

産婦人科領域感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について

二 宮 敬 宇

多治見市民病院産婦人科

高 瀬 善 次 郎

川崎医科大学産婦人科

松 田 静 治

江東病院産婦人科

張 南 薫

昭和大学産婦人科

清 水 哲 也

旭川医科大学産婦人科

野 田 克 巳

岐阜大学産婦人科

岡 田 弘 二

京都府立医科大学産婦人科

(昭和 60 年 8 月 19 日受付)

産婦人科感染症を対象として、抗菌剤の薬効を評価する際の診断基準および薬効判定基準を、内性器感染症および外性器感染症それぞれについて作成した。

本基準が対象とする疾患は、内性器感染症では子宮内感染および子宮付属器炎、外性器感染症ではバルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍である。

主として、過去の臨床試験成績を解析することにより、これら疾患の感染症状を表現する指標として、一定の自他覚症状および検査項目を選定し、感染症と判定する上でのこれら指標の最低条件を定め、診断基準とした。

また、薬効判定基準は、評価項目として選定された自他覚症状および検査項目をそれぞれ等級化して、各等級に点数を与え、投与開始日、3日後、7日後の総合点数（各評価項目の合計点数）を算出し、その推移より行なうものである。

抗菌剤の薬効評価には客観性が要求される。このため、尿路感染症をはじめ、いくつかの感染症に対する抗菌剤の薬効評価においては、すでにそれぞれの基準化が試みられている。抗菌剤の薬効評価は、原則として起炎菌に対する薬剤の細菌学的効果に基づくべきであり、例えば、UTI（尿路感染症）薬効評価基準のように、細菌数の推移を一つの柱とした判定基準が適切なものであるといえる。

しかしながら、産婦人科領域の感染症、とりわけ内性器感染症においては、内性器から細菌を分離し、その推移を追うことは困難であること、また、感染部位を直接観察する手段が少ない上、その手技には熟練を要する。

そのため、本領域では、主要自他覚所見の推移を指標として作成された高瀬の判定基準に従い、種々の抗菌剤が過去数年にわたって評価されてきた。この経験の中で、高瀬の判定基準は感染症の種類にかかわらず一括して評価すること、さらに、重症度分類および投与期間などに問題点があることが指摘された。そのため、産婦人科感染症研究会の中に薬効判定委員会が設けられ、産婦人科感染症について、統一的な判定基準作成へ向かっての作業が進められてきた。

このほど、その成果として、経口抗菌剤を対象とした子宮内感染および子宮付属器炎（A群）、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍（B群）に対する診断基準お

Table 1 Frequency of symptom described in the case card —Endometritis (202 cases)—

Symptom	No. of cases described	Frequency(%)
Body temperature	202	100
Lower abdominal pain	136	67.3
WBC	201	99.5
CRP	182	90.1
Bacterial culture	165	81.7

よび薬効判定基準がほぼまとまったので報告する。本基準は試案であり、今後、臨床試験が重ねられる中で、試行錯誤が繰り返され、より至適な基準に改訂されていくべきと考える。

I. 診断基準について

薬効評価の対象疾患を、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍とし、これら疾患の自他覚所見の軽重およびその推移と臨床効果との関

連性を、過去数年にわたる注射剤の臨床試験により得られたケースカードをもとに調査した。この調査結果に基づき、上記4疾患の診断基準を作成した。

1) 子宮内感染（産褥熱、産褥子宮内感染、子宮内膜炎）(Table 1)

子宮内感染 202 例につき、投与開始前の各自他覚症状および検査項目のケースカードへの記載状況を検討した。体温、白血球数については 100%、CRP については 90.1% に記載がみられ、これら 3 項目が感染症の診断に重視されていた。

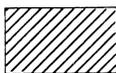
次に、子宮内感染を感染症の種類により、子宮内操作などの記載のないいわゆる子宮内感染 (I 群) 49 例、流産後あるいは中絶後の子宮内感染および感染流産 (II 群) 55 例、産褥子宮内感染 (III 群) 59 例および帝王切開後子宮内感染 (IV 群) 39 例の 4 群に大別し、それぞれの疾患につき、体温、白血球数、CRP の相関を検討した。

(1) I 群 (Fig. 1)

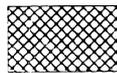
Fig. 1 Distribution of WBC, body temperature and CRP —Group 1: Endometritis without intrauterine procedure (49 cases)—

Distribution of WBC and body temperature

20,001~ (2.0%)					1
~20,000 (4.0%) 15,001			1	1	
~15,000 (16.3%) 12,001		1	5	2	
~12,000 (16.3%) 10,001			6	1	1
~10,000 (53.1%) 8,001	1	16	6		3
~ 8,000 (8.2%)	2	2			
WBC (cells/mm ³)	~36.9	37.0~37.4	37.5~37.9	38.0~38.4	38.5~
Body temperature(°C)	(6.1%)	(38.8%)	(36.7%)	(8.2%)	(10.2%)



89.8%



12.2%

Distribution of CRP (48/49 cases)

CRP						
—	1	2	3	4	5	6~
3 (6.3%)	6 (12.5%)	17 (35.4%)	8 (16.7%)	4 (8.3%)	2 (4.2%)	8 (16.7%)

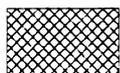
Fig. 2 Distribution of WBC, body temperature and CRP
 —Group II : Infectious abortion and endometritis
 following abortion and induced abortion
 (55 cases)—

Distribution of WBC and body temperature

20,001~ (1.8%)					1
~20,000 15,001 (18.2%)	1		1	5	3
~15,000 12,001 (25.5%)				6	8
~12,000 10,001 (16.4%)		1	3	3	2
~10,000 8,001 (27.3%)	2	7	3	3	
~8,000 (10.9%)	1	3	1		1
WBC (cells/mm ³)	~36.9	37.0~37.4	37.5~37.9	38.0~38.4	38.5~
Body temperature(°C)	(7.3%)	(20.0%)	(14.5%)	(30.9%)	(27.3%)



83.6%



50.9%

Distribution of CRP (49/55 cases)

CRP						
—	1	2	3	4	5	6~
2 (4.1%)	8 (16.3%)	8 (16.3%)	16 (32.6%)	5 (10.2%)	5 (10.2%)	5 (10.2%)

体温と白血球数の間に明瞭な相関が認められ (SPEARMAN : P<0.01), 感染症の基準を体温 37.0°C 以上, 白血球数 8,001 以上とすると, 49 例中, 44 例 (89.8%) がこの基準を満足した。CRP (-) の 3 例は, すべて, 体温 37.0°C 未満, 白血球数はそれぞれ 9,600, 9,500, 6,800 で, 上記基準に従えば非感染症として脱落例となり, 体温と白血球数で I 群の疾患は規定できると考えられた。

(2) II 群 (Fig. 2)

体温と白血球数の間に相関が認められた (P<0.01)。本疾患は 55 例中 34 例 (61.8%) が白血球数 10,001 以上の症例であり, 白血球数が多いのが特徴であった。体温 38.0°C 以上の症例は 58.2%, また白血球数 10,001 以上, 体温 38.0°C 以上の条件を満たす症例は 50.9% にみられた。体温 37.0°C 以上, 白血球数 8,001 以上の症例は 46 例 (83.6%) であった。術後日

数との関係を調べてみると, 術後 8 日以上経過した症例では, 殆どの症例で, 白血球数 10,000 以下, 体温 37.5°C 以下の所見を呈し, 術後 4 日以内の症例では, 約 80% の症例が白血球数 10,000 以上, 体温 38°C 以上であり, 術後日数が症状の軽重を左右しているように思われた。CRP については, 3 (+) 以上の症例が約 65% にみられた。詳しくみると, 流産後の子宮内感染および感染流産の症例では 3 (+) 以上が多く, また, 中絶後の子宮内感染では, 中絶 4 日後で 2 (+)~4 (+), 中絶 8 日以上経過した症例では (+) が多かった。CRP (-) の 2 例は, 中絶 4 日後の体温 37.6°C, 白血球数 8,600 およびラミナリアによる頸管拡張後のメトロ挿入例でその当日の体温 39.8°C, 白血球数 16,300 の症例であった。以上, II 群の疾患は, 術後日数との関係にやや問題は残るものの, 体温と白血球数で規定できると考えられた。

Fig. 3 Distribution of WBC, body temperature and CRP
 -Group III : Puerperal endometritis (59 cases)-

Distribution of WBC and body temperature

20,001~ (5.1%)		1	1	1	1	1
~20,000 (20.3%) 15,001		1	5	3	2	1
~15,000 (23.7%) 12,001	1	1	1	7	2	2
~12,000 (15.3%) 10,001	1	3	1	2	1	1
~10,000 (18.6%) 8,001		1	4	2	2	2
~ 8,000 (16.9%)		2	4	2	1	1
WBC (cells/mm ³)	~36.9	37.0~37.4	37.5~37.9	38.0~38.4	38.5~38.9	~39.0
Body temperature(°C)	(3.4%)	(15.3%)	(27.1%)	(27.1%)	(15.3%)	(11.9%)



Distribution of CRP (51/55 cases)

CRP						
-	1	2	3	4	5	6~
0	6 (11.8%)	11 (21.6%)	14 (27.5%)	6 (11.8%)	6 (11.8%)	8 (15.7%)

(3) III群 (Fig.3)

体温と白血球数の間に相関は認められなかった。体温 38.0°C 以上の症例は 59 例中 32 例 (54.2%)、白血球数 12,001 以上の症例は 29 例 (49.1%) にみられたが、体温 38.0°C 未満、白血球数 10,000 以下の症例は 11 例と少なく、体温あるいは白血球数いずれかに重い所見を認めた症例が多かった。産褥後の日数との関係を調べてみると、産褥 9 日以内では、84.0% の症例が体温 38.0°C 以上、白血球数 12,001 以上であり、産褥 17 日以後では、7 例中 4 例が体温 38.0°C 以下で、白血球数も 10,000 以下の軽度な症例であった。CRP は全例陽性であり、CRP を感染の指標とするには問題であると考えられた。また、分娩後の日数により所見が著しく異なること、また、体温と白血球数の間に大きな乖離が認められることにより、III群の疾患を他群の疾患と同様の基準で規定することは困難であると思われた。

(4) IV群 (Fig.4)

体温と白血球数の間に相関が認められた (P<0.01)。

体温 38.0°C 以上の症例は 39 例中 22 例 (56.4%) と、体温の高い症例が比較的多かったが、37.0~37.4°C の症例も 11 例 (28.2%) にみられた。白血球数についてみると、12,001 以上の症例は 18 例 (46.2%) にみられ、また、10,000 以下の症例も 14 例 (35.9%) と多く、重症例と軽症例が混在していた。体温 37.0°C 以上、白血球数 8,001 以上の症例は 31 例 (79.5%) であった。投与開始日までの術後日数を調べてみると、術後 11 日以後の症例が 9 例あり、殆どの症例は白血球数 10,000 以下、体温 37.5°C 未満であった。一方、術後 5 日以内に投与が開始された症例では、体温 38.0°C 以上、白血球数 12,001 以上の症例が多く、体温および白血球数には術後日数による影響がみられたが、その程度は小さいと思われた。CRP については、一般に帝切術後 10 日の非感染症例でも、CRP (+) 以上の症例が多く認められることにより、IV群の疾患の感染指標として画一的に CRP を用いることは困難であり、術後日数との関連において個々の症例について検討されるべきであ

Fig. 4 Distribution of WBC and body temperature
 -Group IV: Endometritis following cesarean section
 (39 cases)-

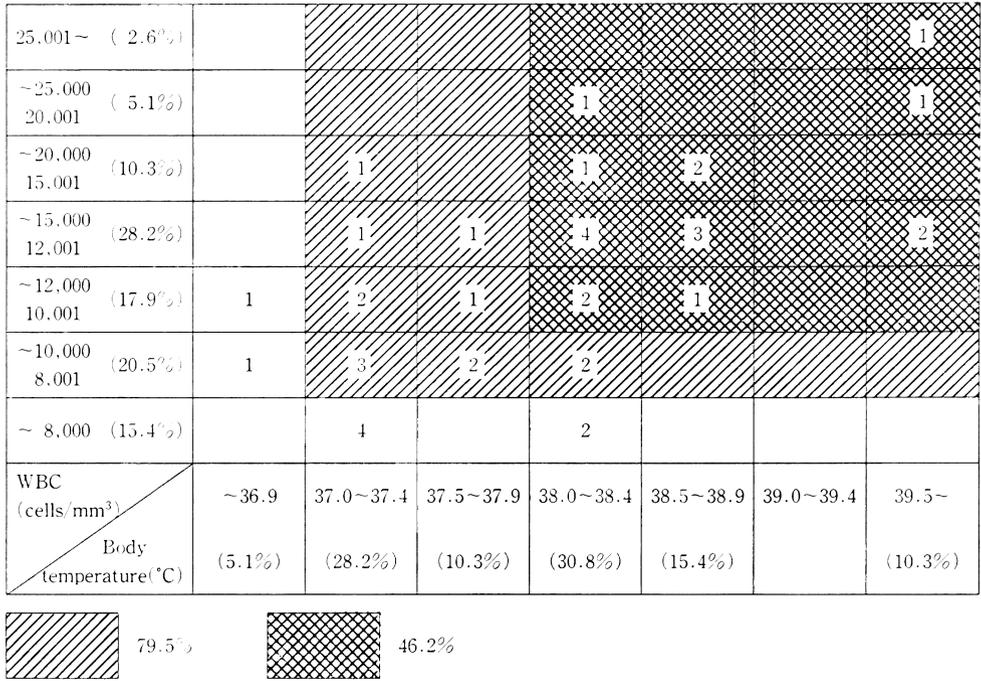


Fig. 5 Distribution of WBC and body temperature
 -Adnexitis (151 cases)-

10,501~			96 (63.6%)
8,001~10,500	4 (2.6%)	20 (13.2%)	
~ 8,000	18 (11.9%)	13 (8.6%)	
WBC (cells/mm ³)	~36.9	37.0~37.9	38.0~
Body temperature(°C)			

ると考えられた。

以上の成績より、産褥子宮内感染(Ⅲ群)を除けば、他群の疾患については、統一基準により診断することが可能と考えられた。

2) 子宮付属器炎(卵管炎, 卵管留膿腫, 卵巢膿瘍)
 (Fig. 5)

SWEET らは急性卵管炎の診断基準として、体温および白血球数を含む6項目よりなる観察項目を設け、このうちの4項目が一定の基準を満足することをその診断基準としている。本診断基準に従い、子宮付属器炎151例の体温、白血球数の分布を解析した。

SWEET らの診断基準を満たす体温 38.0°C 以上あるいは白血球数 10,500 以上の症例は 96 例 (63.6%) であった。体温 37.0°C 未満、白血球数 8,000 以下の症例は 18 例にみられたが、このうち 10 例では CRP が検査されており、8 例が CRP (-)~(+) であった。急性期が経過し、下腹部痛のみ残った症例であったと思われる。体温 37.0~37.9°C、白血球数 8,001~10,500 の 20 症例については、12 例で CRP が検査されており、11 例 (91.7%) が CRP (+) 以上であった。この範疇の症例は、我々が参加した臨床研究でも、対象疾患として認定されてきた症例である。体温 37.0~37.9°C、白血球数

8,000 以下の 13 例および体温 37.0°C 未満、白血球数 8,001~10,500 の 4 例における CRP 陽性率はそれぞれ 62.5% および 33.3% であった。

SWEET らの診断基準では、自覚症状のみ 4 項目の症状所見が認められれば付随器炎と認定され得るが、感染症とみなすためには、客観的な指標として白血球数、体温による規定が必要と考えられる。

3) バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍 (Table 2)

バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍 94 例につき、投与開始前の各自覚症状および検査項目のケースカードへの記載状況ならびに異常所見の出現率を検討した。

腫脹、体温および白血球数の記載状況は良好であったが、体温および白血球数の異常所見出現率は、それぞれ 41.9% および 55.7% と低率であった。腫脹は 86 例中全例に認められ、主治医が腫脹の有無を指標として、本疾患の診断を下していることがうかがえた。疼痛は 72

例 (記載率 76.6%) 中 65 例 (90.3%) に、また、発赤は 24 例 (記載率 25.5%) 中 22 例 (91.7%) に認められた。発赤の記載率が低いのは、主治医が、腫脹とともに当然具有すべき症候と考えたため記載しなかったものと考えられる。細菌検査は、63 例について記載されており、60 例 (95.2%) より細菌が検出されていた。

腫脹と他の所見との関係をみると、腫脹があり、体温 37.0°C 未満、白血球数 8,000 以下の症例は 30 例に認められ、このうち疼痛の記載がないもの 10 例、疼痛のないもの 3 例、疼痛を伴うもの 17 例で、30 例中 13 例 (43.3%) は無痛性の腫脹であった可能性が考えられる。細菌検査は上記 30 例中 21 例で検討がなされ、19 例で細菌が検出されていた。また、CRP については 14 例で検討され、CRP (+) 以上の症例は 3 例であった。

次に、疼痛と他の所見との関係を検討した。疼痛の記載があった症例 72 例中、疼痛を伴うものは 63 例で、このうち、体温 37.0°C 以上は 31 例、また白血球数

Table 2 Frequency of symptom described in the case card
—Bartholinitis and Bartholin's abscess (94 cases) —

Symptom	No. of cases described	Frequency (%)	No. of abnormal cases	Abnormal ratio (%)
Redness	24	25.5	22	91.7
Swelling	86	91.5	86	100
Pain	72	76.6	65	90.3
Body temperature	93	98.9	39	41.9
WBC	88	93.6	49	55.7
CRP	63	67.0	41	65.1
Bacterial culture	63	67.0	60	95.2

Abnormal: Body temperature $\geq 37.0^\circ\text{C}$, WBC $> 8,000$, CRP $\geq (+1)$.

Table 3 Criteria for diagnosis

Group A

Intrauterine infection: Patients with abdominal pain and local tenderness on uterine body, accompanied by (i) fever ($\geq 37.0^\circ\text{C}$) and leukocytosis ($\geq 8,000$) or (ii) leukocytosis ($\geq 10,000$) or (iii) fever ($\geq 38.0^\circ\text{C}$)

Intrauterine infection includes puerperal fever, puerperal intrauterine infection, infectious abortion and endometritis.

As for puerperal intrauterine infection, diagnosis of each case must be judged individually.

Adnexitis: Patients with abdominal pain and local tenderness on adnexa, accompanied by (i) fever ($\geq 37.0^\circ\text{C}$) and leukocytosis ($\geq 8,000$) or (ii) leukocytosis ($\geq 10,000$) or (iii) fever ($\geq 38.0^\circ\text{C}$)

Adnexitis mainly includes salpingitis, pyosalpinx, oophoritis and pyoovarium.

Group B

Bartholinitis: Patients with redness, swelling and pain.

Bartholin's abscess: Patients with redness, swelling, pain and pus.

8,001 以上は 37 例に認められた。前述したように、疼痛があっても(有痛性腫脹)、体温、白血球数が正常のものが 17 例 (27.0%) に認められ、自覚症状と体温および白血球数との間に乖離がみられた。

発赤と他の所見の関係では、発赤の記載があった症例 24 例中 22 例に発赤がみられ、このうち白血球数 8,001 以上は 16 例 (72.7%)、体温 37.0°C 以上は 9 例 (40.9%)、体温 37.0°C 未満、白血球数 8,000 以下は 5 例 (22.7%) で、発赤がみられた症例では、約 80% に体温あるいは白血球数に異常が認められた。

本疾患については、囊腫との鑑別に問題があるが、以上の成績より、発赤がみられ、有痛性の腫脹であれば、囊腫との鑑別は可能であると判断した。

なお、バルトリン腺膿瘍に関しては、膿汁の存在が確認される症例であることとした。本疾患では、細菌検査も比較的容易であることより、細菌検査の実施が望まれる。

以上の検討をもとに、臨床の場で通常行なわれる診断も勘案し、上記 4 疾患の診断基準を Table 3 のように定めた。

II. 薬効判定基準について

子宮内感染および子宮付属器炎とバルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍では、その感染形態が著しく異なるため、前述の診断基準に基づき、前者をA群、後者をB群に区別してそれぞれにつき以下の薬効判定基準を作成した。

1) A 群

(1) 投与期間と観察・検査時期

投与期間は 7 日間連続投与を原則とする。治療のため

投与が不要と判断される場合でも最低 3 日間は投与する。

観察・検査時期は投与開始日、投与 3 日後および 7 日後とする。

(2) 評価項目と点数化

評価項目とその点数(括弧内)を以下のように定める。

体温: <37.0°C (0), 37.0~<37.5°C (2), 37.5~<38.0°C (4), 38.0°C~ (6)

白血球数: <8,000 (0), 8,000~<10,000 (1), 10,000~<12,000 (2), 12,000~ (3)

下腹部痛: なし(0), 時々痛む(1), 常に痛む(2)

内診による圧痛: なし(0), 軽度(1), 中等度(2), 強度(3)

CRP: -(0), ±~2+(1), 3+~4+(2), 5+~(3)

(3) 重症度分類

投与開始日の評価項目の総合点数(各評価項目の点数の合計)により、軽症(4~6 点)、中等症(7~9 点)、重症(10~)の 3 段階に分類する。

(4) 臨床効果判定

まず、Fig.6 に従い、投与 3 日後および 7 日後の改善度を、それぞれ、投与開始日との総合点数の比較により、著明改善、改善、やや改善、不変の 4 段階で判定する。

次に、Fig.7 に従い、投与 3 日後および 7 日後の改善度から、臨床効果を著効、有効、無効の 3 段階で判定する。

Fig. 6 The criteria for improvement rate

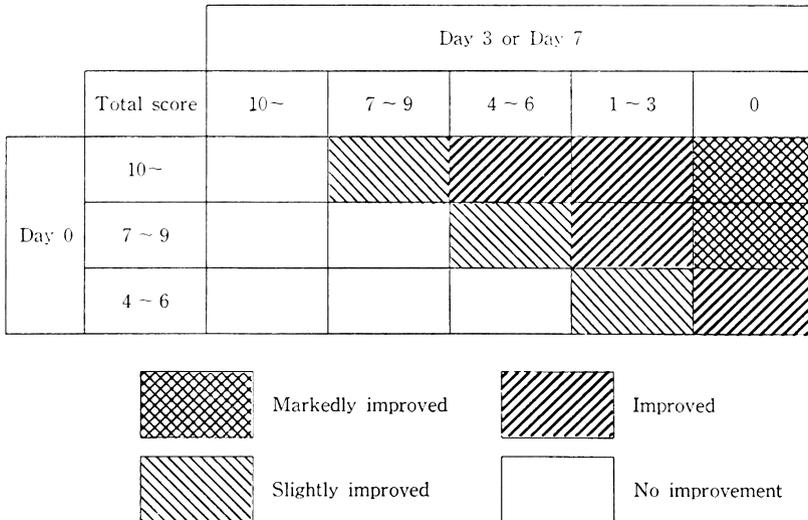
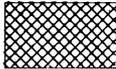
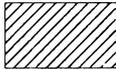
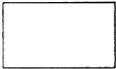


Fig. 7 The criteria for clinical efficacy

		Day 7			
Improvement rate		Markedly improved	Improved	Slightly improved	No improvement
Day 3	Markedly improved				
	Improved				
	Slightly improved				
	No improvement				
		 Excellent	 Good	 Poor	

2) B 群

(1) 投与期間と観察・検査時期

A群に同じ。

(2) 評価項目と点数化

評価項目とその点数(括弧内)を以下のように定める。

疼痛：なし(0)，あり(1)

大きさ：<1cm(0)，1~<2cm(1)，2~<3cm(2)，3cm~(3)

膿汁(バルトリン腺膿瘍のみ)：なし(0)，あり(1)

(3) 臨床効果

以下の基準により著効，有効，無効の3段階で判定する。

著効：投与3日後の評価項目の総合点数が，投与開始日に比べ2点以上改善され，7日後の自覚症状が完全に消失した症例。

有効：投与3日後の評価項目の総合点数が投与開始日に比べ1点改善され，7日後に自覚症状が完全に消失した症例。

無効：投与3日後に自覚症状の改善が全くみられないか，あるいは7日後に自覚症状が完全に消失しない症例。ただし，著効と判定した症例で穿刺，切

開したものは有効とする。

III. まとめ

本診断基準および薬効判定基準を作成するに至った経緯については既に述べたが，従来使用されてきた高瀬による判定基準を具体的，かつ，客観的なものに改訂し，二重盲検比較試験にも即応できるような基準とすることを目的として本試案が作成された。

本試案の検討にあたっては，診断基準の指標とする自他覚所見，あるいは，それら所見間での重みづけなどの論議に多くの時間が費やされた。

A群については，内診による圧痛の有無が診断の必須条件であり，発熱に重みづけをすることが，本群の薬効評価の特徴となった。また，B群の薬効評価においては，腫脹の大きさの推移に重点が置かれた。

さらに，従来は投与3日後の症状の改善に重きを置いた薬効評価を行っていたが，本試案においては，定められた各項目について投与開始日，投与3日後および7日後の観察・検査を必須とし，経日的な推移により評価することを明確化した。

なお，産褥子宮内感染については，比較的多い疾患であり，早急に本疾患の診断基準および薬効判定基準の再検討が必要とされ，現在作業が進行中である。

PROPOSED CRITERIA FOR DIAGNOSIS AND EVALUATION OF
ANTIMICROBIAL AGENT IN OBSTETRICAL AND
GYNECOLOGICAL INFECTIONS

KEIU NINOMIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Municipal Hospital

ZENJIRO TAKASE

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

SEIJI MATSUDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital

NANKUN CHOH

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

TETSUYA SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

KATSUMI NODA

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

HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Criteria for diagnosis and evaluation of antimicrobial agent in internal (group A) and external (group B) genital infections are proposed.

These criteria are applied to intrauterine infection and adnexitis in A group, and to Bartholinitis and Bartholin's abscess in B group.

Some symptoms and laboratory findings are selected for the diagnosis of above mentioned infections. Selection was based on the analysis of the result of previous clinical trials in this field. Minimum conditions for these items are established for the diagnosis criteria.

The items which are selected for drug evaluation by this criteria are graded and scored and the score of each item are summed up on Day 0, 3 and 7 of administration. The clinical effectiveness is evaluated by the comparison of clinical improvement between Day 3 and Day 7 judged by the total score on each day.