7432-S の産婦人科領域感染症における 基礎的・臨床的検討

松田静治・鈴木正明

順天堂大学 江東病院産婦人科*

7432-S の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を試み、以下の成績を得た。

1. 本剤 100 mg あるいは 200 mg 投与による女性性器の濃度は Peak 値 2.0~2.2 $\mu\text{g/g}$ であった。
2. 産婦人科領域感染症と診断された 10 例（子宮内膜炎 6 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰膿瘍 2 例および産褥乳腺炎 1 例）に、1 日 200 mg（分 2）~300 mg（分 3）の経口投与を行い著効 1 例、有効 8 例、無効 1 例で有効率は 90.0% であった。
3. 細菌学的効果は陰性化 6 例、菌交代 1 例、不明 3 例で陰性化率は 85.7% であった。
4. 副作用は 1 例に軟便が認められたが投与終了とともに軽快した。

Key words: Cefitibuten 7432-S, New oral cephem, Genital organ infection, Tissue penetration

7432-S は、塩野義製薬株式会社研究所で新規合成された cephem 系経口抗菌剤である。その抗菌力は *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* に極めて強い抗菌活性を有し、さらに、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas cepacia* に対する抗菌力も強く、各種の β -ラクタマーゼに安定である¹⁾。

本剤をヒトに投与したときの血中濃度は用量依存的に上昇し、空腹時に 100 mg 投与時の C_{max} は 6.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、 $T_{1/2}$ は約 1.6 時間であり、尿中への回収率は約 80%（24 時間）である²⁾。

以上のことから女性生殖器感染症に対する有用性が期待されたので本剤の産婦人科領域における基礎的・臨床的応用を試みることにした。

I. 対象及び方法

1. 女性生殖器組織内濃度を測定するため、江東病院において子宮筋腫で子宮全摘手術施行患者 10 例に術前 7432-S 100 mg あるいは 200 mg を経口投与して、臓器摘出時に子宮動脈、肘静脈より採血し血清分離後凍結保存して測定に供した。臓器は、摘出後、各部位を分離採取して凍結保存した。7432-S の濃度測定には *E. coli* 7437 株を検定菌とする band culture 法により測定した。希釈液は血清では「ヒト血清 AB 型」、組織には 0.1 M

リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用い、測定限界は血清 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 、組織 0.1 $\mu\text{g/g}$ である。

2. 臨床試験対象は、昭和 61 年 4 月より昭和 61 年 7 月までの期間に当病院で産婦人科領域感染症と診断され、本試験に対して同意を得た患者を対象とした。その内訳は、子宮内膜炎 6 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰部膿瘍 2 例および産褥乳腺炎 1 例である。投与方法は 1 回 100 mg、1 日 2~3 回とした。

効果判定は、自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し治癒に到ったものを著効、3 日以内に改善傾向を示し、その後治癒に到ったものを有効、自他覚症状が 3 日以内に改善の徴候が認められないものを無効とした。なお、切開などの外科的処置を併用した場合は著効とはせず有効と判定した。

II. 成績

1. 7432-S を 100 mg あるいは 200 mg を経口投与時の肘静脈血及び子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致し、100 mg 投与では 1 時間 50 分までは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と低く、性器組織への移行も 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下であったが 200 mg 投与により 3 時間 30 分後の血清 Peak 値は 6.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織への移行も 2.0~2.2 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 1)。

2. 7432-S を産婦人科領域の臨床応用として、中等症までの子宮内感染症、外生殖器感染症など 10 例に使

*〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Table 1. 7432-S concentrations in genital organs after a single oral dose of 100 or 200 mg

Patient No.	Organ	Dose (mg)	Time after administration (h:m)	Peripheral vein ($\mu\text{g/ml}$)	Uterine artery ($\mu\text{g/ml}$)	Endometrium ($\mu\text{g/g}$)	Myometrium ($\mu\text{g/g}$)	Cervix uteri ($\mu\text{g/g}$)	Portio vaginalis ($\mu\text{g/g}$)	Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)
1.	J. T.	100	1:10	0.05	0.05	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
2.	T. K.	100	1:40	0.1	0.08	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
3.	M. I.	100	1:50	0.08	0.06	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
4.	I. S.	200	0:50	0.05	0.05	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
5.	M. K.	200	1:00	<0.03	<0.03	<0.05	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
6.	J. M.	200	1:25	6.0	7.1	1.6	1.4	2.1	1.1	1.5	1.3
7.	S. Y.	200	1:40	—	<0.03	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
8.	K. S.	200	1:50	5.7	6.0	0.7	1.2	2.0	2.2	1.8	1.7
9.	T. T.	200	2:10	<0.03	<0.03	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
10.	K. U.	200	3:30	6.5	6.7	0.9	1.0	2.2	1.5	1.0	1.9

用した。その詳細は Table 2 に示すごとく、子宮内膜炎の 6 例はいずれも下腹部痛と子宮体部圧痛の消退と白血球数あるいは CRP の正常化が認められ、有効以上の判定をした。症例 No. 5 は流産後の子宮内膜炎であるが、1 日 300 mg 投与により自覚症状の改善が著しく著効と判定した。バルトリン腺膿瘍の 1 例と外陰部膿瘍の 2 例は 1 日 200 mg 投与により腫脹、疼痛の改善及び膿汁の消失が認められたが、いずれの症例も切開を併用しているので有効と判定した。

症例 No. 10 の産褥乳腺炎は乳房に超鶏卵大の腫脹と発赤が認められ本剤の投与を開始したところ、投与 4 日目に膿瘍形成がみられ切開により *Staphylococcus aureus* が分離されたため無効と判定した。

投与前分離菌が起炎菌と推定され、細菌学的効果が判定できたのは 10 症例中 7 症例である。子宮内膜炎の 4 例のうち症例 No. 6 は *Escherichia coli* と α -streptococcus の複数菌感染例でありそれぞれの菌は消失し、投与後 *Staphylococcus epidermidis* に交代したが、他の 3 例においては *E. coli*, *Peptostreptococcus*, *S. epidermidis* のいずれも陰性化した。また、バルトリン腺膿瘍 1 例と外陰部膿瘍 2 例は切開を併用しているものの *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *S. aureus* のいずれも陰性化した。

副作用は症例 No. 5 に軟便を認めたが、投与終了後すみやかに軽快消退した。

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域感染症に対して、外来で治療の出来る経口抗菌剤の登場が望まれているところである。7432-S はグラム陽性菌に対する感受性は従来の経口抗菌剤に劣るが、産婦人科領域感染症で分離頻度が比較的高い *E. coli* に対する MIC₉₀ が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、ABPC 耐性 *E. coli* にも優れた抗菌活性を示し、*Klebsiella*, *Proteus* 属などのグラム陰性菌に対する抗菌力は極めて強い¹⁾。

今回、検討した本剤の女性性器への濃度は、その測定時間が投与後 1 時間前後であったため低値であったが、第 35 回日本化学療法学会西日本支部総会²⁾における多数例の報告では、100 mg 投与により 2 時間位までは血中および各組織への有意な移行は認められないが、約 4 時間後の子宮動脈血中濃度の C_{max} が 3.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、子宮および子宮付属器濃度は 1.00~1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。したがって血清濃度比は約 30~50% の移行となる。この成績は CFTM-PI, CPDX-PR 各 200 mg 1 回投与 3~4 時間後で性器内濃度が 1 mg/g 以下であることを勘案すると、本剤の組織移行の面での特性の一端を示していると考えられる³⁾。

我々が試験した 6 例の子宮内膜炎では全例有効以上であったこと、さらに投与前の分離菌が全て消失したことから子宮内感染で高い有効性が期待される。また、検

Table 2-1. Clinical effect of 7432-S

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organism Before After	Dosage		Notes (Clinical response)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effects
					Daily dose (mg)	Dura- tion (days)				
1	H. H.	31	Endometritis	(-) (-)	200	10	2000 Lower abdominal pain Tenderness of uterus WBC 8500→7100 CRP (+)→(-)	Good	Unknown	None
2	M. K.	32	Endometritis	N.T. N.T.	200	7	1400 Lower abdominal pain Tenderness of uterus WBC 9200→5000 CRP (#)→(-)	Good	Unknown	None
3	Y. T.	42	Endometritis	<i>S. epidermidis</i> (-)	200	9	1800 Lower abdominal pain Tenderness of uterus WBC 8100→5800 CRP (-)→(-)	Good	Eradicated	None
4	M. O.	29	Endometritis	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (-)	300	5	1500 Lower abdominal pain Tenderness of uterus WBC 7400→4300 CRP (#)→(-)	Good	Eradicated	None
5	M. M.	34	Endometritis	<i>E. coli</i> (-)	300	5	1500 Lower abdominal pain Tenderness of uterus WBC 6700→6900 CRP (#)→(-)	Excellent	Eradicated	Loose stools

N.T. : Not tested

Table 2-2. Clinical effect of 7432-S

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organism Before After	Dosage			Notes (Clinical response)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effects
					Daily dose (mg)	Dura- tion (days)	Total (mg)				
6	K. K.	37	Endometritis Adnexitis	<i>E. coli</i> <i>a-streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	200	9	1800	Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus and adnexa ↘ WBC 9600 → 5400 CRP (#) → (-) Fever ↘	Good	Replaced	None
7	N. I.	38	Bartholin gland abscess	<i>S. aureus</i> (-)	200	10	2000	Redness ↘ Pain ↘ Pus ↘	Good	Eradicated	None
8	M. Y.	23	Vulva abscess	<i>S. aureus</i> (-)	200	10	2000	Redness ↘ Pain ↘ Pus ↘	Good	Eradicated	None
9	F. N.	45	Vulva abscess	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> (-)	200	5	1000	Redness ↘ Swelling ↘ Pain ↘	Good	Eradicated	None
10	N. N.	24	Puerperal mastitis	N.T. <i>S. aureus</i>	200	4	800	Redness → Swelling → Pain → WBC 8100 → 8900 Pus ↗	Poor	Unknown	None

N.T. : Not tested

討した全症例の有効率は、90%と高く、副作用は軽度一過性の軟便が1例にみられたのみであった。

経口抗菌剤としての性質上軽度、中程度の性器感染症が主たる治療対象と考えられるが産婦人科領域は *E. coli* 単独あるいは *E. coli* を主とする複数菌の分離頻度が最近でも依然優位を占めている領域であり⁴⁻⁶⁾、それらの感染症に対し7432-Sの1日200~300mg(分2~分3)の用法・用量で有効性のみならず安全性の面からも有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; Y. HAMASHIMA, S. MATSURA, Y. KOMATSU, and S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ;antibacterial activity. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 2) NAKASHIMA, M. ; M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, T. OGUMA and H. ISHII : Pharmacokinetics and safty of 7432-S in healthy volunteers. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 3) 第35回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 7432-S. 鹿児島, 1987
- 4) 松田静治: 感染症領域をめぐる最近の動き。産婦人科の実際 31 (1) : 59~65, 1982
- 5) 松田静治: 骨盤内感染症。産婦人科の実際 31 (1) : 959~963, 1982
- 6) 松田静治: 性器感染症と嫌気性菌。日本産婦人科学会雑誌 36 : 2647~2652, 1984
- 7) 島田 馨: Cefteram pivoxil. The Japanese Journal of antibiotics, XL-10, 1724~1740, 1987

TISSUE PENETRATION AND CLINICAL EFFECT OF CEFTIBUTEN (7432-S) IN THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI NATSUDA and MASAOKI SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo
 Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, Tokyo
 6-8-5, Oshima, Koto-Ku, Tokyo 136, Japan

We investigated a newly developed cephem, 7432-S, for its tissue penetration and clinical efficacy against obstetrics and gynecological infections.

Concentration in variou parts of the uterine and adnexal tissues reached a peak level of 2.2 µg/g after oral administration 200 mg of 7432-S.

Six patients with intrauterine infection, 1 with Bartholin's gland abscess, 2 with vulva abscess, and 1 with puerperal mastitis. were given a daily dose of 200-300 mg of 7432-S for 5-10 days.

The overall clinical efficacy rate were 90.0%. Bacteriologically, the eradication rate was 85.7%.

Undesirable symptoms were observed in one case of loose stools, which disappeared after discontinuation of the drug.

We believe ceftibuten to be a promising oral antibiotic for genital infections in obstetrics and gynecology.