

## 産婦人科領域の感染症に対する panipenem/betamipron の投与効果

千村哲朗・手塚尚広  
山形大学医学部産婦人科\*

金杉 浩  
済生会山形済生病院産婦人科

小田隆晴  
山形県立河北病院産婦人科

斎藤憲康  
鶴岡市立荘内病院産婦人科

カルバペネム系抗生剤である panipenem/betamipron (PAPM/BP) の産婦人科領域感染症 12例の内、解析可能な症例10例（子宮内膜炎1例、子宮内感染5例、子宮付属器炎1例、子宮溜膿腫2例、骨盤腹膜炎1例）を対象とし、臨床効果を検討し以下の成績を得た。

1) PAPM/BP 0.5g/0.5g~0.75g/0.75g を1日2回朝夕点滴投与（30~60分）し、投与期間は3~11日であった。

2) 臨床効果は著効3例、有効7例であった。

3) 分離菌は10株が検出され、菌消失8株、不変1株、不明1株であった。

4) 本剤投与時の臨床検査値の異常としてはトランスアミナーゼ（GOT, GPT）の軽度な上昇が1例に認められた。また、副作用としてはトランスアミナーゼの上昇の認められた同じ患者において下痢の発現があったが、投与終了後、速やかに改善した。

**Key words** : Panipenem/betamipron, PAPM/BP, カルバペネム, 婦人科感染症

カルバペネム系抗生剤として新しく開発された panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、抗菌活性を持つ panipenem (PAPM) とその腎毒性軽減剤である betamipron (BP) の重量比 1 : 1 の配合剤であり、安全性の高い注射剤である。本剤は、グラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*) やグラム陰性菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) などに優れた抗菌力を有し、従来の第3世代のセフェム系抗生物質に比較し、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Enterobacter cloacae* などに対し抗菌力の増強が認められる特徴を有する<sup>1)</sup>。

今回、我々は本剤の臨床効果について検討する機会を得たのでその成績を報告したい。

平成2年1月より当大学産婦人科および山形県内関連施設の産婦人科を受診した患者中より、産婦人科領域の感染症（子宮内膜炎・子宮内感染・子宮付属器炎・子宮溜膿腫・骨盤腹膜炎）の12症例を対象とした。ただし、感染症状不明確なため症例6と症例7は臨床効

果および細菌学的効果の解析対象から除外した。投与方法は PAPM/BP の 0.5g/0.5g または 0.75g/0.75g を1日2回朝夕30~60分の点滴投与とした。投与期間は3~11日であった。効果判定に影響を及ぼすと考えられる併用薬剤および処置は原則として避けた。臨床所見・臨床検査は PAPM/BP 臨床試験実施要綱に基づいて、投与前後に必要項目についてチェックし、細菌学的検査も可能な限り実施した。また自他覚的副作用の有無についても検討した。効果判定は臨床効果では著効、有効、無効、判定不能の4段階により判定した。また、細菌学的効果では、消失、菌交代、部分消失、減少、不変、判定不能の6段階により判定した。

PAPM/BP 投与症例の概要を Table 1 に示す。子宮内感染5例、子宮内膜炎1例、子宮付属器炎1例、骨盤腹膜炎1例、子宮溜膿腫2例に対する本剤の臨床効果は著効3例、有効7例で有効率10/10 (100%) であった。投与量別効果では 0.5g/0.5g × 2/日 (総量 3g/3g~11g/11g) 投与群9例で著効2例、有効7例を示した。0.75g/0.75g × 2/日 (総量 7.5g/7.5g) 投与例1例は有効であった。分離菌は *E. coli* (1株), *Enterococcus faecium* (1株), *Bacteroides thetaiotaomicron* (2株), *Bacteroides bivius* (1株), *Bacteroides* spp. (1株), *K. pneumoniae* (1株), *Peptostreptococcus asac-*

Table 1. Clinical effect of panipenem/betamipron treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms (before after)	MIC10 <sup>6</sup> ( $\mu$ g/ml)	panipenem/betamipron			Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
					daily dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose(g)			
1	25	Intrauterine infection	<i>Enterococcus faecium</i>	>100	0.5/0.5 $\times$ 2	11	11/11	Unknown	Good	( - )
			Not done							
2	30	Intrauterine infection	( - )		0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	Unknown	Good	( - )
			<i>Torulopsis glabrata</i>	Not done						
3	37	Intrauterine infection	<i>Bacteroides bivius</i>	1.56 0.05	0.75/0.75 $\times$ 2	5	7.5/7.5	Replaced	Good	( - )
			<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.78 < 0.006						
4	29	Intrauterine infection	( - )		0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	Unknown	Excellent	( - )
			( - )							
5	34	Intrauterine infection	( - )		0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	Unknown	Good	( - )
			( - )							
6	23	Endometritis	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78	0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	-	-	( - )
			<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.10						
			<i>Escherichia coli</i>	0.05						
			<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78						
7	55	Endometritis	<i>Streptococcus pyogenes</i>	< 0.006	0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	-	-	( - )
			( - )							
8	44	Endometritis	( - )		0.5/0.5 $\times$ 2	3	3/3	Unknown	Excellent	( - )
			Not done							
9	34	Uterine adnexitis	Not done		0.5/0.5 $\times$ 2	6	6/6	Unknown	Good	( - )
			( - )							
10	31	Pelveoperi- tonitis	( - )		0.5/0.5 $\times$ 2	8	8/8	Unknown	Good	Diarrhea GOT $\uparrow$ (55) GPT $\uparrow$ (76)
			( - )							
11	60	Pyometra	<i>Streptococcus</i> spp.	< 0.006	0.5/0.5 $\times$ 1	1	5/5	Replaced	Good	( - )
			<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.39	0.5/0.5 $\times$ 2	4				
			<i>Peptostreptococcus asacharolyticus</i>	< 0.006	0.5/0.5 $\times$ 1	1				
			<i>Fusobacterium</i> spp.	0.10						
12	66	Pyometra	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.05	0.5/0.5 $\times$ 2	5	5/5	Replaced	Good	( - )
			<i>Escherichia coli</i>	0.10						
			<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0.20						
			<i>Bifidobacterium</i> spp.	0.20						
			<i>Bacteroides</i> spp.	0.78						
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.05						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25									

*charolyticus* (1株), *Streptococcus* spp. (1株), *Bifidobacterium* spp. (1株)の計10株が投与前に検出された。菌の消長は、菌消失8株、不変1株、不明1株であった。細菌学的効果は、菌交代3例、判定不能7例であった。

本剤投与時の臨床検査値の変動をTable 2に示すが、異常所見は症例10の患者においてトランスアミナーゼ(GOT, GPT)の軽度上昇を認めたが、投与終了後10日目に再検査を実施したところ正常に復していた。

また同じ患者において下痢の副作用が投与開始後5日目に出現したが、投与終了後2日目に消失するに至った。

ここで前投与薬剤としてcefuzonam (CZON) と netilmicin (NLT) 併用を行い無効であった症例3を報告する。

症例3 (Fig. 1) : 平成2年3月13日腹式帝王切開術施行。帝王切開後より39~40 $^{\circ}$ Cの発熱あり、子宮内感染が疑われ当院に入院。3月13日より5日間CZON 4

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with panipenem/betamipron

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	B	339	11,700	8.3	26.0	48.6	16	10	12.4	0.6
	A	415	700	10.5	34.1	51.3	13	8	12.3	0.7
2	B	345	11,300	10.8	32.2	28.2	38	44	10.2	0.5
	A	402	7,200	12.6	39.2	26.2	36	44	12.4	0.6
3	B	293	16,500	9.3	27.7	27.9	11	8	9.0	0.52
	A	321	11,800	10.4	30.5	63.0	20	28	6.2	0.32
4	B	459	11,000	13.8	41.6	31.9	26	25	11.4	0.71
	A	432	8,400	12.7	39.1	37.3	17	19	9.7	0.77
5	B	349	10,000	10.0	30.5	42.1	23	27	9.	0.8
	A	414	6,800	11.4	36.2	39.0	16	16	12.	0.8
6	B	451	4,100	12.6	38.8	17.9	16	10	15.6	Not tested
	A	449	3,800	12.4	39.2	17.2	14	13	16.5	Not tested
7	B	439	6,400	13.5	41.9	20.3	15	8	12.4	0.9
	A	434	5,600	12.7	41.1	20.7	15	8	17.4	1.0
8	B	408	13,400	12.1	38.4	16.7	19	13	14.5	0.8
	A	343	3,600	10.2	32.0	13.5	14	8	14.2	0.9
9	B	422	9,800	11.7	36.5	29.4	15	15	8.4	0.5
	A	396	5,000	10.9	34.1	28.4	22	14	8.3	0.7
10	B	358	10,700	11.3	33.4	41.9	10	5	12.0	0.6
	A	387	6,800	11.9	36.9	36.4	55	76	16.7	0.7
11	B	433	6,800	12.8	38.7	25.5	15	10	10.1	0.63
	A	435	5,600	13.1	39.2	20.8	16	15	9.1	0.58
12	B	490	4,100	14.4	43.9	27.0	13	10	6.9	0.43
	A	495	4,800	14.9	44.1	26.3	17	17	7.2	0.34

B: before A: after

g/日投与するも無効。さらに、3月15日よりCZONと併用しながら3日間NTL 200mg/日投与するも無効。3月18日よりPAPM/BP 0.75g/0.75g $\times$ 2/日投与開始する。CRP値と白血球数が好転するとともに発熱が軽快し、また状態も改善したことから、本例は有効と判定した。分離菌は、3月16日に*B. bivius*が検出されたが、3月23日には*Peptostreptococcus magnus*が分離菌となり、細菌学的には菌交代と判定した。

カルバペネム系抗生剤として開発されたPAPM/BPは $\beta$ -lactamaseに極めて安定で、いわゆる第3世代のセフェム系抗生物質と比較し、より広範囲かつ強力な抗菌力を有し、特にMRSA、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*に対しても強い抗菌活性を示し<sup>1,2)</sup>、その臨床効果が期待される。従来、産婦人科領域の感染症に対する注射用抗生剤としてはセフェム剤などが一般に使用されており、中等症から重症の入院患者を対象として投与される場合が多い。さらに、産婦人科領域での

感染症における起炎菌の変遷はグラム陰性桿菌や嫌気性菌の他にも、グラム陽性球菌の検出率もかなり高くなっている。すでに本剤の臨床第II相試験の成績で、内科・泌尿器科での臨床効果はそれぞれ82.4%、74.2%の有効率が報告<sup>1)</sup>され、分離菌別細菌学的効果で85.0%の菌陰性化率が報告<sup>1)</sup>されている。

副作用の出現率は3.3%、臨床検査値異常は12.7%と報告<sup>1)</sup>されている。また本剤の産婦人科領域における全国研究会成績での有効率は123/127 (96.9%)、菌消失率64/66 (97.0%)と報告<sup>1)</sup>されている。

また分離菌別細菌学的効果でグラム陽性菌90%、グラム陰性菌100%、嫌気性菌100%の高い消失効果が認められる<sup>1)</sup>。今回の我々の成績は全国研究会の上記成績の一部であるが、10例の内生殖器感染症に対する臨床効果で全例に有効であった。

特に前投薬としてCZONとNTL併用例に無効であった子宮内感染(症例3)にも有効であった。副作用

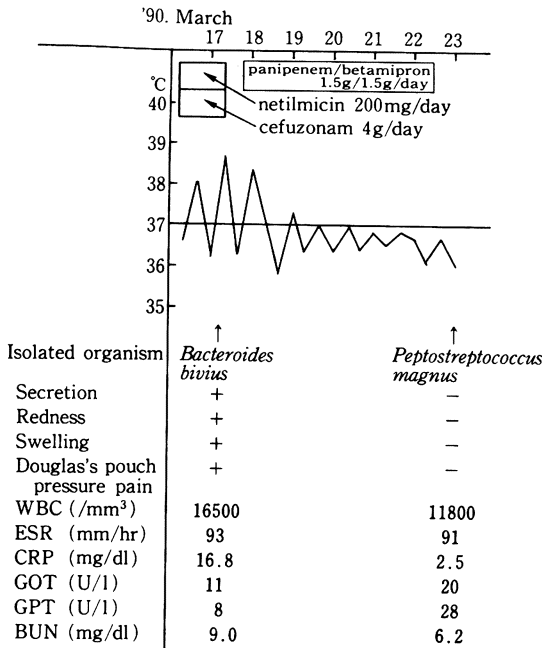


Fig. 1. Case No. 3 Y.T. 37Y 68kg Intrauterine infection

用に関する報告<sup>1)</sup>では48/1440 (3.3%)で、その内容は嘔気・嘔吐・発疹などが主症状であり、軽～中等度にとどまっている。今回の検討では下痢が1例の患者において観察されたが軽度のものであり、また同じ患者においてトランスアミナーゼ (GOT, GPT) の軽度上昇が認められたが、投与後速やかに前値にもどっている。

以上、産婦人科領域の感染症に対するPAPM/BPの臨床効果は、本剤の有する広域な抗菌スペクトラム、抗菌力および内性器組織移行<sup>1)</sup>などからみて、安全性の高い有効な新しい抗生剤としての有用性が示唆される。

#### 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
- 2) 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, 1983

## PANIPENEM/BETAMIPRON IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Tetsuro Chimura<sup>1)</sup>, Naohiro Tezuka<sup>1)</sup>, Takahare Oda<sup>2)</sup>,  
Hiroshi Kanasugi<sup>3)</sup>, and Noriyasu Saito<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University  
2-2-2 Iidanishi, Yamagata 990-23, Japan

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kahoku General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Yamagata Saisei Hospital

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Syonai General Hospital

We investigated the clinical efficacy and safety of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a new carbapenem, for its use in the tocogynecological field, and obtained the following results.

1) PAPM/BP was administered to 10 patients (1 with endometritis, 1 with adnexitis, 1 with pelveoperitonitis, 2 with pyometra and 5 with intrauterine infection) at a dose of 0.5g/0.5g or 0.75g/0.75g twice a day for 3~11 days.

2) Clinical efficacy was evaluated as excellent in 3 and good in 7

3) Bacteriologically, 8 of 10 isolated strains were eradicated, 1 were unchanged.

4) As a side effect, diarrhea was observed in one patient and transient slight elevations of GOT and GPT were also observed in the same patient after the treatment.