

産婦人科領域における panipenem/betamipron の臨床的検討

伊藤邦彦・三鴨廣繁・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科学

山田新尚
岐阜県立岐阜病院産婦人科*

産婦人科領域感染症に panipenem/betamipron (PAPM/BP) 0.5g/0.5g を 1 日 2 回点滴静注し、その安全性、有効性を臨床的に検討した。子宮内膜炎 1 例、骨盤死腔炎+骨盤腹膜炎 1 例、骨盤死腔炎 2 例、卵管炎 1 例、卵管炎+卵管溜膿腫 1 例の計 6 例に PAPM/BP を 5~21 日間投与した結果、有効 4 例、無効 2 例の臨床結果を得た。副作用、臨床検査値の異常は全例に認められなかった。以上のことから PAPM/BP は産婦人科領域感染症に有用な薬剤と考えられる。

Key words: Panipenem/betamipron, 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カルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と betamipron (BP; N-ベンゾイル-β-アラニン) を 1:1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である¹⁾。PAPM は β-lactamase に安定で、その阻害活性も強く、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。PAPM のウサギ腎毒性試験では cephaloridine よりも腎毒性が低いことが認められたが、さらに安全性を高めるために、腎毒性発現部位への β-ラクタム剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤の BP との配合剤 PAPM/BP が開発された。

今回我々は産婦人科領域感染症に対する本剤の有効性、安全性を検討したのでその結果について報告する。

対象患者は平成 2 年 1 月より 6 月までの間に岐阜大学医学部産科婦人科および岐阜県立岐阜病院産婦人科を受診した 6 名の産婦人科領域感染症患者であり、年齢は 20~54 歳 (平均 37.7 歳) であった。疾患の内訳は、子宮内膜炎 1 例、骨盤死腔炎+骨盤腹膜炎 1 例、骨盤死腔炎 2 例、卵管炎 1 例、卵管炎+卵管溜膿腫 1 例であった。

臨床効果は自覚症状、起炎菌の消長、臨床検査成績などから著効、有効、無効の 3 段階で判定した。細菌学的効果は消失、菌交代、部分消失、減少、不変、

不明の 6 段階で判定した。

本剤の 1 日投与量は 0.5g/0.5g × 2 が 5 例、0.5g/0.5g × 3 が 1 例、投与日数は 5~21 日間 (平均 8.3 日間) であった。総投与量は 5~21g/5~21g (平均 8.8g/8.8g) であった。

臨床効果は 4 例有効、2 例無効であった。本剤使用開始前に同定された起炎菌は *E. faecalis* 1 株、*Enterococcus faecium* 1 株、*Pseudomonas cepacia* 1 株で、細菌学的効果は *E. faecalis* が検出された 1 例で消失、*E. faecium* が検出された 1 例で不変、他の 4 例は不明であった。

本剤投与による症例ごとの治療成績を Table 1 に示し、以下各症例についての概要を示す。

症例 1. F. S. 34 歳 子宮内膜炎

平成 2 年 3 月 29 日下腹部痛、発熱を主訴として来院し、子宮内膜炎として当科に入院した。Cefotaxime (CTX) 2g × 2/日を投与していたが軽快せず、4 月 3 日より本剤 1 回 0.5g/0.5g 1 日 2 回 6 日間投与を開始した。3 日目には圧痛および下腹部痛は消失し、4 日目には平熱となった。臨床検査では WBC は 10,600/mm³ から 6,400/mm³ に、CRP は 6.0mg/dl から 1.68mg/dl へと改善した。細菌学的検索では投与前に *E. faecalis* が検出された。細菌学効果は消失、臨床効果は有効と判定した。

症例 2. Y. T. 20 歳 骨盤死腔炎+骨盤腹膜炎

子宮頸癌 III b の診断で平成 2 年 1 月 29 日広汎子宮全摘術を施行、膀胱直腸浸潤を認めたため尿管皮膚瘻

Table 1. Clinical results of treatment with panipenem/betamipron

| Case No. | Age | Diagnosis | Dose g/day days | Remarks | Isolate | Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse reaction |
|----------|-----|---|-----------------|--|------------------------------|------------------------|-----------------|------------------|
| 1 | 34 | Endometritis | 0.5/0.5×2 6 | WBC 10,600 → 6,400 CRP 6.0 → 1.68 temp. 38.0°C → 36.8°C | <i>Enterococcus faecalis</i> | Eradicated | Good | — |
| 2 | 20 | Parametritis + Pelvic peritonitis | 0.5/0.5×3 6 | WBC 16,500 → 7,700 CRP 19.97 → 7.38 temp. 38.8°C → 36.8°C | <i>Enterococcus faecium</i> | Unchanged | Good | — |
| 3 | 37 | Parametritis | 0.5/0.5×2 21 | WBC 7,900 → 5,500 CRP 8.62 → 0.81 temp. 37.6°C → 36.7°C | (—) | Unknown | Good | — |
| 4 | 36 | Salpingitis | 0.5/0.5×2 5 | WBC 4,500 → 3,600 CRP <0.15 → <0.15 temp. 37.3°C → 36.7°C | <i>Pseudomonas cepacia</i> | Unknown | Poor | — |
| 5 | 45 | Salpingitis + Pyosalpinx | 0.5/0.5×2 5 | WBC 16,100 → 12,100 CRP 13.73 → 0.16 temp. 37.7°C → 36.7°C | (—) | Unknown | Poor | — |
| 6 | 54 | Parametritis | 0.5/0.5×2 7 | WBC 8,700 → 3,100 CRP 4.05 → <0.15 temp. 39.6°C → 36.9°C | (—) | Unknown | Good | — |

造設術，人工肛門造設術も行った。術後より腹膜炎，骨盤死腔炎を発症したため cefotiam (CTM) 2 g×2/日および flomoxef (FMOX) 2 g×2/日を投与したがいずれも無効であったため，2月14日より本剤1回0.5g/0.5g 1日3回の投与を開始した。投与開始時，WBC 16,500/mm³，CRP 19.97mg/dlであった。6日目には平熱となり，下腹部痛，圧痛，ダグラス窩圧痛も消失したため投与終了とした。

細菌学的検索にて，投与前後ともに *E. faecium* を検出した。細菌学的効果は不変，臨床効果は有効と判定した。

症例3. H. N. 37歳 骨盤死腔炎

平成元年10月19日子宮頸癌IIbにて広汎子宮全摘術を施行し12月24日退院した。平成2年1月11日発熱(38.2°C)，右下腹部痛，食思不振にて来院し，骨盤死腔炎と診断した(WBC 12,200/mm³，CRP 15.5mg/dl，赤沈 144mm/1 hr)。Ceftazidime (CAZ) 2 g×2/日，cefuzonam (CZON) 2 g×2/日，imipenem/cilastatin (IPM/CS) 1 g×2/日，carumonam (CRMN) 2 g×2/日を順次投与したが軽快せず，平成2年1月31日より本剤1回0.5g/0.5g 1日2回の投与を開始した。投与開始前にはWBC 7,900/mm³，CRP 8.62mg/dl，赤沈 159mm/1 hrであった。下腹部痛は7日目に消失，下腹部圧痛，ダグラス窩圧痛は8日目に消失したが，検査所見は7日目のWBC 11,200/mm³，CRP 5.45mg/dl，赤沈 148mm/1 hr，14日目のWBC 7,000/mm³，CRP 1.91mg/dl，赤

沈 158mm/1 hrと推移したためさらに投薬を継続した。3月20日投与終了時にはWBC 5,500/mm³，CRP 0.81mg/dl，赤沈 140mm/1 hrであった。

投与開始前の骨盤死腔液の細菌学的検索では生菌は認められなかった。細菌学的効果は不明，臨床効果は有効と判定した。

症例4. M. K. 36歳 卵管炎

平成2年6月6日下腹部痛，腰痛を訴え近医を受診し化学療法をうけたが改善しないため当科を受診した。6月20日より5日間，SM7338を500mg×2/日で投与したが無効のため6月25日より本剤1回0.5g/0.5g 1日2回の投与を開始した。4日目には下腹部痛の軽減を認めたが消失には至らず5日間で投与を終了した。

投与開始前の子宮内容物の細菌学的検索では *P. cepacia* を検出した。細菌学的効果は不明，臨床効果は無効と判定した。

症例5. K. T. 45歳 卵管炎+卵管溜膿腫

平成2年4月28日下腹部痛，発熱を認め近医を受診し化学療法をうけていたが改善せず当科を受診した。平成2年5月24日より，本剤1回0.5g/0.5g 1日2回5日間の投与を開始した。臨床検査ではWBCは16,100/mm³から12,000/mm³に，CRPは13.73mg/dlから0.16mg/dlへと改善したが，圧痛，下腹部痛，ダグラス窩圧痛は軽減しなかった。

投与開始前の子宮内容物の細菌学的検索では生菌は認められなかった。細菌学的効果は不明，臨床効果は無効と判定した。

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

| Case No. | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb. (g/dl) | Ht. (%) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eos. (%) | Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (IU) | GPT (IU) | AL-P (IU) | BUN (mg/dl) | S-Creatinine (mg/dl) |
|----------|---|--------------------------------------|---------------|------------|---------------------------|-------------|--|-------------|-------------|--------------|----------------|-------------------------|
| 1 | B | 403 | 9.5 | 29.2 | 10,600 | | 24.6 | | | | | |
| | A | 432 | 10.2 | 31.4 | 6,400 | 4.3 | 38.5 | | | | | |
| 2 | B | 322 | 9.5 | 27.5 | 16,500 | 1.5 | 92.1 | 40 | 70 | 869 | 7.1 | 0.4 |
| | A | 352 | 10.3 | 30.3 | 7,700 | | 53.0 | 15 | 24 | 365 | 4.8 | 0.5 |
| 3 | B | 417 | 12.5 | 38.5 | 7,900 | 3 | 41.8 | 13 | 11 | 273 | 9 | 0.90 |
| | A | 361 | 10.7 | 32.3 | 5,500 | 3 | 40.3 | 14 | 7 | 177 | 9 | 0.85 |
| 4 | B | 443 | 13.5 | 40.0 | 4,500 | | 35.5 | 26 | 9 | 119 | 9.2 | 0.7 |
| | A | 416 | 12.7 | 37.2 | 3,600 | | 33.7 | 12 | 9 | 102 | 9.7 | 0.8 |
| 5 | B | 460 | 13.5 | 41.7 | 16,100 | 0.1 | 34.4 | 42 | 48 | 305 | 9.0 | 0.5 |
| | A | 456 | 13.5 | 41.2 | 12,100 | | 42.9 | 16 | 18 | 271 | 6.9 | 0.7 |
| 6 | B | 353 | 11.0 | 32.7 | 8,700 | | 25.8 | 26 | 16 | 152 | 6.3 | 0.6 |
| | A | 330 | 10.0 | 30.0 | 3,100 | 2.8 | 35.0 | 45 | 43 | 201 | 9.7 | 0.7 |

B: Before A: After

症例 6. K. I. 54歳 骨盤死腔炎

平成2年5月14日広汎子宮全摘術施行。感染予防に ceftizoxime (CZX) 1g \times 2/日と cefazolin (CEZ) 2g \times 2/日を7日間投与していたが、術後10日目(5月24日)に下腹部痛、発熱、膿性帯下を認め、5月25日より本剤1回0.5g/0.5g 1日2回投与を開始した。4日目には下腹部痛が消失し、7日目まで投与を継続し他の症状も消失した。

投与開始前の細菌学的検索では生菌は認められなかった。細菌学的効果は不明、臨床効果は有効と判定し

た。

いずれの症例においても本剤投与によると思われる副作用、臨床検査値(Table 2)の異常は認められなかった。

以上の成績より、産婦人科領域感染症に対する PAMP/BP の有用性が示唆された。

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

PANIPENEM/BETAMIPRON IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL INFECTIONS

Kunihiko Ito¹⁾, Hiroshige Mikamo¹⁾, Teruhiko Tamaya¹⁾ and Yoshitaka Yamada²⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

Panipenem/betamipron (PAMP/BP) at 0.5g/0.5g two or three times a day was evaluated for safety and efficacy in various obstetric and gynecological infections.

Two patients with parametritis, 1 with endometritis, 1 with salpingitis, 1 with parametritis and pelvic peritonitis, and 1 with salpingitis and pyosalpinx, were given PAMP/BP for 5~21 days. We obtained the following results.

Clinical efficacy was good in 4 cases and poor in 2. Bacteriological efficacy was eradicated in 1, unchanged in 1 and unknown in 4 cases. No adverse effects were observed.

These results show PAMP/BP to be useful in obstetric and gynecological infections.