

産婦人科領域におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室*

新しく開発されたセフェム系の経口抗生剤であるBMY-28100に関する基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

基礎的検討としてBMY-28100 250mg経口単回投与時における血清中、性器組織内濃度を測定した。BMY-28100の血清中濃度は投与後2時間55分でピーク値 $5.48\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、投与後5時間30分で $1.27\mu\text{g/ml}$ となった。

性器組織内濃度は投与後2時間15分で検出可能であり、投与後2時間55分で $2.76\sim 3.92\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎12例、子宮付属器炎2例、計14例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行ったところ、有効12例、無効2例で、有効率は85.7%であった。

細菌学的効果は19株中、消失15株、存続3株、不明1株で、菌消失率は83.3%を示した。

本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は認められなかった。

Key words : 産婦人科性器感染症, 経口cephem剤, BMY-28100

BMY-28100は、プリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において開発された新しい経口用セフェム系抗生剤である。

本剤は、Fig. 1に示す様に、セフェム骨格の7位側鎖に2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido基を、3位側鎖に1-propenyl基を有している¹⁾。

本剤は3位側鎖に1-propenyl基が導入された結果、抗菌スペクトラムは拡大され、特にグラム陽性菌に対して強い抗菌力を発揮する²⁾。

BMY-28100の体内動態は比較的良好で、ヒトに本剤250mgを食後経口投与した際の最高血中濃度は、投与後約2時間で $4.85\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は約1.2時間の血中半減期で減少する。また、本剤は、投与後24時間までに約87%が未変化体として尿中に排泄される¹⁾。

今回、我々は産婦人科領域におけるBMY-28100の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

I. 組織移行性の検討

1. 方法

1) 血清中および性器組織内濃度

BMY-28100の血清中濃度および性器組織への移行性を検討する目的で、単純子宮全摘術施行症例12例に本剤を投与した。投与方法は全例に本剤250mgの術前経口単回投与とした。

術中子宮動脈結紮時に、子宮動脈血ならびに末梢静脈血を採取した。

検体採取時間は本剤投与後2時間15分から5時間30分までである。

採取した血液は可及的速やかに血清分離を行い、濃度測定に供するまで -30°C にて凍結保存した。

摘出した卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は採取後生理食塩水を用いて洗浄し、血清と同様濃度測定に用いる迄、 -30°C にて凍結保存した。

2) 濃度測定

血清中および性器組織内のBMY-28100濃度測定は、東京総合臨床検査センターにて、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay法により行った。

2. 結果

BMY-28100 250mg経口単回投与時における血清中および性器組織内濃度をTable 1に示し、また末梢静脈血中濃度および子宮動脈血中濃度の経時的推移をFig. 2に、性器組織内濃度の経時的推移をFig. 3にそれぞれ示した。

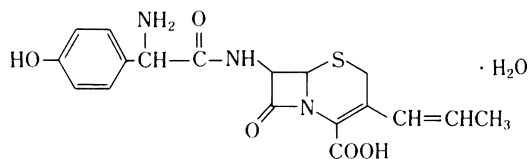


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

Table 1. Serum and tissue concentration of BMY-28100 after single oral administration of 250 mg

Case no.	Age (years)	Time	Concentration (μg/ml, or g)							
			peripheral vein	uterine artery	oviduct	ovary	endo-metrium	myo-metrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	36	2°15′	5.09	4.89			3.12	2.96	3.52	3.52
2	44	2°55′	5.48	5.48	2.86	3.04	2.76	3.04	3.92	3.92
3	38	3°	3.91	3.91			2.16	2.86	3.52	3.92
4	42	3°15′	2.65	2.65	1.96	1.66	2.16	1.96	1.76	1.76
5	39	3°18′	3.13	3.03			2.06	1.86	2.96	2.76
6	45	3°20′	2.55	2.55	2.06	1.86	1.66	2.16	2.26	2.26
7	47	4°	3.13	3.13	2.46	2.56	2.56	2.66	2.86	2.66
8	46	4°05′	3.13	3.13	2.36	2.36	2.56	2.66	2.76	2.96
9	47	4°45′	1.66	1.56	0.73	0.78	0.94	1.09	0.90	1.09
10	46	4°50′	1.76	1.56			1.42	1.18	1.42	1.28
11	76	4°55′	1.96	1.96			1.56	1.56	1.66	1.66
12	47	5°30′	1.27	1.17	1.09	0.99	1.13	0.99	1.18	1.18

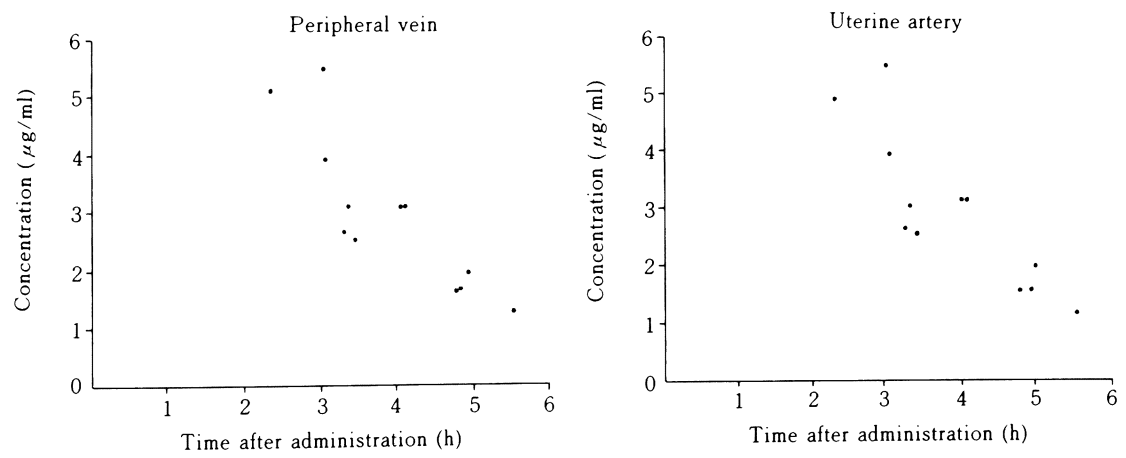


Fig. 2. Serum concentration of BMY-28100 after single oral administration of 250 mg.

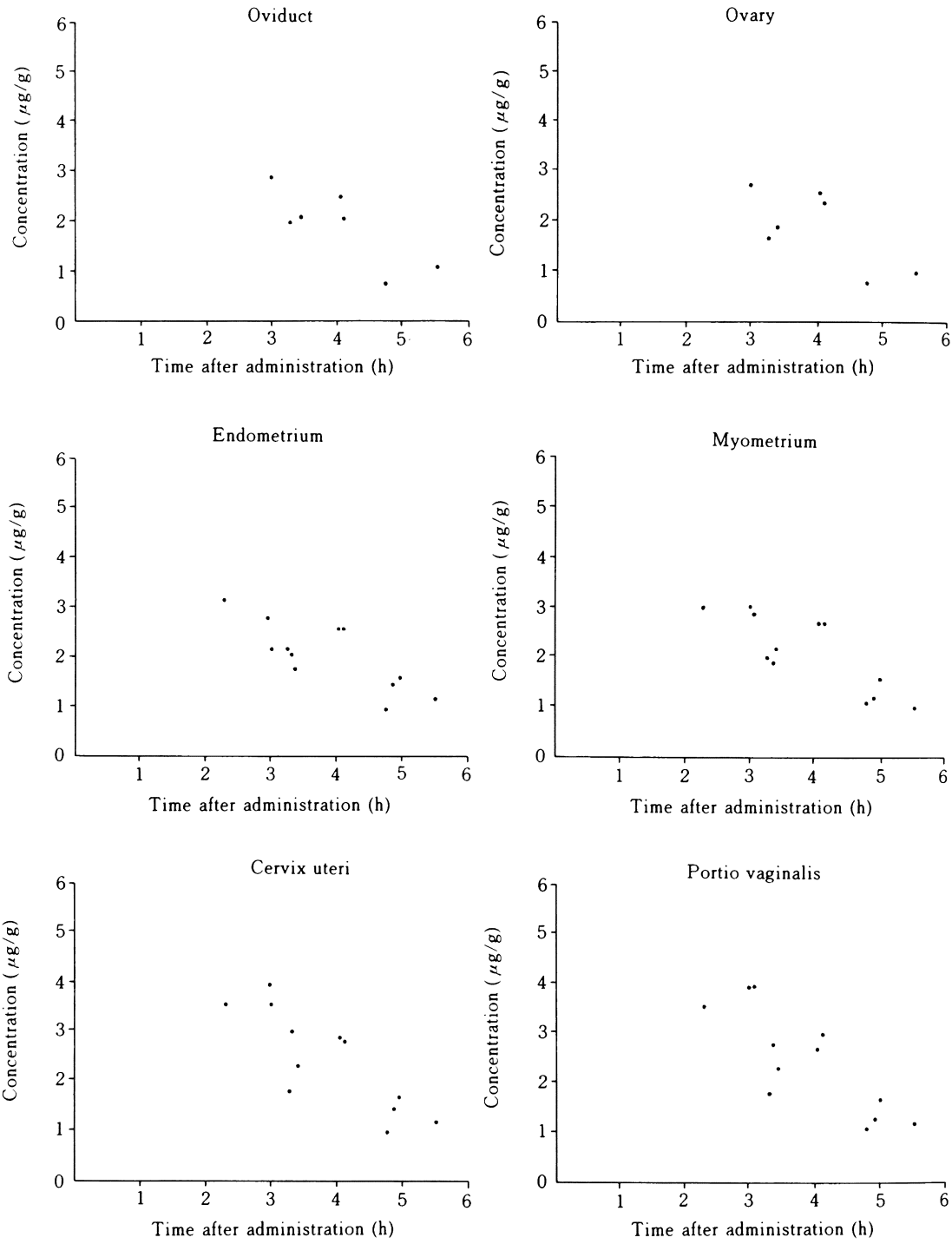


Fig. 3. Tissue concentration of BMY-28100 after single oral administration of 250 mg.

末梢静脈血清中におけるBMY-28100濃度は、投与後2時間55分でピーク値5.48 μ g/mlを示し、以後漸減し、投与後5時間30分で1.27 μ g/mlとなった。

子宮動脈血清中濃度は投与後2時間55分でピーク値5.48 μ g/mlを示し、以後漸減し、投与後5時間30分で1.17 μ g/mlと末梢血清中濃度と同様の濃度推移を示した。

性器組織内濃度は、組織間によりさほど差が見られず、投与後2時間55分でピーク値2.76～3.92 μ g/mlを示し、その濃度は末梢血清中濃度の約1/2～2/3程度で推移した。

Ⅱ. 臨床検討

1. 投与対象

昭和62年7月から昭和62年11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病院における患者のうち、性器感染症を有する14例を対象とした。投与対象の年齢は19～37歳に、体重は45～69kgに分布していた。

感染症の内訳は、子宮内膜炎12例、子宮付属器炎2例、計14例である。

なお、今回基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例あるいは前投薬の既往のある症例は含まれていない。

2. 投与方法

BMY-28100 1回250mgを1日3回、3～7日間投与した。1症例当たりの総投与量は、2250mg 1例、5250mg13例であった。なお本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の併用投与は行っていない。

Table 2. Clinical results of BMY-28100 treatment

Case no.	Age (years)	Body weight (kg)	Diagnosis	BMY-28100			Isolate	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
				daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)				
1	24	51	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
2	31	53	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. coli</i> <i>S. intermedius</i>	eradicated	good	—
3	34	53	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
4	28	47	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	eradicated	good	—
5	23	69	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
6	35	52	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	—
7	19	45	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
8	36	49	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
9	25	51	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	decreased	poor	—
10	25	52	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>Actinomyces</i> sp.	replaced	good	—
11	37	64	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>S. morbillorum</i>	unknown	good	—
12	34	50	endometritis	250 $\times$ 3	7	5250	(—)	unknown	good	—
13	30	48	adnexitis	250 $\times$ 3	7	5250	<i>E. faecalis</i>	eradicated	good	—
14	19	57	adnexitis	250 $\times$ 3	3	2250	<i>P. aeruginosa</i>	persisted	poor	—

3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準により行った。

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。

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

4. 臨床成績

Table 2に本剤投与症例の年齢、体重、診断名、1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果ならびに副作用の有無を示した。

また、Table 3に各症例を疾患群別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 3に示すように産婦人科性器感染症14例に本剤投与を行ったところ、子宮内膜炎12例では1例を除く全例が有効で、子宮付属器炎2例では有効、無効各1例であった。

以上、産婦人科性器感染症14例に対し本剤投与を行った結果、有効12例、無効2例で、全体的な有効率は85.7%であった。

5. 細菌学的効果

Table 4に本剤の細菌学的効果を示した。起炎菌不明1例を除く13例から10菌種19株が検出された。分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が3菌種9株、グラム陰性菌が4菌種7株、嫌気性菌ではグラム陽性菌は2菌種2株、陰性菌は1菌種1株であった。

本剤の菌消失率は、好気性グラム陽性菌では87.5%、グラム陰性菌では71.4%、嫌気性菌では100%であった。

すなわち、19株中、消失15株、存続3株、不明1株であり、本剤の全体的な細菌学的効果は83.3%を示した。

なお存続の3株は*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*各1株であった。

6. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については留意して観察を行い、また、本剤投与前後に血液一般、腎機能および肝機能の検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無をも合わせて検討した。

Table 5に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は認められなかった。

Ⅲ. 考 案

現在、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては広域抗菌スペクトラム、選択毒性、高い安全性を有するβ-lactam系抗生剤、特にセフェム系抗生剤が第一選択剤とされる機会が多い^{3,4)}。しかし一方でβ-lactam剤の使用頻度、使用量の増加に伴い、耐性菌および低感受性菌による感染症が年々増加傾向を示していることも事実である⁵⁻⁷⁾。

経口剤においてはcephalexin(CEX)に比してグラム陰性菌に対する抗菌力が強化された薬剤がすでに多数開発されているが、グラム陽性菌に対する抗菌力の強化はなされていない。今回検討したBMY-28100はグラム陽性菌に対する抗菌力の強化ならびにβ-lactamaseに対する安定性の改善がなされた薬剤である。

本剤の基礎ならびに内科・外科領域における成績は第37回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム¹⁾において発表された。

その中で臨床分離菌に対するBMY-28100のMIC₈₀値は、*Streptococcus pyogenes*で0.025 μg/ml、*Streptococcus pneumoniae*で0.10 μg/ml、*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* sp.で0.78 μg/mlと極めて強い抗菌力を発揮する。また、*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Peptostreptococcus* sp., *Clostridium difficile*に対しても抗菌力を有するが、*Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*,

Table 3. Clinical efficacy of BMY-28100 treatment

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Internal genital infection	endometritis	12		11	1	11/12 (91.7)
	adnexitis	2		1	1	1/2 (50.0)
Total		14	0	12	2	12/14 (85.7)

*Bacteroides fragilis*に対する抗菌活性は低いとされている。

本剤の副作用の発現率は1941例中56例、2.9%であり、その主たるものは下痢・軟便15例、発疹9例で他に重篤なものは認められなかったと報告されている。

今回我々はBMY-28100の基礎的検討として、本剤250mg経口単回投与時における血清中および性器組織内濃度を測定した。

末梢静脈血清中濃度は投与後2時間55分でピーク値5.48μg/mlを示し、5時間30分で1.27μg/mlとなった。この成績は健常人の空腹時投与の結果¹⁾と極めて類似していた。

次に性器組織内濃度は、組織間によりさほど差が見られず、投与後2時間55分でピーク値2.76～3.92μg/mlを示し、その濃度は末梢血清中濃度の約1/2～2/3程度で推移した。

この組織内濃度から判断すると産婦人科性器感染症の多くの起炎菌のMIC₈₀値をカバーしている成績であると

考えられた。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎12例、子宮付属器炎2例、計14例の産婦人科性器感染症に対する本剤投与を行った結果、有効12例、無効2例で、有効率は85.7%を示した。この有効率は以前我々が報告したcefteram pivoxil(CFTM-PI)の有効率⁸⁾とほぼ同等であり、本系統の経口剤としては満足すべき成績であった。

次に細菌学的検討であるが、好気性グラム陽性菌では、*E. faecalis*の1株、グラム陰性菌では*E. coli*、*P. aeruginosa*の各1株が存続したのみで、本剤の細菌学的効果は前者で87.5%後者で71.4%を示した。

最後に副作用であるが、本剤投与に起因する自他覚的な副作用あるいは臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

以上の基礎的・臨床的検討からBMY-28100は産婦人科領域における感染症に対し、有効性が高く、しかも安全性を有する薬剤であると思われた。

Table 4. Bacteriological response to BMY-28100

Organism			No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobes	G (+)	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
		<i>S. morbillorum</i>	1	0 (1)		
		<i>E. faecalis</i>	7	6	1	
		sub-total	9	7 (1)	1	7 / 8 (87.5)
	G (—)	<i>E. coli</i>	4	3	1	
		<i>E. cloacae</i>	1	1		
		<i>P. vulgaris</i>	1	1		
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
		sub-total	7	5	2	5 / 7 (71.4)
Anaerobes	G (+)	<i>S. intermedius</i>	1	1		
		<i>Actinomyces</i> sp.	1	1		
		sub-total	2	2	0	2 / 2 (100)
	G (—)	<i>B. fragilis</i>	1	1		
Total			19	15(1)	3	15/18(83.3)

() : unknown

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with BMV-28100

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/h)		CRP		GOT (KU)		GPT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	462	455	8900	4700	24.6	19.5	11.2	11.0	36.1	34.5	23	13	2+	—	15	16	12	14	4.5	4.6	12.0	11.8	0.8	0.9
2	517	486	9300	4200	28.8	26.2	13.5	12.8	41.2	39.8	18	6	2+	—	12	14	9	12	4.7	4.8	11.8	11.2	0.8	0.9
3	348	326	18400	5400	20.0	29.9	9.7	9.4	29.9	29.6	42	10	3+	—	9	10	6	7	4.6	3.9	13.0	17.5	0.75	0.9
4	476	448	9300	6800	22.1	16.2	13.1	11.6	39.6	37.2	22	14	2+	—	24	20	22	16	7.8	7.6	9.7	10.2	0.74	0.78
5	492	468	8200	6400	32.0	26.2	13.2	12.2	39.0	37.6	12	9	+	—	18	22	16	18	7.2	7.9	11.8	12.0	0.65	0.72
6	432	416	8900	4400	22.8	19.8	13.8	13.2	40.2	39.7	18	8	2+	—	22	20	18	16	6.8	7.1	11.5	10.9	0.8	0.7
7	383	337	9300	5900	22.7	16.1	11.6	10.8	35.2	32.9	32	10	2+	—	10	14	8	12	3.7	3.9	8.6	12.5	0.68	0.75
8	434	419	9600	4700	32.3	24.8	12.2	11.8	36.3	35.4	26	12	2+	—	12	14	11	12	7.5	7.9	9.1	10.2	0.8	0.9
9	447	422	9300	8200	22.8	19.6	11.3	10.6	35.9	33.6	22	18	2+	+	14	16	12	14	5.8	6.0	11.2	11.6	0.8	0.9
10	492	489	9800	4300	22.1	18.9	13.8	13.6	41.2	39.8	22	12	2+	—	10	12	8	9	4.2	4.3	12.2	12.1	0.8	0.9
11	482	473	10200	7500	26.2	22.8	13.5	13.3	38.9	38.7	22	14	2+	—	12	14	7	9	4.2	4.0	11.0	9.8	0.7	0.8
12	442	424	10700	4900	26.2	27.6	11.6	11.1	36.9	34.4	48	20	3+	—	12	14	8	12	4.5	4.8	12.2	11.4	0.8	0.7
13	432	426	8900	5900	17.7	19.8	12.7	12.7	38.9	37.6	21	15	+	—	16	18	8	10	6.1	7.4	18.0	11.0	0.7	0.8
14	424	423	13600	13000	37.3	31.6	12.0	11.9	37.3	37.1	8	20	—	+	7	10	6	8	5.1	4.8	7.0	8.0	0.8	0.7

B : before A : after

文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BMY-28100, 東京, 1989
- 2) LEITNER F, PURSIANO T A, BUCK R E, TSAI Y H, CHISHOLM D R, MISIEK M, DESIDERIO J V, KESSLER R E : BMY-28100, a New Oral Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 238 ~ 243, 1987
- 3) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域における術後感染症と抗生物質の選択。産婦治療 43 : 1 ~ 5, 1981
- 4) 山元貴雄, 初田和勝, 岩破一博, 富岡 恵, 保田仁介, 岡田弘二: 骨盤死腔炎発症と予防的抗生剤投与の意義について。化学療法の領域 3 : 87~93, 1987
- 5) 高瀬善次郎: 産婦人科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨床 35 : 1483~1488, 1977
- 6) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科感染症の変遷と動向。臨婦産 33 : 423~427, 1979
- 7) 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
- 8) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるT-2588の臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2) : 894~901, 1986

BMY-28100 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine,
465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

We performed basic and clinical studies on BMY-28100, a newly developed oral cephem, and obtained the following results.

BMY-28100 was administered orally at a dose of 250mg and serum and genital tissue concentrations were determined.

The peripheral serum concentration reached a peak of 5.48 μ g/ml after 2h 55min, and 1.27 μ g/ml after 5h 30min.

The concentration in the genital tissues was 2.76-3.92 μ g/ml after 2h 55min.

In a clinical trial, BMY-28100 was administered to 14 patients with obstetric and gynecological infections (12 with intrauterine infections and 2 with adnexitis). Clinical results were evaluated as good in 12 and poor in 2 patients, with an efficacy rate of 85.7%.

In a bacteriological study, 19 strains were isolated from 13 patients. Fifteen of the 19 organisms were eradicated, the eradication rate being 83.3%.

No side-effects were observed in any of the cases treated with BMY-28100.