

産婦人科における Cefdinir の臨床応用

松田静治・鈴木正明・王 欣輝

江東病院産婦人科*

新経口セファロスポリン剤 cefdinir (CFDN) の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討するため、本剤投与後の女性性器組織移行の検討および産婦人科領域における臨床応用を行い、以下の結果を得た。

CFDN 200mg 単回投与後の性器組織移行を単純子宮全摘術施行患者 7 例で検討した。投与 125～350 分後における肘静脈および子宮動脈の最高血清中濃度はそれぞれ 2.28, 2.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、性器組織内へは 0.23～2.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行が認められた。

臨床応用成績としては産褥子宮内感染、子宮内膜炎、卵管炎、バルトリン腺（膿瘍）炎、会陰部膿瘍および乳腺炎の計 14 例に使用し、乳腺炎 2 例がやや有効であることを除き、14 例中 12 例有効（有効率 85.7%）の成績を得た。分離菌の判明した 9 例に対する細菌学的効果は全例消失であった。

副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

key words : Cefdinir, 産婦人科感染症, 体内動態, 臨床試験

近年、注射用第 3 世代の抗菌力を有する経口用セフェム剤が数多く開発されている。しかし、これら経口用セフェム剤も *Staphylococcus aureus* に弱いなど注射用第 3 世代と同様の欠点を有している¹⁾。

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社研究所にて新しく開発された経口用セフェム剤であり、Fig.1 に示す構造式を有している。

本剤は各種 β -lactamase に対して安定であり、従来の経口用セフェム剤では抗菌力の弱かった *S. aureus* などのグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌に対してまで幅広い抗菌スペクトルを有する点が特徴とされている^{2,3)}。

ヒト血中濃度のピーク値は 100mg 単回投与で 1.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{2,4)} と他の新しい経口用セフェム剤 cefixime (CFIX)⁵⁾, cefteram pivoxil (CFTM-PI)⁶⁾, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)⁷⁾, cefotiam hexetil (CTM-HE)⁸⁾ とほぼ同等であり、本剤の幅広い抗菌力より他の経口セフェム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 CFDN の臨床的有用性を検討する目的で、女性性器組織移行の検討を行うほか、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。

I. 女性性器組織移行

CFDN の性器組織内移行を検討する目的で本剤投与の同意を得た単純子宮全摘術施行患者 7 例に本剤 200mg (100mg カプセルを使用) を術前に経口投与し摘出した性器組織（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸管、子宮腔部、

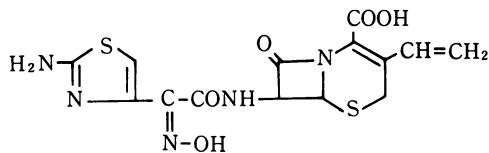


Fig. 1. Structural formula of CFDN.

卵巣、卵管) の 1 部を採取すると同時に肘静脈、子宮動脈血清も併せて採取し、濃度を測定した。検体は採取後直ちに -20°C で凍結し、藤沢薬品研究所にて *Providencia stuartii* ATCC 43664 を検定菌とするディスク法にて濃度測定を行った。

成績は Table 1, Fig. 2, 3 に示すとおりである。

本剤投与後検体採取までの時間は 2 時間 5 分から 5 時間 50 分であった。

血清中濃度のピーク値は 2 時間 5～24 分にみられ、肘静脈、子宮動脈でそれぞれ 2.28, 2.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、いずれの時間においても肘静脈と子宮動脈はほぼ同じ濃度を示していた。性器組織中には 0.23～2.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度を示し、いずれの組織においても 2 時間 15 分後でピークを示し以後減少し、5 時間 50 分後においても 0.27～0.46 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度を認めた。肘静脈血清中濃度に対する比率はいずれの時間においても約 30% の移行率で、内膜、筋層、頸管、腔の順に移行率は高くなる傾向を示した。

*〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Table 1. Serum and tissue concentration of CFDN after oral dose of 200mg

No.	Time after administration	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g) [ratio:tissue/vein]						Average of ratio
		vein	uterine artery	endo-metrium	myo-metrium	cervix	portio	ovarium	oviduct	
1	2 h 05 min	2.20	2.40	0.23 [10.5]	0.86 [39.1]	0.33 [15.0]	0.84 [38.2]	0.70 [31.8]	0.73 [33.2]	28.0
2	2 h 15 min	NT	NT	1.78	0.99	2.02	1.26	0.64	0.91	
3	2 h 24 min	2.28	2.24	0.41 [18.0]	0.40 [17.5]	0.62 [27.2]	0.67 [29.4]	NT	0.49 [21.5]	22.8
4	3 h 30 min	1.88	1.88	0.72 [38.3]	0.50 [26.6]	0.65 [34.6]	0.64 [34.0]	0.56 [29.8]	0.62 [33.0]	32.7
5	4 h 00 min	1.64	1.76	0.47 [28.7]	0.42 [25.6]	0.58 [35.4]	0.68 [41.5]	0.52 [31.7]	0.53 [32.3]	32.5
6	4 h 30 min	1.41	1.98	0.37 [26.2]	0.56 [39.7]	0.55 [39.0]	0.68 [48.2]	0.31 [22.0]	0.61 [43.3]	36.3
7	5 h 50 min	0.86	0.81	0.30 [34.9]	0.27 [31.4]	0.45 [52.3]	0.46 [53.5]	NT	0.29 [33.7]	41.2
Average of ratio				26.1	30.0	33.9	40.8	28.8	32.8	32.0

NT: not tested

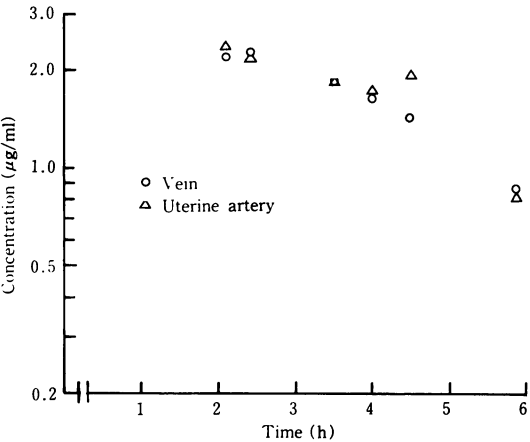


Fig. 2. Concentration of CFDN in serum (oral administration of 200 mg).

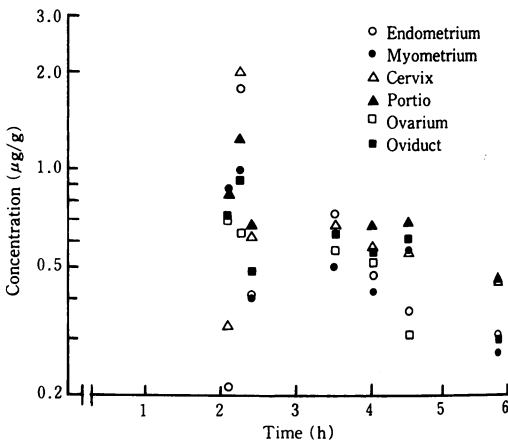


Fig. 3. Concentration of CFDN in tissue (oral administration of 200 mg).

II. 臨床成績

産婦人科領域の臨床応用として1987年3月から1987年10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14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CFDN 100mg (力価) カプセルを使用し、1回1カプセル1日3回、5～14日間食後経口投与した。成績の一覧はTable 2に示すとおりである。

産褥子宮内感染2例、子宮内膜炎2例、卵管炎1例、バルトリン腺炎(膿瘍)4例、会陰部膿瘍1例、乳腺炎4例の計14例に使用した。

1. 性器感染症

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、白血球数、CRPの改善、正常化を認め、症例1では投与前 *Peptostreptococcus asaccharolyticus* が分離され、本剤投与後消失した。

子宮内膜炎の2例（症例3, 4）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では子宮内容物より *Escherichia coli* 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とした。症例4では投与前常在菌のみしか分離されず細菌学的効果は不明であった。

卵管炎の1例（症例5）は投与前下腹部痛、子宮体部圧痛、白血球数、ESR、CRPに異常を認めたが、本剤6日間投与により、すべて消失あるいは正常化しており有効と判定した。また、細菌学的には *Staphylococcus epidermidis* が検出され、陰性化しており、消失と判定した。

バルトリン腺炎の1例（症例6）およびバルトリン腺膿瘍の3例（症例7, 8, 9）は、いずれも自他覚所見に改善を認めすべて有効であった。細菌学的には症例6, 8より *Haemophilus influenzae* が、症例7より coagulase negative *Staphylococcus* が、症例9より β -*Streptococcus* が膿汁より検出され、すべて本剤投与により消失した。

以上性器感染症9例に対して本剤1日300mg投与ですべて有効であり、優れた臨床効果を示した。また、細菌学的にも6菌種7株が検出され、すべて消失し、有効であった。

2. 乳腺炎ほか

会陰部膿瘍の1例（症例10）は会陰部痛の消失、CRPの改善が認められ有効であった。細菌学的にも投与前会陰部膿瘍より検出された *S.aureus* は陰性化しており、有効であった。

乳腺炎（症例11, 12, 13, 14）の4例の内、2例（症例11, 12）は乳房痛およびCRPの改善、消失が認められ有効であったが、症例13, 14の2例は自他覚所見の改善を認めたが、投与終了後も消失しておらず、いずれの症例もやや有効と判定した。細菌学的には症例11より *S.aureus* が検出され、本剤投与により消失した。

3. 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると、性器感染症9例、会陰部膿瘍1例、乳腺炎4例の計14例に対し、有効12例、やや有効2例で有効率85.7%であった。起炎菌は9例で検出さ

れすべて陰性化しており、陰性化率は100%であった。

4. 副作用

本剤経口投与による胃腸症状などの副作用は全例に認められなかった。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。Table 3に臨床検査値の一覧を示した。

III. 考 察

近年、経口用セフェム剤の開発にはめざましいものがあり、CFIX⁵⁾、CFTM-PI⁶⁾、CPDX-PR⁷⁾、CTM-HE⁸⁾、cefuroxime axetil (CXM-AX)⁹⁾、7432-S¹⁰⁾など数多くのものが開発されている。しかし、これらの経口用セフェム剤は第3世代注射用セフェム剤と同様の抗菌力を有するものが多く、*S.aureus* などに対する抗菌力が弱いなどの欠点を有している¹⁾。

今回、非エステル型の経口用セフェム剤として登場したCFDNは各種 β -lactamaseに安定であり、グラム陰性菌、嫌気性菌に対する強い抗菌力に加え、従来の経口用セフェム剤では抗菌力の及ばなかった *S.aureus* などのグラム陽性菌に対しても抗菌力を有し、幅広い抗菌スペクトルを有する点が特徴とされている^{2,3)}。

第36回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム²⁾によると産婦人科感染症例よりの分離頻度の高い *S.aureus*、*S.epidermidis*、*Enterococcus faecalis*、*E.coli*、*Klebsiella pneumoniae* に対するMICのピークはそれぞれ0.39（メチシリン感受性株）、 ≤ 0.05 、12.5、0.2、0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、*E.faecalis*においてAMPCに劣るのを除けばCFIX、CCL、AMPCに比べMICは低く、また、*Neisseria gonorrhoeae*、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有することが指摘されている。

従って産婦人科領域感染症起炎菌に対し、本剤の抗菌力は強力であると言える。

血中濃度を空腹時投与でみると50, 100, 200mg 1回投与のピーク値はそれぞれ0.63, 1.10, 1.59 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており、他の経口用セフェム剤とほぼ同じレベルの血中濃度が得られることが報告されている。

性器組織への移行を、我々が検討した7例でみると、200mg 1回投与において0.23~2.02 $\mu\text{g/g}$ の濃度で、静脈血の約30%が移行することが認められ、本剤の産婦人科感染症起炎菌に対する抗菌力よりほとんどの菌に対して有効であることが示唆された。

次にCFDNの臨床応用成績であるが、我々は性器感染症9例、会陰部膿瘍1例、乳腺炎4例の計14例で検討を試みた。

本剤1日300mg、5~14日間投与した結果、有効12例、やや有効2例で有効率85.7%と優れた臨床成績が得られ

Table 2-1. Clinical results of CFDN

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms before → after	Dose			Note (clinical response)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
				daily (mg)	days	total (g)				
1	35	puerperal intrauterine infection	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> → (—)	300	7	2.1	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 8,600 → 4,500 CRP 2+ → —	eradicated	good	—
2	32	puerperal intrauterine infection	(—)	300	5	1.5	fever ↓, tenderness of uterus ↓ WBC 10,000 → 7,900 CRP 2+ → —	unknown	good	—
3	40	endometritis	<i>Escherichia coli</i> → (—)	300	5	1.5	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 11,600 → 8,800 CRP + → —	eradicated	good	—
4	45	endometritis	normal flora → (—)	300	7	2.1	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 8,700 → 6,400 CRP + → —	unknown	good	—
5	31	salpingitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i> → (—)	300	6	1.8	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC 11,200 → 8,200 CRP 4+ → —	eradicated	good	—
6	39	bartholinitis	<i>Haemophilus influenzae</i> → (—)	300	5	1.5	swelling ↓, tenderness ↓ WBC 11,800 → 6,300 CRP + → —	eradicated	good	—
7	39	bartholin's abscess	coagulase negative <i>Staphylococcus</i> → (—)	300	9	2.7	swelling ↓, tenderness ↓ with incision WBC 11,100 → 7,300 CRP + → —	eradicated	good	—

Table 2-2. Clinical results of CFDN

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms before → after	Dose			Note (clinical response)	Bacterio-logical effect	Clinical effect	Side effects
				daily (mg)	days	total (g)				
8	49	bartholin's abscess	<i>Haemophilus influenzae</i> → (—)	300	5	1.5	swelling ↘, tenderness ↘ with incision WBC 7,400 → 4,900	eradicated	good	—
9	50	bartholin's abscess	<i>β-Streptococcus</i> → (—)	300	6	1.8	swelling ↘, tenderness ↘ with incision	eradicated	good	—
10	25	vulvar abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> → (—)	300	5	1.5	pain of vulvar ↘ CRP 2+ → —	eradicated	good	—
11	34	mastitis	<i>Staphylococcus aureus</i> → (—)	300	5	1.5	mammary pain ↘ WBC 7,200 → 4,900 CRP 4+ → —	eradicated	good	—
12	27	mastitis	ND	300	8	2.4	mammary pain ↘ WBC 9,100 → 4,500 CRP + → —	unknown	good	—
13	25	mastitis	ND	300	5	1.5	mammary pain → WBC 8,200 → 6,800	unknown	fair	—
14	33	mastitis	ND → (—)	300	14	4.2	mammary pain → WBC 10,500 → 7,500 CRP 3+ → —	unknown	fair	—

ND : not done

Table 3. Laboratory examination data

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plts ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (BLU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	389	11.8	37.8	8,600	18.1					
	A	361	11.3	35.1	4,500	24.4	24	11	1.6		
2	B	446	12.5	38.9	10,000	30.4	16	13	2.6	11.4	0.8
	A	415	12.1	39.6	7,900	29.8	18	15	2.3	10.5	0.9
3	B	425	12.1	38.0	11,600	29.2					
	A	421	12.5	37.8	8,800	37.4					
4	B	467	13.6	42.4	8,700	20.5					
	A	479	13.7	43.5	6,400	22.2	30	30	1.6	18.2	1.2
5	B	445	13.5	42.6	11,200	24.1					
	A	466	14.9	46.0	8,200	25.1	13	8	1.3	9.9	0.7
6	B	435	12.9	39.6	11,800	20.0					
	A	410	11.8	38.6	6,300	21.0					
7	B	405	12.8	37.9	11,000	30.2					
	D	423	13.0	40.2	7,300	32.2					
8	B	397	12.2	36.8	7,400	12.7					
	A	397	12.3	36.8	4,900	14.9					
9	B	419	12.3	37.3	6,200	26.6					
	A	404	12.0	36.7	5,200	28.4	19	5	5.2		
10	B	385	11.2	35.0	6,600	31.6					
	A	451	12.9	40.6	5,300	37.8					
11	B	382	11.1	34.4	7,200	21.4					
	A	398	11.4	36.0	4,900	36.8					
12	B	480	13.5	42.5	9,100	20.1					
	A	448	12.6	39.4	4,500	21.8					
13	B	514	13.1	42.1	8,200	29.3					
	A	490	13.0	41.0	6,800	28.5					
14	B	413	11.0	34.8	10,500	22.5					
	A	394	10.8	33.5	7,500						

B: before treatment, D: during treatment, A: after treatment

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9例については、全て菌消失した。本剤に対するMICを測定し得たのは5株であり、その値(10⁶cfu/ml接種)は *S.aureus*, 0.05, coagulase negative *Staphylococcus*, 0.1, *P.asaccharolyticus*, 0.05, *E.coli*, 0.39, *H. influenzae*, 0.39といずれも低いMIC値を示した。

副作用および臨床検査値についても全例において、特に問題となるものは認められなかった。

以上の成績より CFDN は産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 岡田弘二, 松田静治編: 産婦人科領域感染症, III. 産婦人科感染症の診断, 治療 (藤原 篤, 占部 武)。34~48, 医薬ジャーナル社, 1988.
- 2) 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.
- 3) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H,

TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J Antibiotics 41: 1873~1887, 1988.

- 4) SHIMADA K, SOEJIMA R: FK482, a new orally active cephalosporin: Pharmacokinetics and tolerance in healthy volunteers. Abstract No655, 27th ICAAC, New York, 1987.
- 5) 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, 横浜, 1984.
- 6) 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.
- 7) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。CS-807, 盛岡, 1987.
- 8) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI。SCE-2174, 盛岡, 1987.
- 9) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI。SN407, 大阪, 1985.
- 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.

CLINICAL STUDIES OF CEFDINIR IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MASAOKI SUZUKI and KINKI OH

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

Cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, was evaluated for its transfer into female genitals and clinical usefulness in various obstetric and gynecological infections with the following results.

After a single oral administration of 200 mg, peak serum concentrations in the cubital vein and uterine artery were 2.28 and 2.40 $\mu\text{g/ml}$, respectively, while genital tissue concentrations were 0.23-2.02 $\mu\text{g/g}$.

CFDN was administered to 14 patients with puerperal intrauterine infection, endometritis, salpingitis, bartholitis(abscess), vulvar abscess and mastitis.

The overall clinical response in 14 patients was good in 12, with an efficacy rate of 85.7%.

The bacteriological response was good in all patients, and no side effects were observed.