

産婦人科領域における 7432-S の基礎的、臨床的検討

伊藤邦彦・玉舎輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

山田新尚

岐阜県立岐阜病院産婦人科

馬場義孝

美濃市立美濃病院産婦人科

早崎源基

岐阜市民病院産婦人科

鷺見裕久

高山赤十字病院産婦人科

高田恭宏

中濃病院産婦人科

高橋誠一郎

岐阜県立下呂温泉病院産婦人科

門元則達

羽島市民病院産婦人科

7432-S 200 mg 経口投与時の最高血漿中濃度は 6.98 $\mu\text{g/ml}$ 、最高濃度到達時間は 1.43 時間、血中半減期は 2.63 時間であった。各組織移行濃度は子宮腔部 1.05~2.15 $\mu\text{g/g}$ 、子宮底部筋層 0.60~1.60 $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 1.00~2.45 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 0.90~2.80 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 0.90~2.50 $\mu\text{g/g}$ と良好な成績を得た。臨床については、子宮内膜炎 3 例、子宮付属器炎 8 例の合計 11 例に対する臨床効果は全例が有効の成績であった。

副作用は耳鳴りが 1 例、臨床検査値異常としては血清クレアチニン上昇を 1 例に認めた。

Key words: 7432-S, 産婦人科, 組織移行, 臨床成績

7432-S は塩野義製薬研究所で合成された経口用セフェム系抗生物質であり Fig. 1 に示す構造を示す。この物質は、腸内細菌を含む広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌スペクトルを有する。抗菌力は *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群, *Haemophilus influenzae* にきわめて強く, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Streptococcus pyogenes* にも強い。しかし, *Enterococci*, *Staphylococci* にはほとんど無効であり, *Pseudomonas aeruginosa* および偏性嫌気性菌には抗菌力は弱い^{1, 2)}。また高い血中濃

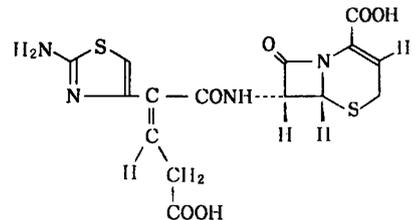


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

Table 1. Plasma concentrations of 7432-S after a single oral dose of 200 mg ($\mu\text{g/ml}$)

	1:00	2:00	2:20	3:00	4:00	5:00	6:00 ^{H:M}
1	3.19	3.96	-	2.53	1.65	-	-
2	4.70	11.30	-	9.90	5.10	-	-
3	10.10	7.40	7.40	5.80	5.30	3.50	2.30
4	5.94	7.92	-	2.75	4.29	-	-

Table 2. Tissue concentrations of 7432-S in genital organs after a single oral dose of 200 mg ($\mu\text{g/g}$)

Time after administration	Portio vaginalis	Myometrium	Endometrium	Ovary	Oviduct
2:00	2.15	1.35	2.45	-	-
2:14	-	-	-	2.80	2.50
2:20	1.60	1.60	2.20	0.90	0.90
2:56	-	-	-	1.15	1.00
3:10	1.25	0.60	-	-	-
3:14	1.05	0.75	1.00	-	-

Table 3. Pharmacokinetic parameters of 7432-S after a single oral administration of 200 mg

Kab (h^{-1})	Kel (h^{-1})	V/F (l)	$t_{1/2}$ (h)	T (h)	AUC _(0-8h) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)
4.796	0.264	24.22	2.63	0.79	24.0	1.43	6.98

度と尿中回収率が得られることも特長である^{2, 3)}。

I. 基礎的検討

1. 対象

当科で子宮筋腫のため単純子宮全摘術を施行した症例4例を対象とした。いずれも術前検査で異常のない例を症例とした。

2. 実験方法

1) 7432-S投与方法

術前7432-S 200 mgを水50 mlで内服させた。

2) 検体採取法

7432-S投与時を0時間とし、各時間に肘静脈血をヘパリン採血し血漿を -80°C で凍結保存した。また術時子

宮および付属器を摘出した後、子宮腫部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管をそれぞれ約1 gずつを採取し -80°C にて凍結保存した。採取時間はそれぞれの組織への血行の途絶した時間とした。

3) 濃度測定

凍結保存した検体は、測定時、各組織の0.5~1.0 gを正確に計り、4倍容の0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を添加後水冷下でホモジネイトを行ない、遠沈後その上澄液について7432-Sの濃度測定を行なった。

濃度測定は、*E. coli* 7437を検定菌とし、Band cultureにより行なった。

3. 結果

各測定時間における血漿中濃度をTable 1に示した。

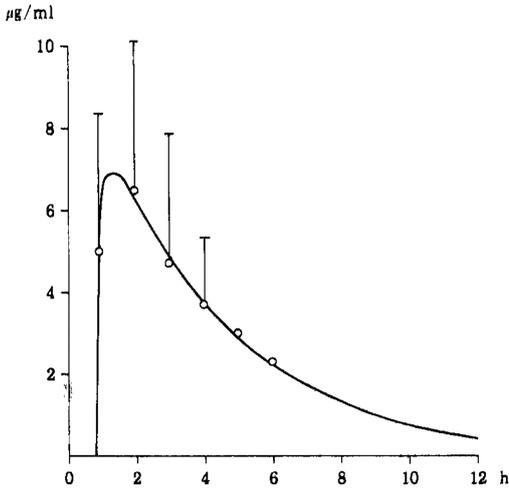


Fig. 2. Plasma concentration of 7432-S after a single oral dose of 200 mg (n=5).

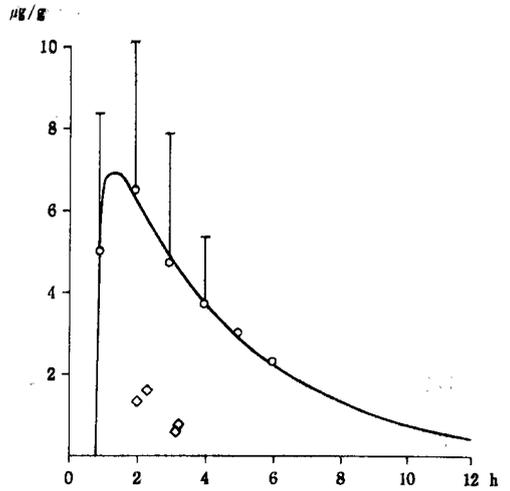


Fig. 4. Tissue concentration of 7432-S in myometrium after a single oral dose of 200 mg (n=4).

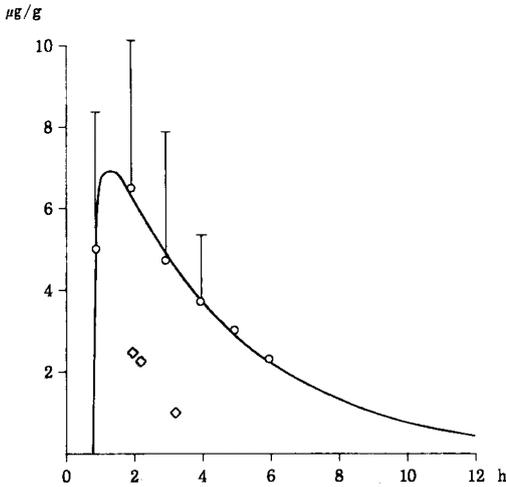


Fig. 3. Tissue concentration of 7432-S in endometrium after a single oral dose of 200 mg (n=3).

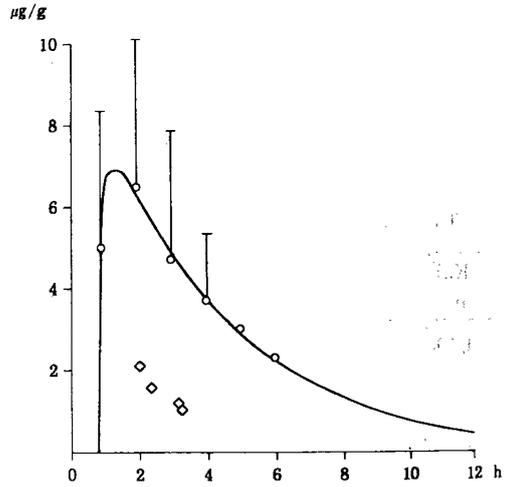


Fig. 5. Tissue concentration of 7432-S in portio vaginalis after a single oral dose of 200 mg (n=4).

また各婦人性器内濃度を Table 2 に示した。コンパートメントモデルで解析した各パラメーターを Table 3 に示した。それらを用いて描いた血漿中濃度の Simulation curve を Fig. 2 に示した。またこの Simulation curve とともに各組織の濃度をプロットしたグラフを Fig. 3 から Fig. 7 に示した。血漿中での T_{max} は 1.43 時間、 C_{max} は $6.98 \mu\text{g/ml}$ であった。

C_{max} の値は他の薬剤に比較するとかなり高値と思われる。

各組織への移行は、子宮腔部 $1.05 \sim 2.15 \mu\text{g/g}$ 、子宮底部筋層 $0.60 \sim 1.60 \mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 $1.00 \sim 2.45 \mu\text{g/g}$ 、卵巣 $0.90 \sim 2.80 \mu\text{g/g}$ 、卵管 $0.90 \sim 2.50 \mu\text{g/g}$ と良好な成績を得た。

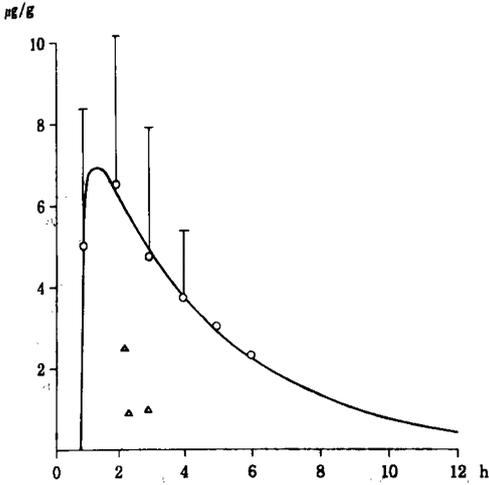


Fig. 6. Tissue concentration of 7432-S in oviduct after a single oral dose of 200 mg (n=3).

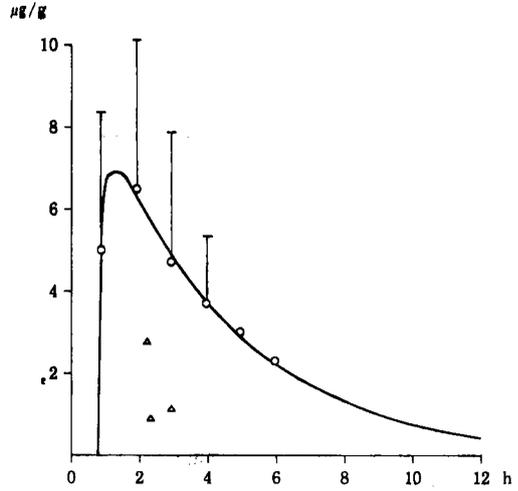


Fig. 7. Tissue concentration of 7432-S in ovary after a single oral dose of 200 mg (n=3).

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和61年4月から8月までに岐阜大学医学部産婦人科および関連病院の外来を受診した患者11名で、子宮内膜炎3例、子宮付属器炎8例を対象とした。年齢は21才から62才に分布していた。

2. 7432-S投与方法

1回100 mgを1日3回食後に投与した。投与日数は4日から14日であった。

3. 臨床効果の判定

主に症状、所見に臨床検査値、細菌学的効果を併せ、各主治医が著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定を行った。

4. 成績

症例1 M. O. 39歳 子宮付属器炎

昭和61年4月7日帯下の増加、下腹部痛を主訴として当科を受診した。初診時、内診で付属器に圧痛を認めためて子宮付属器炎として、本剤1回100 mg 1日3回7日間の投与を開始した。下腹部痛は2日後に消失し、9日目の受診時には付属器の圧痛も消失していた。臨床検査にて投与前白血球数9200、CRP(-)であった。臨床経過より9日目に有効と判定した。

症例2 I. F. 62歳 子宮内膜炎

昭和61年1月ころより軽度の下腹部痛と黄色帯下の増加に気付いていたが放置していた。4月4日下腹部痛

が増強し、当科を受診した。初診時下腹部痛および膿性帯下を多量に認め、子宮体部にも内診上圧痛を認めた。このため子宮内膜炎として本剤1回100 mg 1日3回7日間投与を開始した。4日目には症状はすべて改善傾向を示したが服薬を継続したところ5日目より耳鳴りが出現し、用量を1日100 mgに減じた。臨床検査では白血球数が4500から3600へと改善した。CRPは投与前(-)であった。細菌学的検索にて投与前に *Micrococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Lactobacillus* spが検出されたが投与終了後は検体採取ができなかった。臨床経過から5日目に有効と判定した。

症例3 E. K. 27歳 子宮内膜炎 (Fig. 8)

昭和61年4月25日、37.7°Cの発熱、頭痛、腰痛、黄色帯下を認め近医を受診した。薬物治療をうけたが無効のため当科を受診した。初診時、子宮体部に内診上軽度の圧痛を認め、膿性の黄色帯下も認め子宮内膜炎として本剤1回100 mg, 1日3回7日間の投与を開始した。投与終了後、子宮体部の圧痛、黄色帯下は消失していた。臨床検査にて投与前の白血球数は7900であった。CRPは(2+)であったが、投与後は(-)となった。細菌学的検索では、投与前、子宮内容から *Lactobacillus* sp, *Yeast*, *Staphylococcus capitis*が検出されたが、投与後にも *Yeast* と *Enterococcus faecalis*が検出された。臨床経過および臨床検査値より8日目に有効と判定した。

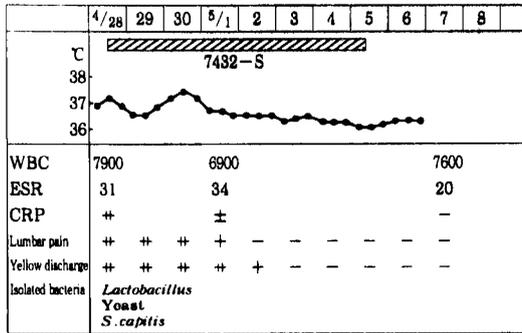


Fig. 8. Case 3, E. K. 27y.o., Endometritis.

症例 4 H. S. 30歳 子宮付属器炎

昭和61年5月22日より帯下が増加しており5月29日朝より下腹部痛および発熱を来したため当院内科を受診し、紹介にて当科を受診した。初診時内診で右付属器の部位に圧痛を認めたため子宮付属器炎として本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。4日目には付属器の圧痛も軽度となったが10日目まで投与を継続した。投与終了後には下腹部痛、付属器の圧痛は消失していた。臨床検査では白血球数が5800から4300に、CRPが(5+)から(-)へと改善した。10日目に臨床経過および臨床検査値から有効と判定した。

症例 5 K. S. 36歳 子宮付属器炎

昭和61年5月2日他院にて人工妊娠中絶手術を施行し、その後より下腹部痛が出現したため薬物治療をされていたが改善せず当科を受診した。初診時、下腹部痛強度、内診にて子宮付属器の圧痛強度のため子宮付属器炎とし、本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。6日目には下腹部痛もほとんど消失し付属器の圧痛もほとんど消失していたので14日目まで投与を継続した。臨床検査では投与前、白血球数4200、CRP(-)であった。細菌学的検索では投与前の子宮内容よりLactobacillus sp.が検出された。臨床経過より6日目に有効と判定した。

症例 6 S. O. 32歳 子宮内膜炎

昭和61年5月中ごろより下腹部痛が出現し当科を受診した。初診時内診にて子宮体部に圧痛を認めたため子宮内膜炎として本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。6日目には下腹部痛もほとんど消失。子宮体部の圧痛もほとんど消失したが13日目まで投与を継続した。投与終了時、子宮体部の圧痛も消失していた。臨床検査にて投与前白血球数8000、CRP(-)であった。細菌学的検索にて投与前の子宮内容よりE. faecalisを検出

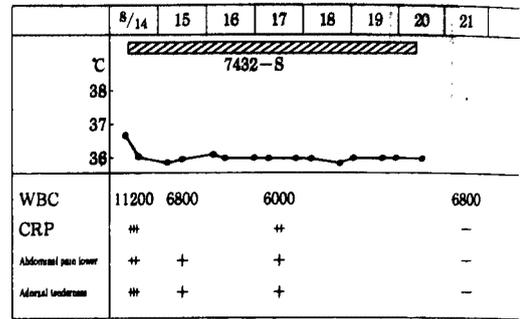


Fig. 9. Case 9, Y. T. 21y.o., Adnexitis.

した。臨床経過から6日目に有効と判定した。

症例 7 M. S. 26歳 子宮付属器炎

昭和61年6月ころより下腹部痛が出現し、他院にて治療を行っていたが軽快しないため当科を受診した。初診時、内診にて子宮付属器の圧痛強度のため子宮付属器炎と診断し、本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。3日間下腹部痛、圧痛はほとんど消失したが更に7日間投与を継続した。臨床検査にて白血球数は5900、CRP(-)であった。投与前の子宮内容からStaphylococcus sp.が検出された臨床経過から6日目に有効と判定した。

症例 8 M. O. 38歳 子宮付属器炎

昭和61年7月23日他院にて人工妊娠中絶術を受けたが、その後も性器出血がつづき同院にて薬物治療をうけていた。8月7日になり下腹部痛が出現し、37.7°Cの発熱も認めたため、8月8日当科を受診した。初診時内診で右付属器に圧痛を認めたため子宮付属器炎と診断し、本剤1回100mg 1日3回5日間の投与を行った。5日間投与後には下腹部痛は軽減し、性器出血も止っていた。このため、さらに7日間の投与を継続した。白血球数は5900から9200へと増加していたがCRPは投与前(-)であった。13日目に臨床経過から有効と判定した。

症例 9 Y. T. 21歳 子宮付属器炎 (Fig. 9)^註

昭和61年8月13日から発熱と下腹部痛を認め8月14日当科を受診した。初診時内診で子宮付属器に圧痛を認めたため子宮付属器炎の診断で本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。7日間の投与で下腹部痛、子宮付属器の圧痛は消失していた。臨床検査では白血球数が11200から6800へと、CRPは(3+)から(-)へと改善した。臨床経過および臨床検査値から8日目に有効と判定した。

症例 10 H. M. 22歳 子宮付属器炎

Table 4. Clinical effect of 7432-S

Case No.	Age	Diagnosis	Administration		Isolate	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	Laboratory findings	Notes
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)						
1	39	Adnexitis	100 × 3	7		Good	Unknown	—	Unknown	
2	62	Endometritis	100 × 3	7	(-)	Good	Unknown	Buzzing in the ears	—	
3	27	Endometritis	100 × 3	7	<i>Lactobacillus</i> sp.	Good	Unknown	—	—	
4	30	Adnexitis	100 × 3	10		Good	Unknown	—	S-Cr ↑	0.96 → 2.56
5	36	Adnexitis	100 × 3	14	<i>Lactobacillus</i> sp.	Good	Unknown	—	—	
6	32	Endometritis	100 × 3	13	<i>E. faecalis</i>	Good	Unknown	—	—	
7	26	Adnexitis	100 × 3	10		Good	Unknown	—	—	
8	38	Adnexitis	100 × 3	12		Good	Unknown	—	—	
9	21	Adnexitis	100 × 3	7		Good	Unknown	—	—	
10	22	Adnexitis	100 × 3	9		Good	Unknown	—	Unknown	
11	23	Adnexitis	100 × 3	4		Good	Unknown	—	—	

昭和61年8月4日より下腹部痛があり8月11日からは黄色帯下が認められた。8月13日39.5°Cの発熱を認めたため8月14日当科を受診した。初診時内診で右付属器の領域に圧痛、抵抗を認めたので子宮付属器炎と診断し、本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。4日後には下腹部痛、子宮付属器の圧痛もほとんど消失したが9日目まで投与を継続した。臨床検査では白血球数が7600から3500へと、CRPが(3+)から(-)へと改善した。9日目に臨床経過および臨床検査値から有効と判定した。

症例11 M. M. 23歳 子宮付属器炎

昭和61年7月8日より微熱と下腹部痛を認めていたが軽快しないため7月10日当科を受診した。初診時内診で子宮付属器に強い圧痛を認めたため子宮付属器炎と診断し本剤1回100mg 1日3回の投与を開始した。4日間の投与後には発熱はおさまり子宮付属器の圧痛も軽度となったので投与を中止した。1週間後の受診時には下腹部痛、子宮付属器の圧痛も消失していた。臨床検査では白血球数が4600から3800へと低下していた。2日後の臨床効果から有効と判定した。

Ⅲ. 副作用

本剤投与によると思われる副作用として、臨床検討の症例2で5日目より耳鳴りが認められた。これは用量を

へらすことにより消失したが、本例は高血圧症を合併しており、その治療もなされていたということもあるが、本剤を減量することにより消失していることを考えると本剤の関与も否定できないと思われた。また臨床検査値の異常として症例4で軽度の血清クレアチニン値の上昇がみられた。この上昇には本剤の関与を考えにくい、否定はできないと思われた。他の10例には本剤が原因と思われる症状所見、臨床検査値異常は認めなかった。

Ⅳ. 考察

基礎的検討では、血漿中濃度および婦人性器内濃度の測定を行ったが、血漿中濃度では同系他剤に比較してかなり高濃度と思われる7μg/mlまで達する³⁾。また各組織も2μg/g程度の濃度が得られる様である。このことは本剤に感受性のある細菌が起炎菌である場合には、かなり良好な効果が期待できると思われた。臨床的検討では、11例に使用し、全例が有効であった。しかしながら有効例11例は比較的軽症例のみであり、臨床検査値で感染症の指標となる値が見い出されない症例5例(症例2, 5, 7, 8, 11)も含まれているため、この有効率をそのまま信じるのは少し危険と思われるが、通常の外来診察での産婦人科の感染症には有用な薬剤となると考える。

文 献

- 1) YOSHIDA, T.; Y. HAMASHIMA, S. MATSUURA, Y. KOMATSU & S. KUWAHARA : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 2) 7432-S の概要 : 塩野義製薬株式会社, 1986
- 3) NAKASHIMA, M. ; M. IIDA, T. YOSHIDA, T. KITAGAWA, TOGUMA & H. ISHII : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers, 26th ICAAC, Sept. 29, 1986 (New Orleans)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON 7432-S IN THE FIELD OF GYNECOLOGY

KUNIIHIKO ITO and TERUHIKO TAMAYA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Gifu University, School of Medicine, Gifu
40, Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

YOSHITAKA YAMADA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Gifu Prefectural Gifu Hospital, Gifu

YOSHITAKA BABA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Mino Municipal Hospital, Mino

MOTOKI HAYASAKI
Department of Obstetrics and Gynecology,
Gifu Municipal Hospital, Gifu

HIROHISA SUMI
Department of Obstetrics and Gynecology,
Takayama Red Cross Hospital, Takayama

YASUHIRO TAKADA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Chuno Hospital, Seki

SEIICHIRO TAKAHASHI
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu
Prefectural Gero Hot Spring Hospital, Gero

NORISATO KADOMOTO
Department of Obstetrics and Gynecology,
Hashima Municipal Hospital, Hashima

We performed fundamental and clinical studies on 7432-S, a new cephem antibiotic for oral use.

1. Plasma concentration : pharmacokinetic parameters of 7432-S after a single oral dose of 200 mg were, $C_{max}=6.98$ ($\mu\text{g/ml}$), $T_{max}=1.43$ (h), $t_{1/2}=2.63$ (h) Tissue penetration : tissue concentrations of 7432-S after a single oral dose of 200 mg were, $1.05\sim 2.15$ $\mu\text{g/g}$ in Partio vaginalis, $0.60\sim 1.60$ $\mu\text{g/g}$ in Myometrium, $1.00\sim 2.45$ $\mu\text{g/g}$ in Endometrium, $0.90\sim 2.80$ $\mu\text{g/g}$ in Ovary, $0.90\sim 2.50$ $\mu\text{g/g}$ in Oviduct.

2. Clinical results : 7432-S was given 8 cases of adnexitis and 3 cases of Endometritis. Clinical response was good in all cases. Side-effect was observed in 1 patient, Buzzing in the ears and abnormal laboratory findings was observed in 1 patient, elevation of S-Cr.