

## 産婦人科領域における cefetamet pivoxil の基礎的・臨床的研究

長 南 薫

昭和大学藤が丘病院産婦人科\*

福 永 完 吾

国際親善総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

新しい経口セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について産婦人科領域で性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果, 副作用等を検討し, 以下の結果を得た。

1) 組織移行: 本剤経口投与後の静脈血および子宮動脈血の血清中 cefetamet (CEMT) 濃度はほぼ一致し, そのピーク値は 250mg 投与で  $2.42\mu\text{g/ml}$ , 500mg 投与で  $5.16\mu\text{g/ml}$  であった。子宮, 卵管等各組織には 250mg 投与で最高  $0.66\sim 1.15\mu\text{g/g}$ , 500mg 投与で最高  $1.47\sim 3.35\mu\text{g/g}$  の移行濃度が認められた。

2) 臨床成績: 産婦人科的性器感染症および尿路感染症計 64 例に対し, 本剤 1 回 250mg~500mg, 1 日 2 回計 500mg~1000mg, 平均投与日数 4.8 日投与し, 有効率 92.2% の臨床効果, 消失率 87.3% の細菌学的効果を認め, 副作用は少なかった。

以上の諸成績から, 産婦人科的感染症に対する本剤の有効性が示唆された。

**Key words**: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 産婦人科領域, 組織内濃度, 臨床効果

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された新しい経口用セファロsporin 剤である。本剤は経口吸収されない 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することにより経口吸収を可能にした製剤で, 経口投与後腸管から吸収され, 腸管壁エステラーゼによって加水分解され, 抗菌活性のある CEMT に代謝される。活性体 CEMT は広域の抗菌スペクトルを有し, 各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定なため, これら  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対しても抗菌力を発揮できる。本剤の吸収は空腹時よりも食後の方が良好で, 500mg 投与で  $T_{\text{max}}$  2.7 時間,  $T_{1/2}$  1.7 時間,  $C_{\text{max}}$   $6.4\mu\text{g/ml}$  であり, 投与後 12 時間までの尿中排泄率は約 60% である。

我々は, 本剤について婦人科領域で性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果, 副作用等を検討したので報告する。

### I. 骨盤内性器組織内濃度

#### 1. 方法

子宮各部位, 付属器等の骨盤内性器組織内移行を測

定するため, 子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に術前本剤 250mg または 500mg を経口投与して, 一定時間後に臓器を摘出した。投与後の時間は投与後, 両側子宮動脈結紮時とし, 同時に子宮動脈, 肘静脈から採血して測定に供した。臓器は摘出後, 各部位を分離採取し,  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。測定時, 秤量後  $0.067\text{M}$  リン酸緩衝液 (pH7.0) を加え, ホモジナイザーで組織乳剤となし, 遠心上清を測定に供した。CEMT の測定は HPLC 法による。

#### 2. 成績

本剤 250mg および 500mg 投与後の肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度および子宮, 付属器各部位の組織内濃度を Table 1 に示した。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致しており, 250mg 投与後のピーク値は 2 時間 8 分の  $2.42\sim 2.45\mu\text{g/ml}$  であった。組織内濃度は最高  $0.66\sim 1.15\mu\text{g/g}$  が検出され, 6 時間以降は多くは  $0.39\mu\text{g/g}$  以下となった。500mg 投与では, 血清中濃度のピーク値は 3 時間 57 分にあり, 肘静脈血  $4.94\mu\text{g/ml}$ , 子宮動脈血  $5.16\mu\text{g/ml}$  であった。組織中に

\*〒 227 横浜市緑区藤が丘 1-30

Table 1. Tissue concentration of cefetamet in genital organs

Case No.	Dose	Time (h) (min)	Venous serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Uterine arterial serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Endo-metrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Myo-metrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Cervix uteri ( $\mu\text{g/g}$ )	Portio vaginalis ( $\mu\text{g/g}$ )	Ovary ( $\mu\text{g/g}$ )	Uterine tube ( $\mu\text{g/g}$ )
1	500	1 46	0.97	0.93	ND	ND	0.65	0.49	ND	0.33
2	"	2 26	2.03	2.09	0.79	0.86	1.18	1.37	0.95	0.74
3	"	3 05	3.82	3.70	1.24	1.46	1.93	2.17	1.79	1.89
4	"	3 57	4.94	5.16	0.98	1.92	3.05	3.35	2.57	2.60
5	"	4 22	1.80	1.87	0.49	0.59	0.85	1.12	—	0.96
6	"	4 30	3.88	3.70	1.21	1.49	ND	2.26	—	—
7	"	4 33	3.29	3.73	0.46	0.65	1.01	1.44	1.50	1.31
8	"	4 43	1.21	1.70	0.44	0.60	0.73	0.69	ND	0.45
9	"	4 53	1.54	1.51	0.50	0.44	0.73	0.71	1.83	1.46
10	"	5 08	2.18	2.07	0.73	0.83	1.14	1.33	1.13	1.01
11	"	5 28	2.23	2.45	0.97	1.01	1.37	1.47	1.42	1.62
12	"	5 46	3.50	3.49	1.44	1.55	1.12	1.33	1.55	3.24
13	"	6 15	1.79	1.67	0.94	1.38	1.54	1.37	1.42	1.10
14	"	6 26	0.65	0.62	ND	ND	ND	0.51	ND	0.34
15	"	7 01	5.08	4.86	1.47	1.63	2.18	1.74	2.79	2.15
16	"	7 30	2.08	2.15	0.53	0.43	1.07	1.02	1.50	1.35
17	250	1 10	0.45	0.30	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	"	2 08	2.45	2.42	0.66	0.68	1.08	1.15	—	—
19	"	2 31	1.58	1.05	ND	ND	ND	ND	—	—
20	"	3 56	0.95	0.90	ND	0.35	0.72	0.96	—	0.48
21	"	4 00	1.89	1.81	0.54	0.55	1.08	1.12	1.08	0.86
22	"	4 15	1.01	0.89	ND	0.27	0.45	0.51	—	0.34
23	"	4 35	1.15	1.06	0.39	0.45	0.49	0.58	0.43	0.49
24	"	5 00	1.10	1.00	0.33	0.45	0.44	0.58	0.45	0.62
25	"	5 00	0.90	0.87	0.25	0.26	ND	0.53	0.34	0.36
26	"	5 32	0.99	0.87	0.65	0.59	0.62	1.10	1.00	1.10
27	"	5 33	0.68	0.68	ND	ND	ND	0.38	—	0.27
28	"	6 22	0.86	0.93	ND	0.76	ND	ND	0.50	0.68
29	"	6 31	0.79	0.82	ND	ND	ND	ND	ND	0.39
30	"	6 44	0.31	0.27	ND	ND	ND	ND	ND	—

ND : not detected

は最高1.47~3.35 $\mu\text{g/g}$ が認められた。すなわち、用量依存性が認められた。

## II. 臨床試験

### 1. 対象および方法

昭和63年4月より平成元年1月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科的感染症64例に使用した。その内訳は子宮内膜炎34例、産褥子宮内感染1例、子宮溜膿腫2例、淋菌性子宮頸管炎1例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺炎1例、バルトリン腺膿瘍10例、乳腺炎6例、外陰膿瘍2例、急性単純性尿路感染症3例である。投与方法は1回250mg~500mg、1日2回計500mg~1000mg食後投与とし平均投与日数4.79 $\pm$ 2.32日であった。他の抗菌剤は併用しなかった。

### 2. 効果判定基準

婦人科的内性器、外性器感染症は起炎菌の消長、自覚症状、検査成績などから総合的に判定し、3日以内

に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、症状の改善にそれ以上を要した場合を有効、改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は陰性化、一部消失(減少)、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。副作用は投与前後の自覚症状および血液学的検査成績によって判定した。

### 3. 疾患別臨床効果 (Table 2)

子宮内膜炎は34例あり、基礎疾患のないものが7例、自然流産後症例が2例、人工流産後が25例である。人工流産例では25例中21例に前投薬が行われており、全例BAPC 1日1gが投与されて、前日まで投与されていたものが10例、2日前までが9例、3日および4日前までが各1例である。

このうち、caseNo.12は妊娠第7週、中絶手術後5日目に37.8 $^{\circ}\text{C}$ の発熱と下腹痛があったもので、2日前までBAPC 1g $\times$ 4日が投与されていたが、本剤4日間投与により改善され有効と判定された。子宮内容より

Table 2-1. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms ( before after	MIC 10 <sup>8</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Cefetamet pivoxil			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)			
1	21	Endometritis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	<0.025	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	excellent	(-)
2	20	Endometritis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	>100 >0.025	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	excellent	(-)
3	41	Endometritis	<i>Streptococcus intermedius</i> (-)	0.78	0.25 $\times$ 2	6	3	eradicated	good	(-)
4	19	Endometritis	<i>Escherichia coli</i> (-)	0.2	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
5	41	Endometritis	<i>Streptococcus intermedius</i> (-)	1.56	0.25 $\times$ 2	7	3.5	eradicated	good	(-)
6	16	Endometritis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	0.05	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
7	28	Endometritis	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (-)	0.2	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	Diarrhoea Headache Nausea
8	37	Endometritis	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (-)	0.39	0.5 $\times$ 2	8	8	eradicated	good	(-)
9	19	Endometritis	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	12.5	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
10	22	Endometritis	<i>Enterococcus avium</i> CNS (-)	>100 50	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
11	20	Endometritis	<i>Streptococcus agalactiae</i> (-)	1.56	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
12	18	Endometritis	<i>Enterococcus faecalis</i> (-)	>100	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
13	21	Endometritis	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (-)	6.25	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
14	26	Endometritis	<i>Klebsiella oxytoca</i> (-)	0.025	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
15	24	Endometritis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Citrobacter diversus</i> (-)	0.05 0.2 0.39	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
16	20	Endometritis	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (-)	12.5	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
17	21	Endometritis	<i>Streptococcus intermedius</i> (-)	0.39	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
18	22	Endometritis	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (-)	0.05	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
19	21	Endometritis	CNS <i>Peptostreptococcus magnus</i> CNS	12.5 0.05 12.5	0.25 $\times$ 2	4	2	decreased	good	(-)
20	31	Endometritis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CNS	0.025	0.25 $\times$ 2	7	3.5	replaced	good	(-)
21	30	Endometritis	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> CNS	0.39 25 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
22	43	Endometritis	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
23	20	Endometritis	<i>Streptococcus morbillorum</i> <i>Acinetobacter</i> sp.	0.78	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)

Table 2-2. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms (before after)	MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Cefetamet pivoxil			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)			
24	18	Endometritis	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> CNS	0.39 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
25	35	Endometritis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Eubacterium lentum</i>	>100 0.39 25	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
26	35	Endometritis	<i>Enterobacter aerogenes</i> CNS	1.56 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
27	22	Endometritis	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<0.025 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	replaced	good	(-)
28	25	Endometritis	normal flora (-)		0.25 $\times$ 2	10	5	unknown	good	(-)
29	22	Endometritis	(-) (-)		0.25 $\times$ 2	3	1.5	unknown	good	(-)
30	18	Endometritis	(-) CNS	100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	unknown	good	(-)
31	27	Endometritis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>100 >100	0.25 $\times$ 2	5	2.5	unchanged	good	(-)
32	21	Endometritis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	12.5 12.5	0.25 $\times$ 2	7	3.5	unchanged	good	(-)
33	23	Endometritis	<i>Streptococcus agalactiae</i> (-)	1.56	0.25 $\times$ 2	6	3	eradicated	poor	(-)
34	35	Endometritis	<i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli</i>	0.2 0.2	0.25 $\times$ 2	7	3.5	unchanged	poor	(-)
35	30	Puerperal intrauterine infection	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1.56 25 >100	0.25 $\times$ 2	4	2	replaced	good	(-)
36	50	Pyometra	<i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida guilliermondii</i>		0.25 $\times$ 2	7	3.5	unknown	good	(-)
37	64	Pyometra	<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	3.13 >100 >100	0.25 $\times$ 2	15	7	replaced	poor	(-)
38	19	Gonorrheal cervicitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia</i> sp. (-)		0.25 $\times$ 2	9	4.5	eradicated	good	(-)
39	25	Adnexitis	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (-)	0.05	0.25 $\times$ 2	8	4	eradicated	excellent	(-)
40	20	Adnexitis	<i>Streptococcus constellatus</i> CNS	1.56 100	0.25 $\times$ 2	8	4	replaced	good	(-)
41	28	Adnexitis	<i>Eubacterium lentum</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	12.5 >100	0.25 $\times$ 2	8	4	replaced	poor	(-)
42	20	Adnexitis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> not determind	>100 0.1	0.25 $\times$ 2	8	4	unknown	poor	(-)
43	24	Bartholinitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> (-)	100 12.5	0.25 $\times$ 2	5	2.5	eradicated	good	(-)
44	43	Bartholin's abscess	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (-)	6.25	0.25 $\times$ 2	6	3	eradicated	excellent	(-)
45	44	Bartholin's abscess	(-) not determind		0.25 $\times$ 2	5	2.5	unknown	excellent	(-)
46	49	Bartholin's abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	>100	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)

Table 2-3. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms ( before after )	MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Cefetamet pivoxil			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)			
47	19	Bartholin's abscess	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (-)	100	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
48	55	Bartholin's abscess	<i>Peptostreptococcus magnus</i> (-)	0.1	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
49	37	Bartholin's abscess	<i>Streptococcus intermedius</i> (-)	0.78	0.25 $\times$ 2	7	3.5	eradicated	good	(-)
50	34	Bartholin's abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	50	0.25 $\times$ 2	7	3.5	eradicated	good	(-)
51	29	Bartholin's abscess	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (-)	100	0.25 $\times$ 2	4	2	eradicated	good	(-)
52	44	Bartholin's abscess	<i>Enterobacter agglomerans</i> (-)	0.39	0.25 $\times$ 2	7	3.5	eradicated	good	(-)
53	41	Bartholin's abscess	(-) not determined		0.25 $\times$ 2	5	2.5	unknown	good	(-)
54	23	Mastitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i> $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> (-)		0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	excellent	(-)
55	33	Mastitis	<i>Streptococcus salivarius</i> CNS CNS	0.05 >100 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	decreased	good	(-)
56	26	Mastitis	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> CNS CNS	12.5 >100 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	decreased	good	(-)
57	32	Mastitis	(-) <i>Enterococcus avium</i>	>100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	unknown	good	(-)
58	34	Mastitis	(-) CNS	>100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	unknown	good	(-)
59	26	Mastitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	>100 >100	0.25 $\times$ 2	3	1.5	unchanged	good	(-)
60	51	Vulvar abscess	CNS <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (-)	6.25 0.39	0.25 $\times$ 2	6	3	eradicated	good	(-)
61	37	Vulvar abscess	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Streptococcus intermedius</i> (-)	1.56 0.78	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	good	(-)
62	25	AUP	<i>Escherichia coli</i> (-)	0.2	0.5 $\times$ 2	4	4	eradicated	good	(-)
63	32	AUC	<i>Escherichia coli</i> (-)	0.2	0.5 $\times$ 2	3	3	eradicated	excellent	(-)
64	61	AUC	<i>Escherichia coli</i> (-)	0.2	0.25 $\times$ 2	3	1.5	eradicated	excellent	(-)

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis, AUC : acute uncomplicated cystitis, CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

*Enterococcus faecalis* が検出されているが、前投薬の影響があるものとみられる。Case No.31 も妊娠第6週中絶手術後5日目に発熱、下腹痛があったもので、2日前までBAPCが投与された。本剤5日間投与により改善され、有効と判定された。子宮内容より *E. faecalis* が検出され、治療後も消失していないが、前投薬の影

響が考えられる。また、caseNo.29, 30 の2症例も中絶手術後、BAPC 1g $\times$ 4日それぞれ1日前と2日前まで投与されているが、下腹痛、発熱があって来院した症例で、子宮内容の培養結果は陰性であり、前投薬の影響が考えられた。いずれも本剤投与により、症状改善し、有効と判定された。CaseNo.33 は基礎疾患なく、

Table 3. Clinical summary of cefetamet pivoxil treatment

	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Endometritis	2	30	2	34	94.1
Puerperal intrauterine infection	0	1	0	1	—
Pyometra	0	1	1	2	—
Gonorrheal cervicitis	0	1	0	1	—
Adnexitis	1	1	2	4	—
Bartholinitis	0	1	0	1	—
Bartholin's abscess	2	8	0	10	100
Mastitis	1	5	0	6	—
Vulvar abscess	0	2	0	2	—
Urinary tract infection	2	1	0	3	—
Total	8	51	5	64	92.2

下腹痛と黄色帯下があって来院した症例で、前投薬はなく *Streptococcus agalactiae* が検出されている。本剤 6 日間投与したが、症状、検査値ともに全く改善されず無効と判定された。本例は後にクラミジアが検出されたので、非適応と考えられる。CaseNo.34 も基礎疾患なく、前投薬もない症例で、*Escherichia coli* が検出され 7 日間投与したが、症状、検査値ともに全く改善せず菌も陰性化せず無効であった。この他 32 例は有効以上であった。CaseNo.35 は産褥子宮内感染で、子宮内容より *E. coli*, *Bacteroides thetaiotaomicron* が検出され、4 日間の投与で有効であった。CaseNo.39, 40, 41, 42 は子宮付属器炎で、いずれも基礎疾患はなく、前投薬は行われていない。また、細菌学検体は全例、子宮内容である。本剤 8 日間投与によって、caseNo.39, 40 は改善し、著効および有効であったが、caseNo.41, 42 は改善されず、無効と判定された。淋菌性子宮頸管炎の症例はクラミジアとの合併例で、本剤により消失し有効と判定した。バルトリン腺炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 10 例、外陰膿瘍 2 例、乳腺炎 6 例の外生殖器感染症は全例有効であった。急性単純性尿路感染症の 3 例は UTI 薬効評価基準で著効 2 例、有効 1 例であった。以上、Table 3 に示すように 10 疾患 64 例に対し、著効 8 例、有効 51 例、無効 5 例、有効率 92.2% の結果であった。

#### 4. 起炎菌別臨床効果

64 例中単独菌種が検出されたのは 41 例、複数菌が検出されたのが 15 例で、合計 56 例であり、このうち、著効 7 例、有効 44 例、無効 5 例で、91.1% の有効率であった。

#### 5. 起炎菌別細菌学的効果

単独菌種が検出されたのは 20 菌種 41 例で、このうち消失 28 例、菌交代 9 例、不変 4 例であり、複数菌種が検出されたのは 15 例で、このうち消失 8 例、減少 3 例、菌交代 3 例、不明 1 例で、これを総括すると、消失 36 例、減少 3 例、菌交代 12 例、不変 4 例、不明 1 例となり、消失率は 87.3% であった。

#### 6. 副作用

本剤投与による副作用として、case No. 7 子宮内膜炎の 1 例に 2 日投与後、下痢、悪心、頭痛の訴えがあったが、軽度であった。他の 63 例には副作用はなかった。また、臨床検査値異常化症例はなかった (Table 4)。

以上の臨床成績を総括すると、CEMT-PI は産婦人科領域の感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用は少なかった。

### III. 考 案

CEMT-PI は日本ロシュ社で開発された新しい経口用セファロスポリン剤である。本剤は経口投与後、腸管から吸収され、腸管壁エステラーゼによって加水分解され抗菌活性を有する CEMT に代謝される。活性体の CEMT は広域の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対し良好な抗菌力を示す。また、各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定なため、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌力を発揮できる<sup>1)</sup>。

本剤の吸収、排泄については、経口投与後の吸収は食後の方が良好であり、また 12 時間以内の尿中排泄率は約 60% とされている<sup>1)</sup>。

これらの諸点について、平成元年 10 月、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にお

Table 4-1. Laboratory data before and after cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Before After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
1	Before	460	13.1	30.8	9.9	15	10	112	12	0.9	+
	After	482	13.4	32.3	7.8	13	9	106	10	0.9	-
2	Before	388	11.6	28.4	9.3	10	8	120	10	0.9	+
	After	401	12.0	29.5	3.8	8	7	110	11	1.2	-
3	Before	394	11.2	36.2	5.4	14	7	NT	16	0.6	-
	After	382	11.0	36.0	6.2	12	8	NT	12	0.2	-
4	Before	464	11.9	33.6	13.1	18	20	126	13	0.6	+++
	After	464	11.6	33.6	6.7	18	18	133	14	0.6	+
5	Before	340	9.6	24.0	13.7	10	19	124	12	0.8	+++
	After	390	10.9	27.6	7.0	4	18	120	14	0.9	+
6	Before	448	14.3	31.7	9.5	14	4	93	11	0.7	+
	After	388	13.3	27.4	4.8	12	3	89	12	0.8	-
7	Before	429	12.8	30.4	11.0	12	6	164	14	0.8	++
	After	463	13.2	32.9	8.5	10	4	156	13	0.8	+
8	Before	402	12.8	38.3	21.5	12	7	74	11.3	0.8	+++
	After	421	13.8	39.5	7.1	9	13	75	10.7	0.8	-
9	Before	364	11.0	25.8	8.1	16	10	111	18	0.9	+
	After	439	12.3	31.3	5.0	18	9	122	20	1.0	-
10	Before	450	13.3	32.7	10.0	14	11	116	14	0.9	+
	After	379	12.9	29.6	6.3	12	10	126	12	0.9	-
11	Before	529	14.0	37.4	11.6	12	10	116	16	0.9	+
	After	514	13.8	37.1	7.2	10	8	124	14	0.9	-
12	Before	405	11.6	28.7	8.4	16	11	136	19	1.0	+
	After	384	11.6	29.7	6.2	18	12	140	18	1.0	-
13	Before	464	13.7	33.9	9.7	14	10	126	14	1.0	+
	After	435	14.2	32.3	7.8	16	12	141	12	1.0	-
14	Before	546	14.2	37.1	8.1	12	8	112	12	0.9	+
	After	477	13.6	32.1	5.5	11	7	108	11	0.8	-
15	Before	457	12.7	30.5	8.6	14	20	112	12	0.9	+
	After	493	13.8	33.0	5.0	12	32	106	11	0.8	-
16	Before	452	13.0	32.9	10.7	11	2	112	15	0.9	++
	After	449	13.2	32.6	7.5	9	1	103	13	0.9	+
17	Before	469	14.5	34.2	11.1	14	4	132	12	0.9	+++
	After	506	14.9	36.7	5.2	12	2	129	10	1.0	++
18	Before	458	14.2	33.9	8.0	14	10	201	14	0.9	±
	After	487	15.0	36.1	7.0	14	8	197	13	0.9	-
19	Before	420	11.5	30.7	8.5	22	5	121	18	0.8	+++
	After	374	11.2	27.4	6.5	18	3	138	13	0.9	+
20	Before	440	12.7	31.2	8.5	7	14	86	11	0.9	+
	After	435	12.7	31.0	6.2	5	12	69	10	1.0	-
21	Before	483	14.4	34.3	11.5	14	4	96	10	0.9	+
	After	351	11.7	25.3	6.8	12	3	89	8	0.8	-
22	Before	396	13.0	27.9	12.0	25	30	131	12	0.8	+
	After	473	13.8	34.3	7.9	33	35	125	13	0.9	-

NT : not tested

Table 4-2. Laboratory data before and after cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Before After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
23	Before	458	13.3	32.3	9.2	20	17	132	10	0.7	+
	After	450	12.5	31.5	7.6	22	19	122	8	0.6	-
24	Before	377	12.6	26.7	17.4	22	4	132	15	0.6	+
	After	434	14.1	31.7	8.5	25	3	128	17	0.7	+
25	Before	438	13.3	32.8	8.3	14	7	112	11	0.9	+
	After	401	12.5	29.3	6.5	12	8	106	12	0.9	-
26	Before	400	12.8	29.2	8.1	12	5	102	13	0.7	±
	After	403	12.4	29.7	5.5	14	2	97	14	0.7	-
27	Before	374	11.1	26.4	12.9	18	10	152	12	0.9	++
	After	436	13.4	31.0	7.8	22	10	148	12	1.0	+
28	Before	413	12.2	28.5	7.8	20	12	152	11	0.8	-
	After	418	12.6	29.2	6.0	24	14	148	12	0.7	-
29	Before	378	11.3	27.2	15.1	20	12	112	15	1.0	+
	After	458	12.4	33.7	6.5	18	11	102	13	1.0	+
30	Before	448	13.8	32.5	10.8	12	6	126	10	0.9	+++
	After	465	14.1	33.7	7.7	13	5	117	8	0.9	+
31	Before	387	10.9	26.1	8.0	23	28	87	11	1.0	+
	After	386	11.2	26.5	5.0	20	26	79	10	1.0	-
32	Before	435	13.3	31.1	8.9	12	10	121	10	0.9	+
	After	456	13.9	32.2	6.2	15	13	127	11	0.9	-
33	Before	446	14.2	32.5	10.9	20	18	142	15	0.9	+
	After	441	13.5	32.7	11.0	23	20	139	14	0.9	+++
34	Before	457	14.2	33.4	15.0	10	7	201	12	1.0	+++
	After	407	12.9	29.3	11.2	17	18	217	12	1.1	+++
35	Before	317	9.3	21.9	11.1	21	27	201	15	0.9	++
	After	352	10.2	24.5	7.1	20	29	197	14	0.9	+
36	Before	501	16.4	36.9	7.7	20	29	228	13	0.9	-
	After	666	20.3	49.3	4.5	29	39	226	12	0.8	-
37	Before	487	14.3	34.8	6.3	25	6	132	16	0.9	-
	After	428	13.9	30.6	4.2	18	4	112	18	0.9	-
38	Before	NT	NT	NT	6.8	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	NT	NT	NT	6.2	NT	NT	NT	NT	NT	-
39	Before	414	12.8	37.8	5.6	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	448	13.6	40.2	6.3	14	5	136	11.0	0.8	-
40	Before	422	13.5	39.5	5.7	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	412	13.2	37.6	5.8	17	12	140	8.3	0.8	-
41	Before	389	12.6	36.3	5.8	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	423	12.4	38.3	5.6	9	3	75	10.7	0.7	-
42	Before	445	13.4	39.5	7.3	14	8	NT	8.0	0.6	1.9
	After	435	13.2	38.0	8.0	12	8	NT	7.0	0.7	2.5
43	Before	475	13.4	32.3	11.1	24	15	234	20	0.9	+
	After	500	13.7	34.1	7.3	21	13	226	18	0.9	-

NT : not tested

Table 4-3. Laboratory data before and after cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Before After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
44	Before	375	11.4	36.0	5.6	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	392	12.2	37.1	4.3	25	13	101	12.2	0.8	-
45	Before	394	11.1	34.1	7.5	NT	NT	NT	NT	NT	+
	After	412	11.5	35.4	6.2	15	13	100	12.0	0.8	-
46	Before	502	16.3	37.1	8.9	33	10	212	12	0.9	-
	After	568	16.5	41.6	6.6	35	11	203	11	1.1	-
47	Before	468	14.2	34.5	10.2	14	10	132	16	0.9	+
	After	456	13.8	32.6	6.8	12	8	121	15	0.9	-
48	Before	456	14.2	33.8	8.4	22	16	152	18	1.0	$\pm$
	After	437	13.7	32.5	5.3	21	15	141	20	1.0	-
49	Before	391	11.8	28.6	10.5	15	17	146	16	0.9	+
	After	406	12.8	29.7	5.3	13	23	159	15	0.8	-
50	Before	428	12.6	30.5	12.6	17	21	231	17	0.9	+
	After	470	13.6	33.0	6.2	16	23	221	16	0.8	-
51	Before	410	13.4	30.7	8.9	8	2	121	12	0.9	+
	After	423	13.4	32.2	4.1	6	1	105	10	1.0	-
52	Before	405	11.5	35.2	9.6	28	12	76	12.0	0.9	+
	After	406	12.1	35.7	5.4	31	10	79	14.4	0.7	-
53	Before	NT	NT	NT	6.2	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	NT	NT	NT	6.4	NT	NT	NT	NT	NT	-
54	Before	393	12.1	37.9	8.4	20	13	NT	6.2	0.7	-
	After	389	12.0	37.0	7.2	8	6	NT	6.0	0.6	-
55	Before	451	12.3	31.2	8.3	11	7	132	12	0.8	+
	After	552	12.7	38.2	5.9	12	8	124	11	0.8	+
56	Before	435	11.3	29.5	15.9	30	13	192	11	0.6	+
	After	453	11.5	30.8	5.1	27	11	175	10	0.4	-
57	Before	487	13.8	34.0	16.1	14	10	162	12	0.7	+
	After	439	12.8	30.8	7.5	12	8	158	14	0.8	+
58	Before	391	12.3	30.4	13.3	12	10	120	12	0.8	+
	After	359	11.6	27.8	8.4	13	13	115	11	0.7	-
59	Before	477	12.2	31.1	11.0	22	18	132	20	0.9	+
	After	432	12.1	27.8	4.7	24	24	127	15	0.9	+
60	Before	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	After	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
61	Before	NT	NT	NT	8.2	NT	NT	NT	NT	NT	-
	After	NT	NT	NT	7.6	NT	NT	NT	NT	NT	-
62	Before	441	12.5	37.4	14.1	15	8	NT	8	0.6	+
	After	420	12.0	36.5	8.0	10	6	NT	8	0.7	+
63	Before	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	After	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
64	Before	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	After	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT : not tested

いて、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告検討され、その有用性が評価された。我々はこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討した成績を報告した。

近年の産婦人科的感染症からはグラム陰性菌と嫌気性菌が多く検出されており、しかも複数菌であることが度々認められる。シンポジウムにおける報告をみると、本剤はグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示しているため、この観点から、産婦人科的感染症に対し細菌学的適応を有するものと考えられる。

吸収についてシンポジウムでの集計成績では、吸収は食後の方が良好で、投与後 2.6~2.7 時間で血中濃度はピークに達し、そのピーク値は 250mg 投与で  $3.88\mu\text{g/ml}$ 、500mg 投与で  $6.36\mu\text{g/ml}$  と用量依存性が認められ、半減期は 1.6~1.7 時間であった。また、排泄は 12 時間以内に尿中に約 60% が排泄されることが認められている。その他、種々の体液、組織内への移行も良いことが報じられた。子宮、付属器等の骨盤内性器組織内移行について我々の行った研究結果からは、組織移行は良好で、dose response が認められ、250mg 投与で最高  $1.15\mu\text{g/g}$ 、500mg 投与で最高  $3.35\mu\text{g/g}$  の濃度が組織中に認められた。これを本剤の  $\text{MIC}_{80}$  値と比較してみると、多くのグラム陰性菌群に対し臨床的有用性が期待できるものとみられる。

臨床的検討成績については、産婦人科的感染症および尿路感染症に対して良好な臨床的、細菌学的効果が

得られたが、これはシンポジウムにおける集計成績と同傾向であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績を反映しているといえる。

副作用については、シンポジウムにおける集計では 3.6% の発現頻度で、消化器症状が多いが、他の同系統薬剤同様の注意を要するものと考ええる。

近年、産婦人科領域では重症な性器感染症は比較的少なくなってきたり、むしろ外来治療が主となる軽症感染症例が多いようである。このため、一次選択剤としての経口抗菌剤は重要な位置を占めているが、この意味から、本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域において有用性があるものと考察された。

#### IV. む す び

新しい経口用セファロスポリン製剤、CEMT-PI について、産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

性器組織内には 1 回 250mg 投与で、最高  $1.15\mu\text{g/g}$ 、500mg 投与で最高  $3.35\mu\text{g/g}$  の濃度が認められた。

産婦人科的感染症 64 例に対し、1 日 500 mg ~ 1000mg、平均投与日数 4.8 日で有効率 92.2% の臨床効果、87.3% の細菌消失率を認め、副作用は 1 例に軽度の悪心、下痢、頭痛を認めた。

#### 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。Ro15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989

## TISSUE PENETRATION AND CLINICAL EVALUATION OF CEFETAMET PIVOXIL IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO<sup>1)</sup>, KANGO FUKUNAGA<sup>2)</sup>, KATSUAKI KUNII<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University Fujigaoka Hospital,  
30 Fujigaoka 1, Midori-ku, Yokohama-shi 227, Japan

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

<sup>3)</sup>Kunii Hospital

We investigated a newly developed oral cephem antibiotic agent, cefetamet pivoxil (CEMT-PI), for its tissue penetration and clinical efficacy in obstetric and gynecological infections, and obtained the following results.

1) Tissue penetration: tissue penetration of the drug into the intrapelvic genital organs was good. The peak serum level in uterine arterial blood was  $2.42\mu\text{g/ml}$  after oral administration of 250mg and  $5.16\mu\text{g/ml}$  after 500mg. The peak tissue levels were  $0.66\sim 1.15\mu\text{g/g}$  after 250mg and  $1.47\sim 3.35\mu\text{g/g}$  after 500mg.

2) Clinical results: CEMT-PI was given to 64 patients with obstetric and gynecological infections or UTI at a daily dose of 500mg or 1000mg. Clinical efficacy was 92.2 % and bacteriological response 87.3%. Few side effects were observed.

From these findings, we consider CEMT-PI to be an effective antibacterial agent in obstetric and gynecological infections.