

Cefixime (CFIX) の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・柏倉 高・鈴木正明

順天堂大学医学部 産婦人科

江東病院

産婦人科

経口セファロスポリン剤 Cefixime (CFIX) について投与後の経胎盤移行を検討するほか、産婦人科領域における臨床応用を行い、次の結果を得た。

CFIX 200mg 1回投与後の経胎盤移行を産婦15例で検討し、臍帯血清中には3～8時間で母体血の1/6～1/2の濃度移行がみられた。羊水移行にはバラツキがみられるが、羊水濃度のピーク値は0.83 μ g/ml (6時間後)である。

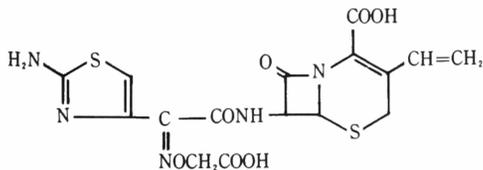
臨床応用成績として子宮内膜炎、子宮付属器炎、淋菌性頸管炎、バルトリン腺膿瘍および尿路感染症、計11例に使用し、全例有効の成績を得、*E. coli* を中心とした細菌学的効果も全例に有効であった。なお、副作用には特記すべきものを認めていない。

緒 言

近年セフェム系薬剤の開発が目覚ましいが、ここに報告する Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロスポリン誘導体である。本剤は下記の構造式 (Fig. 1) を有し、 β -lactamase に安定であり、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示すとされ^{1,2)}、ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用セファロスポリン剤より低いが、半減期は長く、胆汁中および尿中濃度の持続も長い³⁾。また、本剤は抗菌力が強いうえに血清中、胆汁中および尿中の有効濃度持続時間は長く³⁾、従来の経口用セファロスポリン剤と比較して同等以上の効果を示すと考えられる。

今回、われわれは CFIX の臨床有用性を検討する目的で、経胎盤移行 (母児間移行) の検討を行うほか、産婦人科領域の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。

Fig.1 Chemical structure of Cefixime



I. 経胎盤移行

CFIX の経胎盤移行を検討する目的で本剤投与の同意を得た産婦15例の分娩前に1回本剤200mgを経口投与し、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時

に母体血も併せて採取し、濃度を測定した。測定方法は *E. coli* ATCC 39188 を検定菌とするディスク法を用い、標準液希釈は母体血および臍帯血にはコンセーラ、羊水には M/15 Phosphate buffer (pH 7.0) を使用、また検定用培地には、Nutrient agar (Difco) を使用した。なお、検出限界はコンセーラで 0.125 μ g/ml、Phosphate buffer で 0.06 μ g/ml である。成績は Table 1, Fig. 2 に示すとおりである。

検討対象の妊娠37～41週の産婦は15例 (うち、羊水と母体血の採取不能がそれぞれ各1例) で、本剤投与後材料採取迄の時間は1時間12分から27時間21分である。

本剤の経胎盤移行の成績は本剤100mg カプセルを2カプセル1回投与後2～3時間迄は悪く、臍帯血や羊水中への移行が殆んど認められず、母体血清中濃度 (この時間帯では検出限界以下のものが多い) の推移と軌を一にしている。3時間以降では母体血清、臍帯血清、および羊水中への移行が証明され、臍帯血移行は投与3～4時間では母体血濃度の約1/4～1/6程度の移行が認められた。6～8時間後は母体血の1/2程度の濃度移行が認められ、臍帯血移行率も高まる傾向にある。しかし8時間以後の濃度測定例が少ないため、その後の経胎盤移行の様相は今回は明確にし得なかった。ただ、20時間以降で本剤の経胎盤移行は極度に低下し、1回投与では証明し得ないと考えられる。一方、羊水移行は測定し得た14例中6例で移行が認められず、羊水濃度を測定し得た8例中の最高濃度移行、つまりピーク値は0.83 μ g/ml (6時間後) であり、母体血、臍帯血を上回るものは認められず、羊水濃度にはバラツキがみられた。

Table 1 Concentration of CFIX in maternal serum,
umbilical serum and amniotic fluid
(Orally administration of CFIX 200mg)

Case No.	Time after administration	Maternal serum	Umbilical serum	$\mu\text{g/ml}$
				Amniotic fluid
1	1hr. 12min.	N. D.	N. D.	—
2	1hr. 16min.	0.16	N. D.	N. D.
3	1hr. 31min.	N. D.	N. D.	N. D.
4	1hr. 33min.	N. D.	N. D.	N. D.
5	1hr. 43min.	0.91	N. D.	0.13
6	2hr. 27min.	N. D.	N. D.	N. D.
7	3hr. 17min.	1.63	0.32	0.07
8	4hr. 01min.	1.16	0.18	N. D.
9	4hr. 17min.	1.49	0.38	0.13
10	6hr. 03min.	2.26	0.93	0.83
11	6hr. 08min.	3.12	1.49	0.39
12	7hr. 05min.	0.69	0.32	0.10
13	7hr. 59min.	3.26	1.57	0.21
14	20hr. 54min.	—	0.32	0.10
15	27hr. 21min.	N. D.	N. D.	N. D.

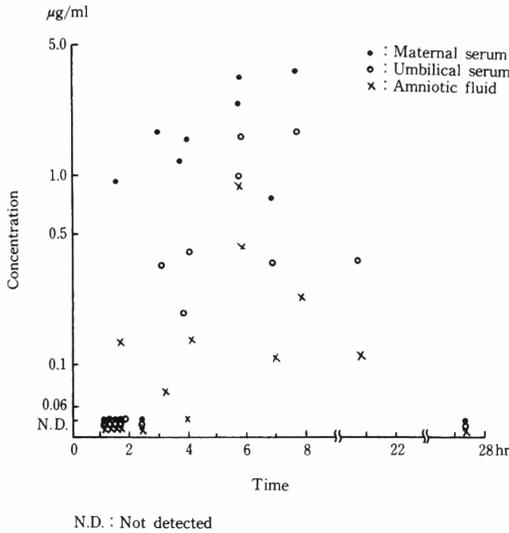
N. D. : Not detected

Table 2 Clinical results of CFIX (Genital organ infection)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms		Dose		
				Before	After	Daily (mg)	Days	Total (g)
1	S. K	37	Endometritis	Not done	Not done	200	6	1.2
2	M.T	23	Endometritis	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) γ - <i>Streptococcus</i> (+)	(-)	200	7	1.4
3	M.H	22	Adnexitis (left) Endometritis	<i>E. coli</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	200	7	1.4
4	F. N	45	Adnexitis (left) Endometritis	<i>E. coli</i> (++)	(-)	200	7	1.4
5	S. K	20	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (++)	(-)	200	4	0.8
6	S. N	53	Bartholin's abscess (right)	<i>E. coli</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	(-)	200	7	1.4

II. 臨床成績

Fig.2 Concentration of CFIX in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (Orally administration of CFIX 200mg)



CFIX カプセルを産婦人科領域の臨床応用として昭和59年1月から3月迄の間に性器感染症および尿路感染症, 計11例に使用した。このうち2例(症例7, 11)は外陰腔カンジダ症を合併していたが, その他の症例は合併症, 基礎疾患を有していなかった。また, 全例にCFIX 以外の抗生剤の投与は行わなかった。なお, これら被験者には本剤の投与前に同意を得た。

本剤の投与方法は100mg カプセルを1日2回に分けて経口投与した。成績の一覧はTable 2, Table 3に示すとおりである。

1) 性器感染症

子宮内膜炎2例, 子宮付属器炎+子宮内膜炎2例, 淋菌性頸管炎1例, パルトリン腺膿瘍1例の計6例に使用した。1日投与量は200mg, 投与日数は4~7日である。

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, その後治癒に向かった場合を有効(+)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。

成績は子宮内膜炎(症例1, 2)では2例とも有効で, いずれも自他覚所見の改善, 消失をみ, 症例1では菌検査未実施のため細菌学的効果は不明であるが, 症例2における子宮内検出菌(*S.aureus*, *S.epidermidis*, γ -*Streptococcus*)は本剤投与後消失し培養陰性となった。また子宮付属器炎+子宮内膜炎の2例(症例3, 4)はいずれも有効で下腹痛, 子宮体部圧痛, 子宮付属器の局所所見, 白血球数増多は投与後改善ないし消失をみ, 子宮内培養での検出菌(*E.coli*+*S.epidermidis*および*E.coli*)も両例とも6日後の培養では陰性であった。症例5は淋菌性頸管炎で帯下感を訴えて来院。淡膿性の頸管帯下の増量と腔部の軽度発赤が認められた。本例は夫が淋疾の治療中であり, 頸管内培養により*N.gonorrhoeae*を証明, 直ちに本剤を投与したところ3日後に膿性帯下消失し, 培養陰性となった。症例6は再発を繰返すパルトリン腺膿瘍で, 右外陰部の超拇指頭大の腫脹発赤をみ, 切開(膿より*E.coli*と*Peptococcus*を検出)を行うとともに本剤を投与し有効であった。なお, 本例で分離された*E.coli*に対するCFIXのMICは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ (菌量 10^6 cells)を示し, CCL 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CEX 3.13 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 0.78 $\mu\text{g/ml}$, AMPC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に比較し, 本剤の強い抗菌力が立証された。

Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect
Lower abdominal pain \\ Tenderness of uterus \\ CRP 3(+) \rightarrow (-)	+	-
Lower abdominal pain \\ Tenderness of uterus \\ CRP 3(+) \rightarrow (-)	+	-
Lower abdominal pain \\ Funicular resistance of adnexa \\ Tenderness of adnexa uteri \\ Tenderness of uterus \\ CRP 3(+) \rightarrow (-)	+	-
Lower abdominal pain \\ Tenderness of uterus \\ Tenderness resistance of adnexa \\ CRP 4(+) \rightarrow 2(+)	+	-
Fluor flavus \\ 	+	-
Redness and swelling \\ Tenderness \\ with incision	+	-

Table 3 Clinical results of CFIX (Urinary tract infection)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms		Dose		
				Before	After	Daily (mg)	Days	Total (g)
7	Y.T	41	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	(-)	200	5	1.0
8	N.U	61	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	(-)	200	5	1.0
9	J. O	35	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	(-)	200	5	1.0
10	Y.M	38	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	(-)	200	5	1.0
11	T.M	60	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	(-)	200	6	1.2

Table 4 Laboratory findings before and after treatment of CFIX

Case No.	RBC (10^4 /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10^4 /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	AL-P (B-LU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	417	9.8	31.8	8,800						
	A	425	9.9	32.0	4,200						
2	B	432	13.2	39.8	9,500	12	9	1.1	0.4	9.2	0.7
	A	415	13.1	40.8	5,500	11	8	1.2	0.4	10.1	0.9
3	B	509	13.4	41.9	9,000	8	7	1.1	0.4	9.2	0.9
	A	485	13.2	40.2	6,100	9	10	1.2	0.4	10.1	0.8
4	B	446	13.9	41.3	9,100	12	11	1.1	0.4	11.2	0.9
	A	409	12.6	38.3	6,100	9	10	1.0	0.5	12.1	0.8

2) 尿路感染症

本剤を急性単純性膀胱炎5例に1日200mg, 5~6日間投与した。起炎菌は全例から *E. coli* が 10^6 /ml 以上分離された。

臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見(膿尿)をもとに判定した。

成績は全例有効で起炎菌の *E. coli* は本剤投与後全て陰性となった。また本剤3日投与後の臨床効果を尿路感染症の薬効評価基準⁹⁾にあてはめて検討し得た4例(症例8, 9, 10, 11)でみると, 全例が著効と判定できた。なお, 5例のうち3例(症例8, 9, 10)で *E. coli* (β -lactamase産生株)に対するCFIX, CCL, CEX, ABPCおよびAMPCのMIC測定(菌量 10^6 cells)を行った。その結果, 症例8, 9では順に0.2, 1.56, 6.25, 200, 400 μ g/ml, 症例10では0.2, 1.56, 3.13, 200, 200 μ g/mlであった。本症に対する今回の高い有効率は対象が外来における急性単純性膀胱炎であることに起因しているためと思われる。

3) 副作用

本剤投与による副作用は全例(11例)に認められなかった。また一部の症例で投与前後の血液所見, 肝機能および腎機能を検討したが, 特に異常所見を認めなかった(Table 4)。

III. 考 案

近年経口投与の可能なセファロスポリン剤として Cephalexin (CEX), Cefradine (CED), Cefatrizine (CFT) につづき, Cefaclor (CCL)⁵⁾, Cefadroxil (CDX)⁶⁾, Cefroxadine (CXD)⁷⁾ が登場した。既存の経口セファロスポリン剤は CEX の繁用などから, 耐性菌の出現などが目立つが, 抗菌力自体においては CEX に優る抗菌力を有する CCL を除くと大差はなく, また吸収, 排泄動態にも特に差はなく, 投与回数, 投与量の面で若干の特徴がみられる程度である。

今回第3世代のセフェム剤の経口剤として新しく登場した Cefixime (CFIX) は, その特徴として β -

Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect
Subjective symptom → (-) Pyuria → (-)	+	-
Subjective symptom → (-) Pyuria → (-)	+	-
Subjective symptom → (-) Pyuria → (-)	+	-
Subjective symptom → (-) Pyuria → (-)	+	-
Subjective symptom → (-) Pyuria → (-)	+	-

lactamase に安定であり、グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を発揮する反面、ブドウ球菌属、*S. faecalis* に対する効果の弱い事が指摘されるほか、血中濃度の持続が長く、且つ半減期の長いことから血清中、尿中の有効濃度の持続時間の長いことが期待されている。

本剤の抗菌力は第3世代セフェム剤の共通の特長として、グラム陰性桿菌に対する抗菌活性の強い点があげられ、第31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³⁾によると、*E. coli* に対してはMICのピークが0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* では0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* では、 $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ といずれも CCL, CEX, CXD, CDX よりMICが遙かに低く、且つIndole陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *N. gonorrhoeae* などに対しても強力に作用し、嫌気性菌には他の経口セフェム剤よりも強い抗菌力を有することが指摘されている。従って、*S. aureus* を除くと産婦人科領域感染症起炎菌に対し、本剤の抗菌力は他剤に比べて遙かに強力であると言える。

血清中濃度を空腹時投与でみると、100mg 1日投与のピークは約4時間 (1.13 $\mu\text{g/ml}$)、200mg 1回投与でも同じく約4時間 (1.95 $\mu\text{g/ml}$) と報告されており CCL, CDX より濃度は低い半減期は2.5時間と CCL の約5倍も長いとされている。また尿中排泄が持続する点も新薬シンポジウムで指摘されている (100mg 投与で24時間後約28%)⁴⁾。

経胎盤移行による臍帯血清中、羊水中への本剤の移行を我々の15例の成績でみると200mg 1回投与後3~8時間で、母体血の約1/6~1/2の濃度移行が認められ、羊水中へもバラツキがあるとは云え、0.83 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値の移行が認められた。結局、本剤は母体血清中濃度

のピークと平行した経胎盤移行のパターンに示すものと思われる。

次にCFIXの臨床応用成績であるが、我々は性器感染症6例、尿路感染症5例の計11例で検討を試みた。本剤を1日200mg、4~7日間投与した結果、全例に臨床効果が認められ有効であった。細菌学的効果は本剤の抗菌力を反映し、起炎菌が分離された10例については全て菌消失をみた。また、*E. coli* に対するMICを測定し得た4株のうち3株は β -lactamase産生株で、本剤のMICが0.2 $\mu\text{g/ml}$ と他剤に比べ低いMICが得られたことは本剤が β -lactamaseに安定であることを裏付け、 β -lactamase産生 *E. coli* による感染に対しても、本剤の効果が期待し得ると考えられた。さらに、淋菌性頸管炎に対する本剤の効果の裏付けとして、*N. gonorrhoeae* に対するCFIXのMICは大部分の菌で $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ と報告⁵⁾されている。

結局、今回のCFIXの臨床応用は少数例の経験ではあるが、起炎菌に種々のパターンをもつ性器感染症 (除くグラム陽性菌感染症) に対しても尿路感染症同様、本剤の使用意義は認められる所である。また、副作用については特に問題となる点は認められていない。

文 献

- 1) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics*. 37: 790~796, 1984
- 2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会 新薬シンポジウム FK027, 1984 (横浜)
- 4) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準 (第2版) *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 秋葉隆三: Cefaclorの産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 27: 645~652, 1979
- 6) 松田静治, 奥山輝明, 鈴木正明, 古谷博: Cefadroxilの産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 28: 400~405, 1980
- 7) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 田中温: Cefroxadine (CGP-9000)の産婦人科領域における臨床的検討. *Chemotherapy* 28: 532~539, 1980

CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME IN THE FIELD
OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA
and MASAKI SUZUKI
Department of Obstetrics and Gynecology,
Koto Hospital

Cefixime (CFIX), a new cephalosporin antibiotic, was evaluated on the transplacental transfer of the drug and on the clinical evaluation in various infections in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

Serum concentrations in umbilical cord blood at 3~8 hours after single oral administration of 200 mg of CFIX were 1/6~1/2 of maternal serum levels. The transplacental transfer of the drug into amniotic fluid varied by cases, with a peak concentration of 0.83 μ g/ml at 6 hours after administration.

CFIX was administered to 11 patients with various infections comprized of endometritis, adnexitis, gonococcal endocervicitis, bartholinian abscess and urinary tract infection, and favourable clinical responses were obtained in all cases. Bacteriological responses were also good in all cases.

No side effects were observed in any of these patients.