

産婦人科領域における cefetamet pivoxil の臨床的検討

松田静治・平山博章・王 欣輝

江東病院産婦人科*

新しい経口セファロスポリン剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行った。対象は産褥子宮内感染 2 例、子宮内膜炎 8 例、子宮付属器炎 3 例、淋菌性子宮頸管炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 4 例、産褥乳腺炎 1 例の計 19 例である。臨床効果は本剤 1 日 500 ~ 1,000mg, 4 ~ 8 日間投与し、有効 16 例、無効 3 例で有効率は 84.2% であった。投与による副作用および臨床検査値には特記すべきものを認めなかった。

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, Ro15-8075, 経口セフェム剤, 産婦人科感染症

近年、産婦人科領域感染症の治療薬剤として β -ラクタム剤や新キノロン剤の新抗菌剤が多く登場した。経口セフェム剤では抗菌スペクトルの拡大や抗菌力のうで従来のものに比し若干強化された面もあるが、*Staphylococcus aureus* に対する効果が弱いなど注射用セフェムと同様の欠点を有している。

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された経口セフェム剤で、経口投与後腸管から吸収され、腸管壁エステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を有する cefetamet (CEMT) に代謝される。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌作用を発揮し、特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を示し、 β -ラクタマーゼ産生株にも抗菌力を有する¹⁻⁵⁾。また吸収も良好で 500 mg 投与の場合、血中濃度は空腹時より食後投与時で高く $T_{1/2}$ 1.7 時間、 T_{max} 2.7 時間、 C_{max} 6.4 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている⁵⁾。

今回我々は本剤の臨床的有用性を検討する目的で、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みたので以下その成績を報告する。産婦人科領域の臨床応用として 1988 年 2 月から 1988 年 8 月の間に当科外来を受診あるいは入院中で同意の得られた 19 例に使用した。全例にアレルギー既往歴、基礎疾患、合併症を有するものはなかった。また、本剤投与中に他の抗生剤の併用は行わなかった。投与方法は CEMT-PI 250 mg (194 mg 力価) 錠を使用し、1 回 1 ~ 2 錠 1 日 2 回、1 日 500 ~ 1,000 mg, 4 ~ 8 日間食後経口投与した。総投与量は 2,000 ~ 8,000 mg である。成績の一覧は Table 1 に示すとおりである。本剤使用例は骨盤内感染症 13 例、淋菌性子宮頸管炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 4 例、産褥乳腺炎 1 例の計 19 例であり、骨盤内感染症の内訳は産褥子宮内感染 2 例、子宮内膜炎 8 例 (うち 2 例は子宮付属器炎合併)、子宮付属器炎

3 例 (うち 2 例は子宮頸管炎合併) である。

骨盤内感染症：骨盤内感染症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向った場合を有効とし、投与 4 日以降で効果の認められないものを無効とした。成績は産褥子宮内感染 (症例 1, 2) では 2 例とも有効で、いずれも自他覚所見、白血球、CRP の改善、正常化を認め、症例 1 では子宮内より投与前に *Peptostreptococcus* が分離され、本剤投与後消失した。症例 2 では子宮内より分離された *S. aureus* (本剤の MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$) は投与後減少した。子宮内膜炎のうち 6 例 (症例 3, 4, 5, 6, 7, 8) はいずれも有効であり、下腹部痛、子宮体部圧痛、白血球数、CRP はすべて改善、正常化した。症例 3, 6, 8 では子宮内容よりそれぞれ *Clostridium perfringens* (3.13 $\mu\text{g/ml}$)、*Streptococcus intermedius* (3.13 $\mu\text{g/ml}$) および *Staphylococcus epidermidis* が検出され、本剤投与後陰性化しており細菌学的効果は消失であった。*Peptostreptococcus* (0.1 $\mu\text{g/ml}$) と *Enterococcus faecalis* (>100 $\mu\text{g/ml}$) が分離された症例 4 では治療後 *E. faecalis* が残存し、子宮内より *Escherichia coli* (0.78 $\mu\text{g/ml}$) と *E. faecalis* (>100 $\mu\text{g/ml}$) が分離された症例 5 も *E. faecalis* が残存した。*Peptostreptococcus magnus* (0.39 $\mu\text{g/ml}$) を検出した症例 7 では治療後の菌検査は不能であった。そのほか子宮付属器炎を合併した 2 例 (症例 9, 10) では有効 1 例、無効 1 例の結果を得たが、症例 9 では発熱、下腹部痛、子宮体部圧痛および子宮付属器圧痛抵抗が投与後解熱および消失した。本症例の子宮内分離菌である *S. intermedius* (0.78 $\mu\text{g/ml}$) は投与後消失した。無効例の症例 10 は流産後の症例 (子宮付属器炎合併) で 1

*〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Table 1 Clinical effect of cefetamet pivoxil

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Clinical response	Clinical efficacy	Side effects
			dose (mg/day)	duration (days)	total (g)	before	after			
1	28	puerperal intra-uterine infection	1,000	5	5	uterus : <i>Peptostreptococcus</i> + -	fever \ lochia \ CRP 11 → 3	+	-	
2	37	puerperal intra-uterine infection (post abdominal caesarean section)	500	6	3	<i>Staphylococcus aureus</i> † (6.25) <i>Staphylococcus aureus</i> + (6.25)	fever \ lochia \	+	-	
3	27	endometritis	1,000	5	5	uterus : <i>Clostridium perfringens</i> † (3.13) uterus : -	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
4	22	endometritis (post abortus)	1,000	7	7	<i>Peptostreptococcus</i> + (0.1) <i>Enterococcus faecalis</i> + (>100) <i>Enterococcus faecalis</i> + (>100)	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
5	27	endometritis	1,000	8	8	uterus : <i>Escherichia coli</i> + (0.78) <i>Enterococcus faecalis</i> (>100) <i>Enterococcus faecalis</i> + (>100)	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
6	20	endometritis	500	6	3	<i>Streptococcus intermedius</i> + (3.13) -	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
7	45	endometritis	500	6	3	<i>Peptostreptococcus magnus</i> †† (0.39) -	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
8	26	endometritis	1,000	5	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> + -	fever \ lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
9	23	adnexitis endometritis	1,000	6	6	uterus : <i>Streptococcus intermedius</i> † (0.78) uterus : -	fever \ lower abdominal pain \ uterine tenderness \ tenderness of adnexa \	+	-	
10	25	adnexitis endometritis (post abortus)	1,000	5	5	<i>Peptostreptococcus magnus</i> + (0.05) -	lower abdominal pain → fever / <i>Chlamydia trachomatis</i> (+) WBC 10000 → 11000	-	-	
11	20	adnexitis endometritis	1,000	5	5	uterus : -	lower abdominal pain \ uterine tenderness \	+	-	
12	24	adnexitis cervicitis	1,000	4	4	uterus : <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> + (1.56) canal : <i>Candida glabrata</i> + uterus -	lower abdominal pain → fever / tenderness of adnexa → WBC : 9,100 → 10,200	-	epigastralgia	
13	22	adnexitis cervicitis	1,000	5	5	uterus : <i>Streptococcus intermedius</i> + (0.78) canal : <i>Chlamydia trachomatis</i> uterus : <i>Lactobacillus</i> +	lower abdominal pain → fever → tenderness of adnexa → WBC : 12,670 → 10800	-	-	
14	21	gonococcal cervicitis	1,000	5	5	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> †† -	cervical discharge \	+	-	
15	51	Bartholin's gland abscess	500	5	2.5	<i>Staphylococcus aureus</i> + -	abscess of the thumb-finger tip sized (with incision) subjective symptoms \ objective symptoms \	+	-	
16	46	Bartholin's gland abscess	500	5	2.5	<i>Eubacterium lentum</i> + (50) -	abscess of the small-finger tip sized (with incision) subjective symptoms \ objective symptoms \	+	-	
17	21	Bartholin's gland abscess	1,000	5	5	<i>Streptococcus pyogenes</i> ††† (0.025) -	abscess of the hen's egg-sized \ (with incision) subjective symptoms \ objective symptoms \	+	-	
18	40	Bartholin's gland abscess	500	4	2	<i>Escherichia coli</i> + -	abscess of the thumb-finger tip sized (with incision) subjective symptoms \ objective symptoms \	+	-	
19	28	puerperal mastitis	500	4	2	-	fever \ redness of eagle's-egg sized (left breast) \ mastia \	+	-	

() MIC : $\mu\text{g/ml}$

日 1,000 mg 5 日間本剤を投与し、子宮内より分離した *P. magnus* (0.05 $\mu\text{g/ml}$) は 5 日後培養陰性であったが、下腹部痛や子宮付属器圧痛、抵抗 (+) の所見が持続し (子宮体部圧痛は消失)、さらに 4 日目以降 38°C 台の発熱を来し、白血球数にも変化がなく (10,000 \rightarrow 11,000) 本剤無効と判定した。この例では後に子宮頸管より *Chlamydia trachomatis* が分離されている。症例 11 から 13 までの子宮付属器炎の 3 例では有効 1 例、無効 2 例の成績が得られ、無効 2 例は *C. trachomatis* および *Candida grabrata* を子宮頸管より検出しており、したがって上記の症例 10 と同様にクラミジア性子宮付属器炎には本剤の効果のないことを示している。

子宮頸管炎: *Neisseria gonorrhoeae* が検出された子宮頸管炎 (症例 14) に 1 日 1,000 mg 投与し、投与後頸管帯下の消失と菌陰性化をみ、有効と判定した。

バルトリン腺炎 (膿瘍): バルトリン腺膿瘍の 4 例 (症例 15, 16, 17, 18) に本剤を 1 日 500mg 使用し、いずれも切開排膿を併用し有効と判定した。細菌学的には *S. aureus*, *Eubacterium lentum* (50 $\mu\text{g/ml}$), *Streptococcus pyogenes* (0.025 $\mu\text{g/ml}$) および *E. coli* を膿汁より検出し、すべて本剤投与により消失した。

産褥乳腺炎: 発熱、乳房痛と左乳房の驚卵大発赤、腫脹を呈する症状に本剤 1 日 500 mg 4 日間投与し有効であった。

以上の成績をまとめると Table 2 のとおりで子宮内感染 10 例、子宮付属器炎 3 例、淋菌性子宮頸管炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 4 例、産褥乳腺炎 1 例の計 19 例に対し、本剤の効果は有効 16 例、無効 3 例で有効率 84.2% の成績が得られた。なお子宮付属器炎の 2 例の無効例はカンジダ、クラミジア性のものであった。また 1 日投与量別の有効例は 500 mg 投与群では 8 例共有効であったが 1,000 mg 投与群 11 例では 8 例有効であり無効の 3 例はカンジダおよびクラミジアとの関係が認められている。分離菌別の臨床効果を示したのが Table 3 であるが、好気性グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌、淋菌に効果が認められており、細菌学的効果を見ると不明 3 例を除く 16 例中 12 例 (75%) に投与後菌消失が認められた。本剤経口投与による副作用としては心窩部痛の訴え (因果関係ははっきりしない) の 1 例を除き、胃腸症状などの副作用は認められなかった。また投与前後に検討した臨床検査にも特に異常所見を認めなかった。産婦人科領域の感染症では現在経口抗菌剤使用の主流は β -ラクタム剤が占めているが、使用頻度の増加とともに β -ラクタマーゼ産生の耐性菌の出現により無効例も増

加している⁶⁾。この対策の一つとして近年 cefixime (CFIX), cefuroxime axetil (CXM-AX), ceftoram pivoxil (CFTM-PI)⁷⁾, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)⁸⁾, cefotiam hexetil (CTM-HE)⁹⁾, ceftibuten (7432-S)¹⁰⁾, cefdinir (CFDN)¹¹⁾ など数多くのものが開発されている。しかしこれらの薬剤は第 3 世代注射用セフェム剤と同様の抗菌スペクトルを有するものもあり、菌種例えば *S. aureus* に対する抗菌力が弱いなどの特徴を有している。本剤 CEMT は特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を有し、*S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) に対しては抗菌作用は CFTM, CFIX より弱く cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) には遙かに及ばない。第 36 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムによると産婦人科感染症において分離された *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対する MIC のピークは 10⁶cfu/ml でそれぞれ 0.39, 0.2, \leq 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、*N. gonorrhoeae*, *S. pyogenes* には \leq 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止し、嫌気性菌の *P. magnus*, *Bacteroides fragilis* にも 0.39, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力を有することが指摘されている⁵⁾。血中濃度を食後投与でみると 250 mg, 500 mg 1 回投与のピーク値は 3 時間後でそれぞれ 3.88, 5.71 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後も 1.73, 3.40 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められており、投与後 12 時間迄の尿中排泄率は約 60% (500 mg 投与) である⁵⁾。子宮、卵巣など性器組織への移行は 250 mg 1 回投与で 1 $\mu\text{g/g}$ 前後の移行を示すものが多く、500 mg 投与では若干性器組織内移行は増加し、dose response の傾向が認められると報告されている⁵⁾。この成績は投与量は異なるが我々が行った他の経口セフェム剤例えば CFTM-PI¹²⁾, CFDN¹³⁾ の性器組織移行と投与量は異なるがほぼ類似した傾向がわかれた。

臨床応用成績では本剤を骨盤内感染症、バルトリン腺膿瘍など 19 例に 1 日 500 mg ~ 1,000 mg, 4 ~ 8 日間投与した結果、有効 16 例、無効 3 例で有効率 84.2% の臨床成績が得られたが、一方シンポジウムにおける有効率は子宮内感染 92.2%, 子宮付属器炎 81.3%, 外性器感染症 97.1% と報告されている⁵⁾。我々の細菌学的効果を起炎菌が分離された 17 例についてみると、12 例に菌消失をみ、菌減少 3 例、菌交代 1 例、不明 1 例の結果が得られており淋菌に対する効果も確認し得た⁴⁾。さらに CEMT の MIC を測定し得た株 (10⁶ cfu/ml 接種) では *E. lentum* 50 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を除くと *E. coli* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. intermedius* 0.78 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. pyogenes*

Table 2. Clinical efficacy of cefetamet pivoxil

Diagnosis	No. of cases	Daily dose		Excellent + Good	Excellent+Good (Details)	
		500mg	1,000mg		500mg	1,000mg
Intrauterine infection						
Puerperal intrauterine infection	2	1	1	2	1	1
Endometritis*	8	2	6	7	2	5
Adnexitis	3		3	1		1
Gonococcal cervicitis	1		1	1		1
Bartholin's gland abscess	4	4		4	4	
Puerperal mastitis	1	1		1	1	
Total	19	8	11	16	8	8

*Isolates included two *Chlamydia trachomatis* strains

Table 3 Clinical efficacy classified by isolated organisms

Isolate	Excellent / No. of +Good cases	Isolate	Excellent / No. of +Good cases
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/1	<i>Clostridium perfringens</i>	1/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/1	<i>Eubacterium lentum</i>	1/1
<i>Streptococcus intermedius</i>	2/3	<i>Escherichia coli</i>	2/2
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	2/2	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1/1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1/2		

(Except *Enterococcus faecalis*)

0.025 µg/ml, *P. magnus* 0.05 ~ 0.39 µg/ml, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1.56 µg/ml, *Peptostreptococcus* 0.1 µg/ml, *C. perfringens* 3.13 µg/ml といずれも低い MIC 値を示した。副作用および臨床検査値異常では、今回特に問題となるものは認められなかった。

以上より無効例にクラミジアやカンジダによる子宮頸管炎、子宮付属器炎が関与していることを勘案すると本剤の治療効果は高く、グラム陽性菌に対する抗菌力を考慮しても耐性菌感染を含む性器感染症に対して十分期待できるものと考ええる。

文 献

- 1) NEUMAN M: Relationship between chemical structure of antibiotics and pharmacokinetics. *Drugs Exptl Clin Res* 13: 115 ~ 124, 1987
- 2) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 16: 469 ~ 473, 1985
- 3) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity and β-lactamase stability of two oral cephalosporins Cefetrame (Ro 19-5247) and Cefetamet (Ro 15-8074) *Antimicrob Agents Chemother* 30: 423 ~ 428, 1986
- 4) NG W S, CHAU P Y, LEUNG Y K, WONG P C L:

In vitro activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin, against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 28: 461 ~ 463, 1985

- 5) 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
- 6) 松田静治: 感染症診療における化学療法—抗菌剤の使い分け. *産婦世界* 41: 939 ~ 947, 1989
- 7) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-2588, 東京, 1985
- 8) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. CS-807, 盛岡, 1987
- 9) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SCE-2174, 盛岡, 1987
- 10) 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
- 11) 第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 12) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明: T-2588 の産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 34 (S-2): 850 ~ 853, 1986
- 13) 松田静治, 鈴木正明, 王欣輝: 産婦人科における cefdinir の臨床応用. *Chemotherapy* 37 (S-12): 915 ~ 921, 1989

CEFETAMET PIVOXIL IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, HIROAKI HIRAYAMA, KINKI OH

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital,
6-8-5, Ohjima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) was orally administered to 19 patients with obstetric and gynecological infections at a daily dose of 500 ~ 1,000 mg for 4 ~ 8 days. Clinical efficacy was evaluated as good in 16 and poor in 3 patients. No side effects or abnormal laboratory values were observed.