元貴雄: 各種感染症における起炎菌—骨盤死腔炎—。化学療法の領域 6: 1043~1048, 1990
- 8) 岡田弘二, 山元貴雄: 感染症の変貌と化学療法—婦人科—。化学療法の領域 1: 51~55, 1985
- 9) 岡田弘二, 山元貴雄: 新しいセファマイシン系抗生物質の使い方—産婦人科領域。Prog Med 8:

- 1899~1904, 1988
- 10) 山元貴雄：骨盤内感染症の治療。臨床医13：1644~1646, 1987
- 11) 松田静治：性器感染症と嫌気性菌。日産婦誌 36：2647~2652, 1984
- 12) 岡田弘二, 金尾昌明：産婦人科感染症の最近の動向—感染症の診断における検査法の進歩。産婦人科の世界 33：1051~1056, 1981
- 13) 山元貴雄, 保田仁介, 岡田弘二：セフェム系抗生剤の骨盤死腔液への移行性。化学療法の領域 4：335~342, 1988

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

Takao Yamamoto, Jinsuke Yasuda, Kazuhiro Iwasaku and Hiroji Okada
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. Hiroji Okada)
465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

Basic and clinical studies on panipenem/betamipron (PAPM/BP), a newly-developed perenteral carbapenem antibiotic, were performed, and the following results were obtained.

In the basic study, concentrations of this drug in the serum, female genital organs, and fluid in the pelvic cavity were measured after the intravenous drip infusion of PAPM/BP.

Peripheral blood concentrations of PAPM and BP were respectively determined to be 30.96 ± 8.20 and $17.85 \pm 7.84 \mu\text{g/ml}$ at the termination of drip infusion of PAPM/BP at 0.5g/0.5g over a period of 30 minutes, and gradually decreased thereafter. At the termination of drip infusion at 1.0 g/1.0g, blood concentrations were respectively measured to be 104.77 ± 50.12 and $47.73 \pm 15.20 \mu\text{g/ml}$.

Both PAPM and BP administered through drip infusion at 0.5g/0.5g penetrated into the female genital organs at levels 1/2~1/3 those of antecubital venous blood concentrations.

Fluid concentrations of PAPM and BP in the pelvic cavity reached their maximum levels, 12.94 ± 3.21 and $26.82 \pm 4.89 \mu\text{g/ml}$ for PAPM and $5.14 \pm 2.06 \mu\text{g/ml}$ and $11.66 \pm 2.29 \mu\text{g/ml}$ for BP, respectively, at 30 minutes after the drip infusion at 0.5g/0.5g and gradually decreased to 12 patients with internal genital infection (3 with intrauterine infection, 1 with pyometra, 1 with salpingitis, 1 with adnexitis, 5 with parametritis, and 1 with lymphocystitis), 1 with mastitis, and 1 with pyelonephritis. Clinical efficacy was excellent in 7, good in 4, and poor in 3 cases, resulting in a 78.6% efficacy rate.

Of 19 strains 12 and 7 isolates were respectively eradicated and persisted. No side effects were observed, but elevation of LDH was found in 1 case.