

産婦人科領域における cefetamet pivoxil の基礎的・臨床的検討

安部 政彦・千石 一雄・清水 哲也

旭川医科大学産婦人科*

長谷川 天洙・芳賀 宏光

旭川赤十字病院産婦人科

溝口 久富

北海道健康保険北辰病院産婦人科

川村 光弘・牟禮 一秀

日鋼記念病院産婦人科

斎藤 聡史

名寄市立総合病院産婦人科

佐川 正

道立紋別病院産婦人科

新しいセファロsporin系の経口抗生剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の産婦人科領域における基礎的および臨床的検討を行い下記の成績を得た。

1) 本剤 500 mg 単回経口投与後の子宮動脈血清中濃度, 肘静脈血清中濃度ともに投与後約 3 時間でピーク値 $4.43 \mu\text{g/ml}$ を示した。本剤 500 mg 単回経口投与後の子宮組織および子宮付属器への移行に関しては, 各組織間に著明な濃度差は認められず投与後約 3 時間でピーク値 $1.44 \mu\text{g/g} \sim 2.49 \mu\text{g/g}$ を示した。

2) 婦人科感染症 16 例に本剤を投与した結果, 著効, 有効併せて 14 例で, 有効率 87.5% であった。

3) 副作用は 1 例で下痢の出現をみた。臨床検査値異常は 1 例のみにおいて GOT, GPT, LDH の軽度上昇を認めたが, 服用終了後短期間で正常化した。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 産婦人科領域感染症, 組織移行

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) はロシュ社で開発された新しい経口用セファロsporin系抗生剤である。本剤は抗菌活性を有するが経口投与では吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合させることにより経口吸収を可能にした薬剤である。したがって, CEMT-PI は腸管のエステラーゼにより加水分解され, 活性体 CEMT として吸収され薬効を呈する。活性体 CEMT はグラム陰性菌, グラム陽性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し, とりわけグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す。また, β -lactamase にも安定なため本酵素産生株に対しても抗菌力を有する。安全性についても一般毒性, 腎毒性などの検討が行われ現在のところ特に問題は認められていない¹⁾。

今回, 著者らは CEMT-PI の婦人科領域感染症に対する有効性を評価する目的で, 本剤投与後の肘静脈, 子宮動脈血清中濃度ならびに婦人性器各組織内濃度を測定するとともに, 感染症例に本剤を投与し臨床的効果および安全性を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

昭和 63 年 4 月から 7 月までの間に旭川医科大学附属病院において子宮全摘術および付属器摘出術を施行した患者 10 例を対象とした。対象はいずれも術前検査にて合併症を有しない症例で, 年齢分布は 29 歳~49 歳, 体重分布は 39 kg~63 kg であった。投与方法は CEMT-PI をあらかじめ予測した検体採取時間に合わせて術前に 500 mg を単回経口投与した。本剤投与後 2

*〒 078-11 旭川市西神楽 4 線 5 号 3-11

Table 1. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of cefetamet pivoxil

Case No.	Age	BW (kg)	Time after administration (h : min)	Serum (μg/ml)		Uterus (μg/g)				Adnexa (μg/g)	
				uterine artery	cubital vein	portio vaginalis	cervix uteri	myometrium	endometrium	oviduct	ovary
1	37	63	2 : 35	1.79	1.61	1.26	1.22	0.78	0.68	—	—
2	47	55.5	2 : 55	4.43	4.42	1.27	1.67	2.49	0.75	2.04	1.60
3	42	45	3 : 00	3.30	3.27	1.44	1.40	0.95	0.89	—	—
4	29	53	3 : 20	1.67	1.99	1.05	1.03	0.79	ND	—	—
5	49	47	3 : 21	1.30	1.28	0.77	0.60	0.42	ND	0.42	0.46
6	41	46	5 : 10	2.40	2.44	0.95	0.92	0.90	0.79	1.04	0.95
7	35	48	5 : 20	2.79	2.81	1.27	1.59	1.70	0.85	—	—
8	36	54	10 : 12	0.60	0.69	0.52	0.45	ND	ND	ND	0.60
9	37	39	13 : 30	—	0.52	—	ND	ND	ND	ND	—
10	44	49	19 : 30	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	ND

ND : not detected

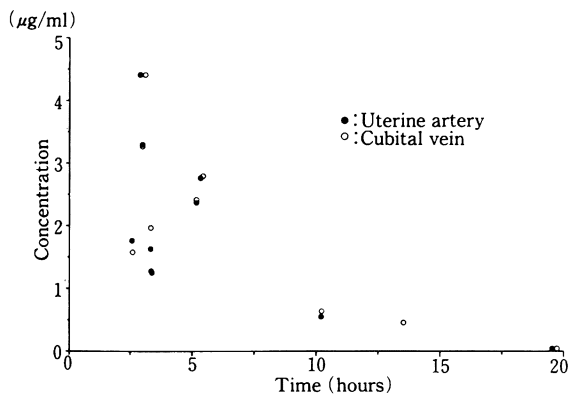


Fig. 1. Serum concentration of cefetamet.

時間 35 分～19 時間 30 分に両側子宮動脈を結紮し、子宮動脈血を採取するとともに、同時に肘静脈から採血した。血液は採取後速やかに血清分離し-20℃以下に凍結保存した。摘出した子宮ならびに子宮付属器は子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮体部筋層、卵巣、卵管の各組織に分け、生理食塩水で洗浄し付着血液を除去した後、滅菌ガーゼで清拭して速やかに-20℃以下に凍結保存した。なお薬剤経口投与時から両側子宮動脈結紮時までの時間を検体採取時間とした。血清中および各組織内濃度の測定は HPLC 法を用いた。

2. 成績 (Table 1) (Fig. 1,2)

血清中濃度は本剤投与後約 3 時間で肘静脈血、子宮動脈血ともにピーク値 4.43 μg/ml を示し以後漸減し、約 14 時間後には検出感度以下と良好な移行を認め、両者間に差は認められなかった。組織内濃度は各組織間でほとんど差は認められず、血清中濃度と同様に投与後約 3 時間でピーク値 1.44～2.49 μg/g に達し血清中濃度の 25～60% で、以後漸減した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 63 年 3 月から 12 月までの間に旭川医科大学附属病院ならびにその関連施設を受診した婦人科感染症患者 16 例を対象とした。内訳は子宮内感染 5 例、子宮付属器炎 9 例、バルトリン腺膿瘍 2 例であった。投与方法は本剤を 1 回 250 mg あるいは 500 mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。投与期間は 4～10 日間で総投与量は 2.5 g～7.0 g であった。臨床効果判定は自他覚所見の推移と白血球数、CRP 値、赤沈値などの検査値を参考にし主治医が行い、著効、有効、無効の 3 段階および不明で判定した²⁾。ただし外科的処置を併用して著効であった症例は著効とせず有効とした。細菌学的效果は原則として本剤投与前中後で検索し判定した。安全性は投与期間中ならびに投与後の自他覚所見および臨床検査値異常の有無から検討し、さらに両者の検討にもとづき総合効果を判定した。

2. 成績 (Table 2)

Table 2. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organism*		Effects	Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	species	MIC (μg/ml)	bacterial clinical	
1	44	Endometritis (-)	500×2	7	<i>Eubacterium lentum</i>	6.25	replaced	—
					<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>100	good	
2	29	Adnexitis (-)	250×2	7	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.2	replaced	—
					<i>Candida albicans</i>	/	good	
3	21	Adnexitis (-)	250×2	7	<i>Clostridium baratii</i>	100	persisted	—
					<i>Clostridium baratii</i>	100	good	
4	41	Adnexitis (-)	250×2	7	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1.56	eradicated	—
					(-)		good	
5	22	Adnexitis (-)	250×2	10	<i>Eubacterium lentum</i>	25	unknown	—
					not-tested		good	
6	51	Bartholin's abscess (-)	250×2	8	<i>Escherichia coli</i>	0.2	eradicated	—
					<i>Bacteroides fragilis</i>	25	good	
7	21	Bartholin's abscess (-)	250×2	7	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	12.5	eradicated	—
					(-)		good	
8	40	Adnexitis (-)	500×2	5	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		unknown	—
					not-tested		good	
9	27	Endometritis (-)	500×2	4	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0.2	unknown	—
					not-tested		good	
10	19	Endometritis (-)	500×2	6	<i>Peptostreptococcus indolicus</i>	0.2	unknown	—
					not-tested		good	
11	18	Adnexitis (-)	500×2	5	<i>Lactobacillus</i> sp.		unknown	Diarrhoea GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
					not-tested		good	
12	21	Adnexitis (-)	500×2	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100	unknown	—
					not-tested		good	
13	24	Adnexitis (-)	250×2	7	(-)		unknown	—
					(-)		poor	
14	25	Adnexitis (-)	250×2	7	not-tested		unknown	—
					not-tested		excellent	
15	34	Endometritis (Hepatitis-B)	500×2	7	<i>Pseudomonas cepacia</i>	0.78	replaced	—
					<i>Eubacterium lentum</i>	12.5	excellent	
16	42	Endometritis (-)	250×2	5	coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	6.25	decreased	—
					<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	0.39		
					coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	6.25	poor	

* before
after

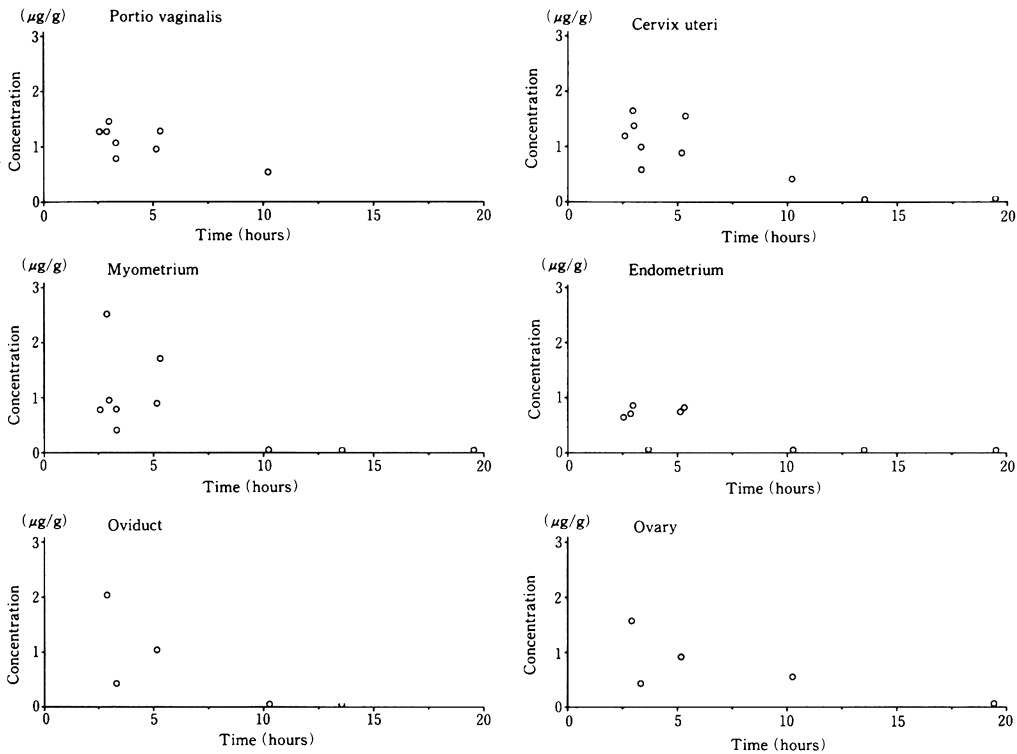


Fig. 2. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of cefetamet pivoxil.

対象の年齢分布は18歳～51歳で、1例のみにB型肝炎の既往を認めたが本剤投与前後の臨床検査値は正常範囲であった。

臨床効果は子宮内感染5例中4例、子宮付属器炎9例中8例、バルトリン腺膿瘍では2例とも有効以上の結果が得られ、対象症例16例のうち著効2例、有効12例、無効2例で、有効率は87.5%であった。細菌学的検討では、本剤投与前に14例から各種細菌10株が分離され、8例で細菌学的効果の検討が可能であった。その結果、投与前に分離された10株のうち *Escherichia coli*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*、*Bacteroides fragilis*、*Peptostreptococcus anaerobius* など8株が投与後消失した。また投与前に *Streptococcus intermedius* が分離された1例、*Eubacterium lentum* が分離された1例、*Pseudomonas cepacia* が分離された1例は投与後それぞれ *Candida albicans*、*Staphylococcus epidermidis*、*E. lentum* が検出され菌交代現象が認められた。副作用、臨床検査値異常は1例に下痢、GOT、GPT、LDHの軽度上昇を認めたが、投与終了後、経過観察のみにて速やかに消失した。

本剤投与が有効であった1例を提示する (Fig. 3)

症例 No. 6 51歳、バルトリン腺膿瘍

昭和63年3月20日、外陰部疼痛と腫脹を主訴に来院、37.8℃の発熱と外陰部に発赤、腫脹、圧痛を認め、バルトリン腺膿瘍の診断で本剤250mg 1日2回、8日間投与、総投与量4.0gであった。投与3日目で外陰部の軽度腫脹を除いて自他覚症状は著明に改善した。さらに投与前10,600/mm³だった白血球数は投与3日目8,400/mm³、投与終了時6,400/mm³と改善し、同様にCRPは(+)から(-)、赤沈値は33mm/hから11mm/hといずれも投与終了2日目には正常化した。細菌学的検討では、投与前に分離された *E. coli*、*B. fragilis* は投与後陰性化した。本剤がきわめてよく奏効した症例であるが、投与中バルトリン腺膿瘍から一部自然排膿を認めたため総合評価は有効に留めた。

Ⅲ. 考 察

婦人科領域感染症の起炎菌として大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌の分離頻度が高いが、依然としてグラム陽性球菌も分離されている。これらの菌に加え、近年 *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌やセラチア、シトロバクターなどの弱毒菌も起炎菌として分離される傾向が高まってきた。これらより、婦人科

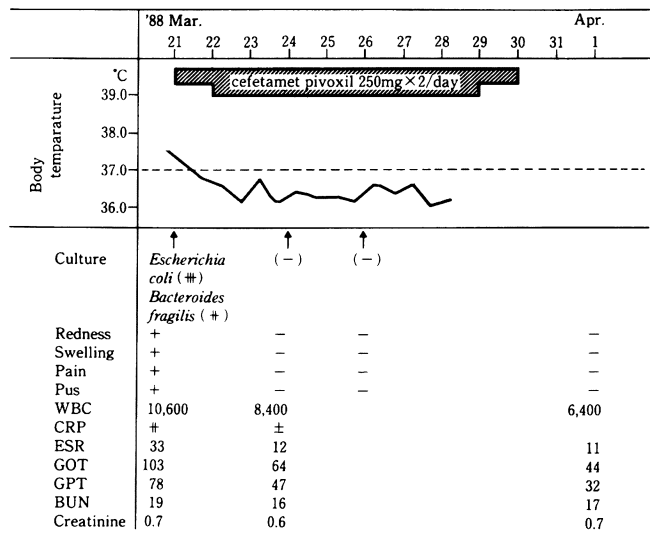


Fig. 3. Case No.6, 51y.o. Bartholin's abscess.

感染症における第一選択剤としては広範囲なスペクトラムを有する抗生剤が選択される必要がある。さらに経口抗生剤投与の場合、腸管からの吸収が良好なことはもとより、血清中および感染局所への移行に優れた薬剤が選択されるべきである。また経口抗生剤は外来で投与される機会が多く、そのため有効性はもとより、より高い安全性が望まれる。今回検討した CEMT-PI は新しい経口用セファロスポリン系抗生剤で、β-lactamase にも安定な薬剤である。本剤は *in vitro* においてグラム陽性菌はもとよりグラム陰性菌に対しても広範囲なスペクトラムとすぐれた抗菌力を有し、さらに一部嫌気性菌にも抗菌力を示す結果が報告されている。他方動物実験においても本剤は経口投与にもかかわらず血中および各組織へ良好な移行を認め、以後漸減し尿中へ高濃度に排泄される。臨床第 1 相、初期臨床第 2 相試験からも本剤の抗菌力および体内動態に関し同様の結果が得られ、その有効性と安全性が確認されている。

今回、著者らは CEMT-PI の産婦人科領域における

基礎的および臨床的検討を行った。基礎的検討では、本剤経口投与後の血清中および各組織への移行は良好であった。これらの結果は婦人科領域感染症の主な起炎菌として分離頻度の高い大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌の発育を充分阻止し得る組織移行を示す成績であった。臨床的検討では 16 例中 14 例に有効以上の成績が得られ、有効率は 87.5% と高率であった。副作用に関しては 1 例のみに下痢の症状と肝機能検査値異常がみられたが、いずれも経過観察のみにて速やかに改善した。以上の成績は本剤の婦人科領域感染症に対する有用性を充分示唆するものである。

文 献

- 1) 大石正夫, 小林宏行: 第 36 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 2) 二宮敬宇, 高瀬善次郎, 松田静治, 張 南薫, 清水哲也, 野田克己, 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について (経口剤を対象として): 第 2 回産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 162, 京都, 1984

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY OF CEFETAMET PIVOXIL IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAHIKO ABE¹⁾, KAZUO SENGOKU¹⁾, TETSUYA SHIMIZU¹⁾, TENSU HASEGAWA²⁾, HIROMITSU HAGA²⁾,
HISATOMI MIZOGUCHI³⁾, MITSUHIRO KAWAMURA⁴⁾, KAZUhide MURE⁴⁾, SATOSHI SAITO⁵⁾, TADASHI SAGAWA⁶⁾

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College
3-11 4-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa-shi 078-11, Japan

²⁾ Asahikawa Red Cross Hospital

³⁾ Hokkaido Health Insurance Hokushin Hospital

⁴⁾ Nikko Memorial Hospital

⁵⁾ Nayoro Municipal General Hospital

⁶⁾ Monbetsu Hospital

We studied cefetamet pivoxil (CEMT-PI) , a new cephalosporin, for its clinical efficacy and transfer into serum and tissues, and obtained the following results.

1) After oral administration of 500mg CEMT-PI, the serum concentration in the uterine artery was almost equal to that in the cubital vein, showing good transfer of the drug. Favorable results were also obtained for concentrations in all adnexal tissues studied.

2) The clinical response in 16 patients with gynecological infections was : excellent 2, good 12, and poor 2, the efficacy rate being 87.5%.

3) As to side effects, diarrhoea was observed in only one patient, who also had elevated GOT, GPT and LDH. But these side effects recovered without treatment. This drug showed excellent efficacy and high safety in the treatment of gynecological infections.