

## 産婦人科領域における Cefaclor (SCE-129) に関する研究

張 南薰・石田珠明・齊藤 裕・中山徹也

昭和大学医学部産科婦人科学教室

国井 勝 昭

国井病院

### まえがき

Cefaclor (SCE-129, CFS) は武田薬品中央研究所で創製された半合成セファロスポリン剤である。本剤は従来のセファロスポリン剤に見られない細菌学的特徴として绿膿菌に対し抗菌力を有し、その抗菌力が Sulbenicillin, Carbenicillin よりも強く、Gentamicin, Dibekacinなどのアミノ配糖体と同程度であり、かつアミノ配糖体

耐性の绿膿菌に対しても感性である。また、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有するなどの特徴をもつセファロスポリン系抗生物質である。

われわれは産婦人科領域における本剤の有用性を検討する目的で以下の検討を行い知見を得たので報告する。

### I. 各種移行濃度

母体に CFS 250 mg を筋・静注したさいの、母体血

Table 1 Maternal serum levels of CFS after single i.m. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)									
	10	20	30	40	50	60	80	90	120	300
Maternal serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5.8	5.2	10.7	8.5	5.8 6.6 6.1	8.2 5.9 7.0	8.3 6.4	6.4	5.2 3.8	0.9
Mean	5.8	5.2	10.7	8.5	6.2	6.3	8.3	6.4	4.5	0.9

Fig. 1 Maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid levels of CFS after a single i.m. injection of 250 mg

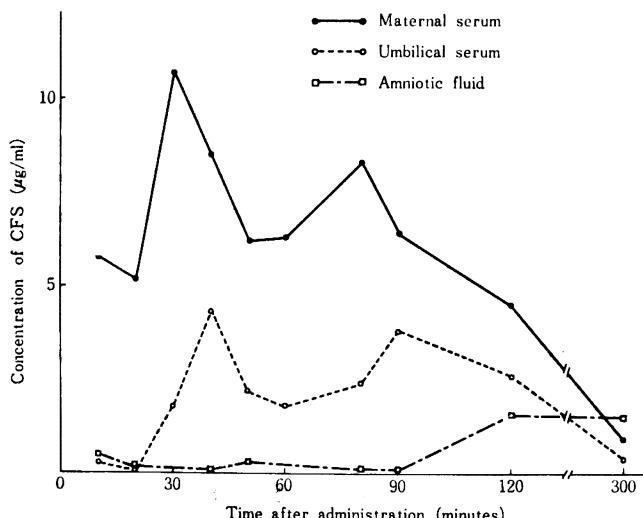
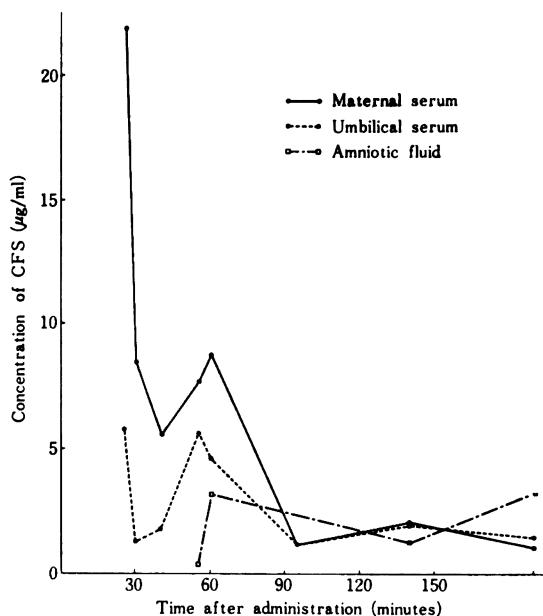


Table 2 Umbilical serum levels of CFS after single i.m. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)									
	10	20	30	40	50	60	80	90	120	300
Umbilical serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0.3	<0.2	1.8	4.3	2.0	2.5	2.4	3.8	2.5	0.4
Mean	0.3	<0.2	1.8	4.3	2.2	1.8	2.4	3.8	2.6	0.4

Fig. 2 Maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid levels of CFS after a single i.v. injection of 250 mg



中濃度および臍帯血、羊水中濃度を測定した。

測定方法：*P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とするカップ法、標準稀釀液は血液検体には血清稀釀液、羊水には磷酸緩衝液稀釀液を使用した。

## 成績

### 1. 筋注時の成績

#### 1) 母体血清中濃度 (Table 1, Fig. 1)

Table 1 に示す通り、16例で測定した。吸収は速やかで、10分後にも $5.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  が認められる。ピーク値は30~40分目にあり、最高 $10.7 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。

1時間値は $6.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  前後で、以後漸減して2時間値は $4.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5時間値は $0.9 \mu\text{g}/\text{ml}$  が認められた。

#### 2) 臍帯血清中濃度 (Table 2, Fig. 1)

Table 2 に示すように、16例で母体血と平行して測定した。臍帯血中への出現が母体よりも遅くなることは他の抗生剤と同じで、10~20分では $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  前後と低く、漸次、高くなって、1時間30分後にピークがあり $3.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  が認められ、2時間で $2.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、5時間で $0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$  が認められた。その移行程度は Fig. 1 にみる通り、最高母体血の50%から20%前後の移行が認められた。

#### 3) 羊水中濃度 (Table 3, Fig. 1)

一般に抗生物質の羊水中への移行は少なく濃度が低いが、CFSにおいても一般に低く、1~2時間目において $0.8 \sim 1.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  の移行が認められ、最高 $3.6 \mu\text{g}/\text{ml}$

Table 3 Amniotic fluid levels of CFS after single i.m. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)								
	10	20	40	50	60	80	90	120	300
Amniotic fluid ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0.5	<0.2	<0.2	<0.2	3.6	<0.2	<0.2	1.3	1.5
				<0.2	<0.2			1.8	
					0.8				

Table 4 Maternal serum levels of CFS after single i.v. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)								
	25	30	40	55	60	95	140	190	
Maternal serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	21.9	8.5	5.6	7.7	8.8	1.2	2.1	1.1	

Table 5 Umbilical serum levels of CFS after single i.v. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)							
	25	30	40	55	60	95	140	190
Umbilical serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5.8	1.3	1.8	5.6	4.6	1.2	2.0	1.5

Table 6 Amniotic fluid levels of CFS after single i.v. injection of 250 mg

	Time after administration (minutes)			
	55	60	140	190
Amniotic fluid ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0.4	3.2	1.3	3.2

の濃度が認められた。

羊水への出現は、臍帯血中への出現よりおくれることも他の抗生剤と同傾向である。

## 2. 静注時の成績

### 1) 母体血清中濃度 (Table 4, Fig. 2)

250 mg 静注の場合はピーク値は25分～30分にあり  $21.9 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、以後急速に減少し、60分値が  $8.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、95分値が  $1.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、190分値が  $1.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  である。

### 2) 臍帯血清中濃度 (Table 5, Fig. 2)

Table 5 に示すように、8例で母体と平行して採取測定した。一般に臍帯血への出現はおくれることが多いが、静注の場合は出現が比較的速く、本剤の場合では母体血とほぼ比例しており、その濃度は筋注の場合より明らかに高い。ピーク値は25分目の  $5.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、55分目の  $5.6 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、母体血中濃度と平行して高く、以後は大体平行しているが、140分、190分目で母体よりやや高い

2.0、1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が認められる。すなわち、傾向としては筋注の場合と同じであるが、静注の場合は移行が速やかで、胎盤通過性はかなりよいと思われた。

### 3) 羊水中濃度 (Table 6, Fig. 2)

羊水中への出現は臍帯血への出現よりさらにおくれるのは筋注の場合と同様であるが、その程度は静注の場合が速いのは前述の臍帯血と同様であり、濃度も高く、最高は190分目に  $3.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  が得られた。

## II. 臨床成績

### 1. 対象および投与方法

婦人科領域における緑膿菌感染症3例に使用した。そのうちわけは、術後腹壁膿瘍1例、術後尿路感染症1例、膀胱炎1例である。投与方法は1回  $500 \text{ mg}$  筋注、1日2回を原則とした。

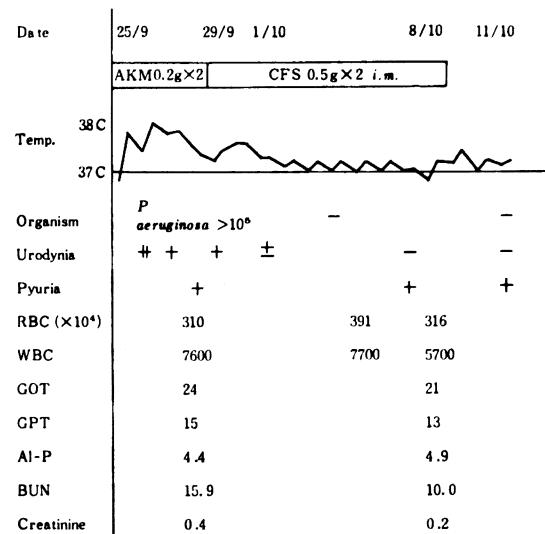
### 2. 効果判定基準

効果判定には、起炎菌の消長、自・他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消長を中心として、菌の消失または著明な減少のない場合は無効、自・他覚症状の消失程度が著明でないものは不明または無効とした。尿路感染症はUTI研究会のUTI薬効評価基準を参考とし、おおむねその基準に従って判定した。

Table 7 Clinical results of CFS

Case No.	Age	Body weight	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dosage			Administration method	Clinical effect	Bacteriological response	Side effect
						Daily dose mg × times	Duration days	Total dose g				
1	46	kg 42.5	Postoperative urinary tract infection (Cystitis)	Myoma ut. Hysterectomy	<i>P. aeruginosa</i> $10^6$	500mg × 2	10	9.5	i. m.	Good	Eradicated	None
2	42	kg 45	Abscess in the abdominal wall	Myoma ut. Hysterectomy	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 1	10	5.5	i. m.	Good	Suppressed	None
3	40	kg 35	Cystitis	Encephalotrophy	<i>P. aeruginosa</i>	500mg × 2	11	10.5	i. m.	Fair	Changed	None

Fig. 3 E. A. 46 yo. f. Postoperative infection (Cystitis)



### 3. 臨床結果 (Table 7)

#### 症例 1. 46歳、術後尿路感染症

子宮筋腫で子宮全剔除術後4日間37.8°Cの発熱あり、Bekanamycin (AKM) 200 mg 1日2回筋注していたが効果なく、尿路刺激症状出現し、尿培養の結果、緑膿菌  $10^6/ml$  を検出し、膿尿も認められた。術後5日目よりCFS 1回 500 mg 1日2回筋注、10日間投与し、総量 9.5 g を投与した。その結果、尿中細菌の陰性化、下熱、症状の消失が認められ、有効と判定した (Fig. 3)。

#### 症例 2. 42歳、術後腹壁膿瘍

子宮筋腫で子宮全剔除術後7日目頃より38°C台の発熱あり。Ampicillin (ABPC) を内服していたが、12日目腹壁に硬結あり一部波動を伴い、切開により化膿せる血腫で膿瘍を形成していることが分り、培養の結果、緑膿菌であ

ることが判明したので、本剤1日 500 mg を筋注11日間使用し、総量 5.5 g を投与した。その結果、膿がなくなり、創が治癒し、菌の培養では減少が認められた (Fig. 4)。

#### 症例 3. 40歳、膀胱炎

意識障害患者で、ずっと留置カテーテルを使用していたが、発熱あり、尿混濁が著明となったので尿検査後 cefotiam を1回 1 g 静注、1日2回、5日間投与したが効果なく、培養の結果、*P. aeruginosa*  $10^6/ml$  を証明したので、本剤に切りかえ、1回 500 mg 1日2回 1,000 mg 筋注し、11日間総計 10 g 使用した。使用後、膿尿はかなり改善されたが、菌交代が認められ、*P. mirabilis* が検出された。UTI 基準を参考として、やや有効と判定した。副作用はなかった。

### 4. 副作用

Fig. 4 A. I. 42 yo. f. Abscess in the abdominal wall

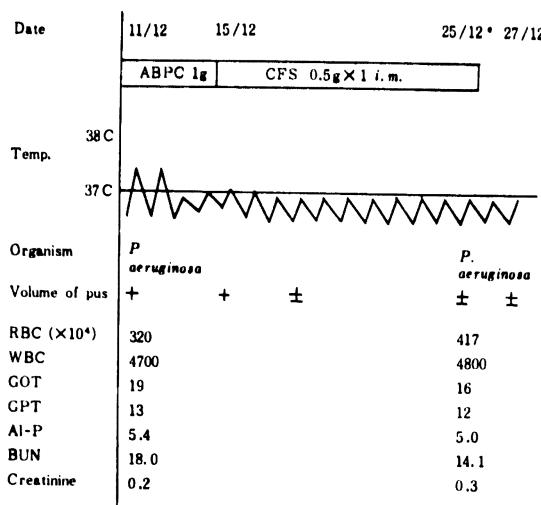


Table 8 Laboratory findings

Case No.	Name	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ( $\times 10^4$ )		S-GOT		S-GPT		Al-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
		Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	A.E.	310	316	11.3	11.3	31	34	7600	5700	13.6	7.0	24	21	15	13	4.4	4.9	15.9	10.0	0.4	0.2
2	I.A.	320	417	10.7	12	33	—	4700	4800	11.2	9.6	19	16	13	12	5.4	5.0	18	14.1	0.2	0.3
3	R.T.	405	459	13.3	13.6	40	37	4600	4000	10.8	9.6	21	15	15	11	9.1	8.7	18.3	13.9	0.5	0.2

いわゆるアレルギー反応のような副作用は全く認めず、全例に副作用を認めなかった。局所反応もなく忍容性は良好であった。また、使用前後の血液一般所見、肝機能、腎機能検査所見は Table 8 に示したが、異常変化はなかった。

### 5. 総括

以上の成績を総括すると CFS は産婦人科で経験された綠膿菌感染症に対し、臨床的、細菌学的效果が認められ、副作用はなかった。

### 考案

基礎的試験成績からみると、本剤は綠膿菌による感染症とくに尿路感染症、敗血症に有用な抗生素となることが期待される。この点に関し、第26回日本化学療法学会新薬シンポジウム<sup>1)</sup>における検討報告では、綠膿菌による尿路感染症、敗血症に対して1日量500～1,000 mgで優れた臨床効果ならびに細菌学的效果を示すことが認められた。これは、産婦人科領域においても近年感染症起炎菌の約70%がグラム陰性桿菌で占められているとの報

告が多く、われわれの経験も同様であるが、そのなかでの綠膿菌の占める割合は重要であることからみて、本剤のこの領域における有用性は期待できるものと思われる。

本剤の吸収に関しては、これまでの報告では、注射により速やかに高血中濃度が得られ、half-life は 1.35 hr と報じられた<sup>1)</sup>。われわれの成績もこれとほぼ同等の成績が得られた。

臍帶血、羊水中移行をみると、割合に良好な移行を示し、1回 250 mg 筋注で臍帶血に最高 3.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、250 mg 静注では最高 5.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が 30 分以内に移行した。これらのことから考察すると、1回 500 mg の筋注または静注で子宮内感染の治療または予防が可能であると考えられる。すなわち、本剤の綠膿菌に対する抗菌力、吸収排泄動態などからみて、綠膿菌による婦人科の感染症、周産期感染症、尿路感染症などに対する適応価値があるものと考えられる。

臨床成績では少数例であるが、前述の投与法で臨床効果を認めることができた。新薬シンポジウムでは<sup>1)</sup> 緑膿

菌による単独感染で、尿路感染症58.8%，外科的感染症82.4%の有効率が集計報告されているが、これは本剤のわが領域における有用性を示しているものと解される。

副作用については少ないという報告が多いが<sup>1)</sup>、われわれの経験でも認めていない。また、種々の検査所見に対する影響も認めなかった。これらについては、他のセファロスポリン剤よりも少ないようにみられるが、使用に当っては、同様に注意の必要があろうと考える。

### む　す　び

新しい半合成セファロスポリン剤 Cefsulodin (SCE-

129, CFS) について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。吸収は良好で、250～500 mg 筋注、または静注で有効血中濃度が得られ、臍帯血、羊水中への移行は良好であった。産婦人科における緑膿菌感染症に対して、1回 500 mg、1日 2回筋注投与法で有効であり、副作用はなかった。

### 文　献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム II。Cefsulodin 東京、1978

## STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, TAMAAKI ISHIDA, YUTAKA SAITO  
and TETSUYA NAKAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Showa University

KATSUAKI KUNII  
Kunii Hospital

The clinical study on Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new derivative of semisynthetic cephalosporin, was made in the field of obstetrics and gynecology, and following results were obtained.

The absorption of the drug was rapid and the peak level reached to 10.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  after intramuscular injection of 250 mg in women, and reached to 21.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  after intravenous injection of 250 mg.

The transference of the drug into umbilical cord blood and amniotic fluid was rapid and good.

CFS was administered at daily dose of 1,000 mg intramuscularly to gynecological post operative infection with *P. aeruginosa*, and clinical response was good.

No side effect was noted with administration of CFS.