

産婦人科領域における Cefdinir の基礎的、臨床的研究

張 南薫

昭和大学医学部産婦人科学教室*

張産婦人科医院

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しい経口用セフェム系抗生物質 cefdinir (CFDN) について産婦人科領域で、抗菌力、組織移行性と産婦人科領域感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用とを検討し以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株 9 菌種 230 株に対する CFDN の MIC のピーク値は、 10^6 cells/ml で、*Staphylococcus aureus* 0.2, *Staphylococcus epidermidis* 0.05, *Enterococcus faecalis* 0.78 (Eiken), *Escherichia coli* 0.2, *Klebsiella pneumoniae* 0.1, *Proteus mirabilis* 0.1, Indole-positive *Proteus* 12.5, *Peptostreptococcus* spp. 0.05, *Bacteroides* spp. $25\mu\text{g/ml}$ であり、cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD), amoxicillin (AMPC) と比較し、感受性が優れていた。

2. 組織移行性

本剤を経口投与後、肘静脈血、子宮動脈血中濃度および性器組織内濃度を 1.4~8.9 時間にわたり測定し、100mg 投与ではそれぞれ最高 1.31, $1.41\mu\text{g/ml}$, $0.49\sim 0.94\mu\text{g/g}$ が認められ、200mg 投与後では、それぞれ最高 2.07, $2.10\mu\text{g/ml}$, $0.93\sim 1.31\mu\text{g/g}$ が認められた。

3. 臨床成績

産婦人科感染症 37 例に対し、1 日 300mg 投与で有効率 89.2% の疾患別臨床効果、消失率 80% の分離菌別細菌学的効果を認め、副作用はなかった。

4. 以上の諸成績から産婦人科領域の感染症に対する CFDN の有用性が認められた。

Key words : Cefdinir, 抗菌力, 性器組織移行, 臨床検討, 産婦人科

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質である。

本剤の構造式は 7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニル基を、7 位にアミノチアゾリル基とヒドロキシミノ基を有する。

CFDN は広域の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す¹⁾。

本剤の吸収、排泄については、経口投与後の血漿中濃度は約 4 時間でピークに達し、その半減期は約 1.7 時間である。尿中には投与後 12 時間で約 30% が未変化体のまま排泄される。

また、連続投与による蓄積性は認められていない²⁾。

われわれは、本剤について、産婦人科領域で基礎的、臨床的研究を行い、以下の成績を得たので報告する。

I. 試験管内抗菌力

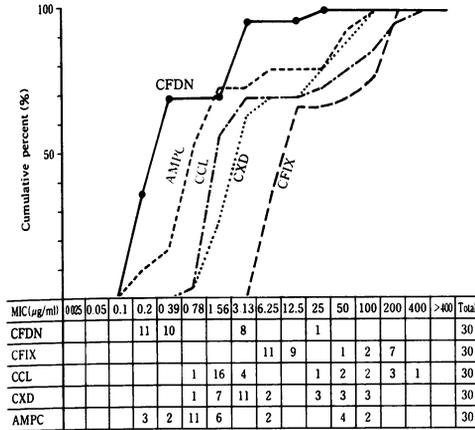
1. 方法

CFDN の試験管内抗菌力は、好気性菌は 1986 年から 1987 年に分離された産婦人科感染症由来の保存株 7 菌種 190 株について日本化学療法学会標準法³⁾により、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD), amoxicillin (AMPC) と比較した。嫌気性菌については同じく臨床分離保存株、2 菌種 40 株について、嫌気性菌 MIC 測定法³⁾に準じ、GAM 寒天培地を使用して MIC を測定し、前述の 4 薬剤と比較した。

2. 成績

Staphylococcus aureus 30 株に対する CFDN の MIC は Fig. 1 に示す如く本剤の MIC が最も優れ、 $0.2\sim 25\mu\text{g/ml}$ に分布したが 97% が $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった (Fig. 1)。

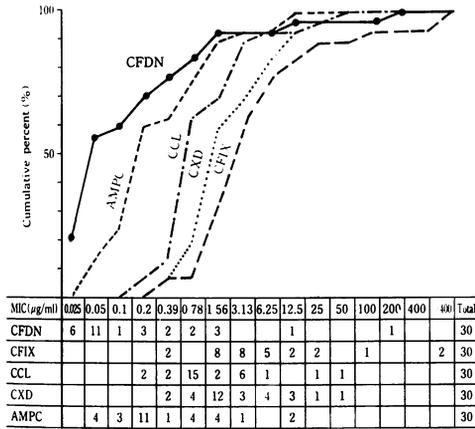
Staphylococcus aureus (10⁸ cfu/ml)



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Staphylococcus epidermidis (10⁸ cfu/ml)



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

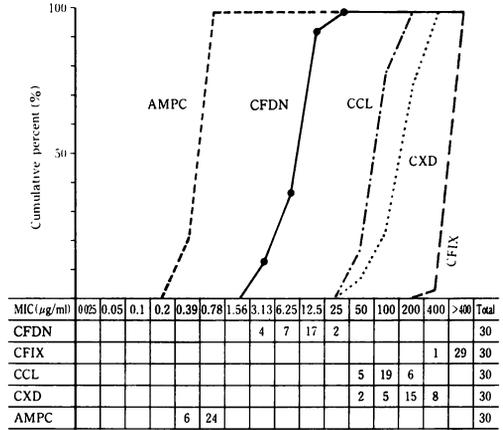
Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Staphylococcus epidermidis に対しては0.025μg/ml から200μg/ml (1株) まで広く分布するが83%は0.78 μg/ml以下のMICで、比較薬剤よりも優れた感受性を示した (Fig.2)。

Enterococcus faecalis については、培地によって差があり、Mueller-Hinton agar (Difco) ではFig.3に示す如く、CFDNは12.5μg/mlで93%の発育を阻止しているが、sensitivity test agar (栄研) ではFig.4の如く1.56 μg/mlで全株が発育を阻止されている。比較薬剤中ではAMPCが最も感受性が良く、次いでCFDNの順であった。

Escherichia coli に対して本剤の感受性は最も優れ、0.2μg/mlで90%の発育を阻止した (Fig.5)。

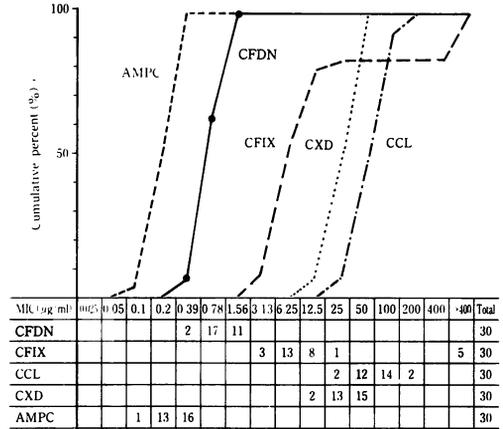
Enterococcus faecalis (10⁸ cfu/ml)
Mueller-Hinton agar (Difco)



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Enterococcus faecalis (10⁸ cfu/ml)
Sensitivity test agar (Eiken)



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates.

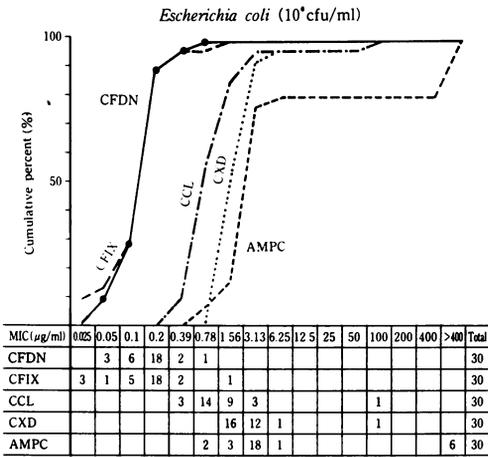
Klebsiella pneumoniae については0.2μg/mlで97%が発育を阻止され、感受性は良好であった。他剤との比較ではCFIXに次いだ (Fig.6)。

Proteus mirabilis に対する感受性も良好で、0.1μg/mlで全株の発育を阻止した (Fig.7)。

Indole-positive *Proteus* についてはFig.8に示す如く0.39~25μg/mlに広く分布した。他剤との比較ではCFIXに次いだ。

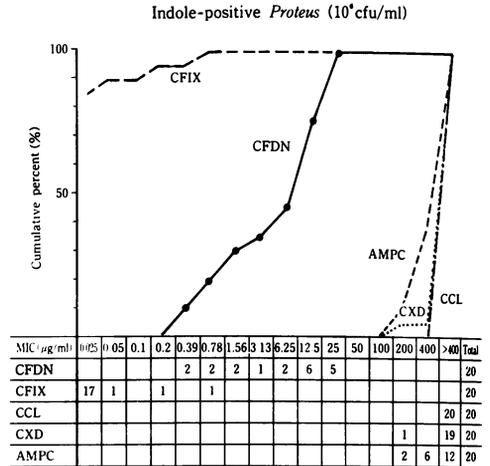
Peptostreptococcus spp.については感受性は良好で、0.78μg/mlで95%の発育が阻止された (Fig.9)。

Bacteroides spp.については、本剤のMICは3.13~25 μg/mlに分布し、比較薬剤中、最も感受性が良好であった (Fig.10)。



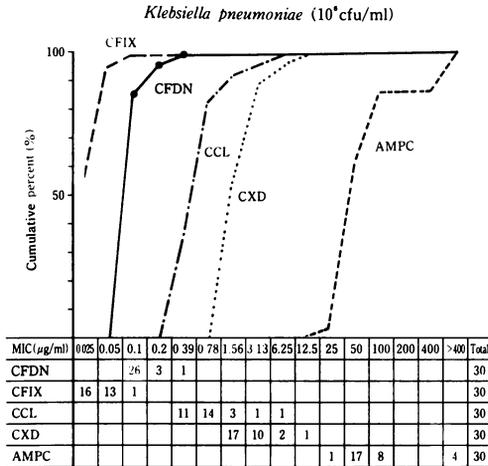
CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates.



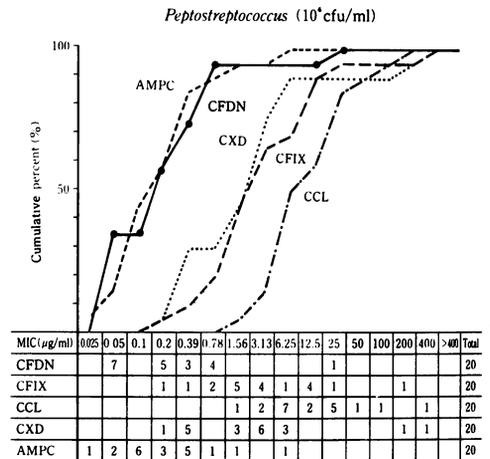
CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates.



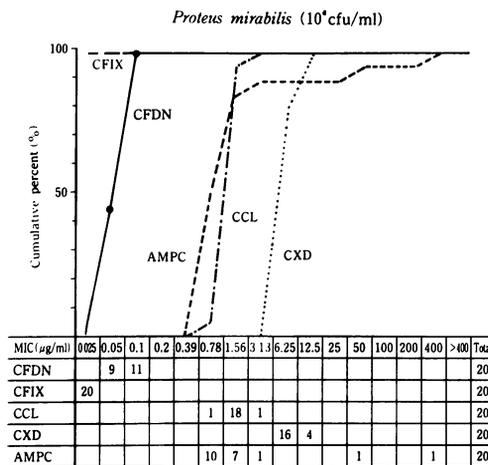
CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates.



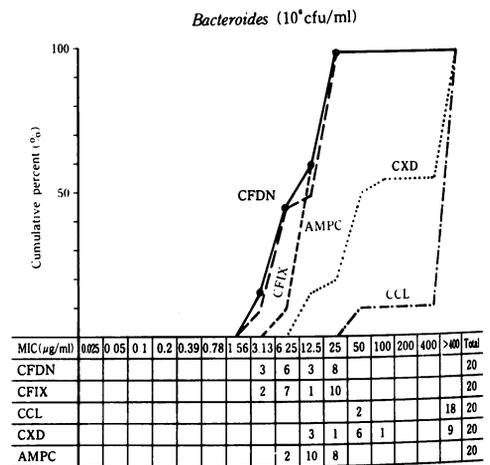
CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates.



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates.



CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine, AMPC: amoxicillin

Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Table 1. Plasma and tissue concentrations of CFDN after oral single dose of 100 mg

Case No.	Case		Time after administration (h)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
	age (yrs)	BW (kg)		vein	uterin artery	endo-metrium	myo-metrium	cervix	portio	ovarium	oviduct
1	53	53	2.38	1.20	1.24	0.41	0.32	0.44	0.38		
2	35	50	2.67	<0.03	<0.03	0.14	0.19	0.14	0.21	0.16	0.15
3	45	46	2.98	1.25	1.18	0.34	0.60	0.55	0.84	0.44	0.41
4	38	55	3.03	0.75	0.67	0.32	0.38	0.48	0.73	0.30	0.36
5	47	50	3.70	1.27	1.41	0.46	0.54	0.62	0.57	0.49	
6	46	54.5	4.13	0.46	0.45	0.30	0.38	0.49	0.56	0.36	0.39
7	46	52	4.30	1.31	1.25	0.71	0.51	0.73	0.94		0.69
8	40	43	4.78	0.41	0.43	0.14	0.25	0.18	0.21	0.19	0.15
9	48	59	4.83	0.55	0.61	0.19	0.27	0.19	0.30	0.26	0.22
10	40	55	4.93	0.67	0.73	0.25	0.24	0.32	0.36	0.22	0.30
11	52	39	6.25	0.69	0.71	0.22	0.43	0.31	0.42	0.38	0.39
12	48	69	6.48	0.31	0.33	0.14	0.17	0.15	0.24	0.13	0.15
13	34	55	6.83	0.89	0.78	0.25	0.23	0.30	0.46	0.33	0.38
14	46	53	6.87	0.31	0.27	0.09	0.14	0.26	0.18	0.19	0.09
15	57	57	6.88	0.56	0.56	0.22	0.27	0.22	0.24		
16	36	54	7.18	0.38	0.37	0.18	0.13	0.18	0.15	0.18	0.25
17	49	65	7.22	0.51	0.38	0.20	0.29	0.38	0.40	0.32	0.48
18	36	60	7.52	0.15	0.15	0.07	0.12	0.09	0.14	0.12	0.09

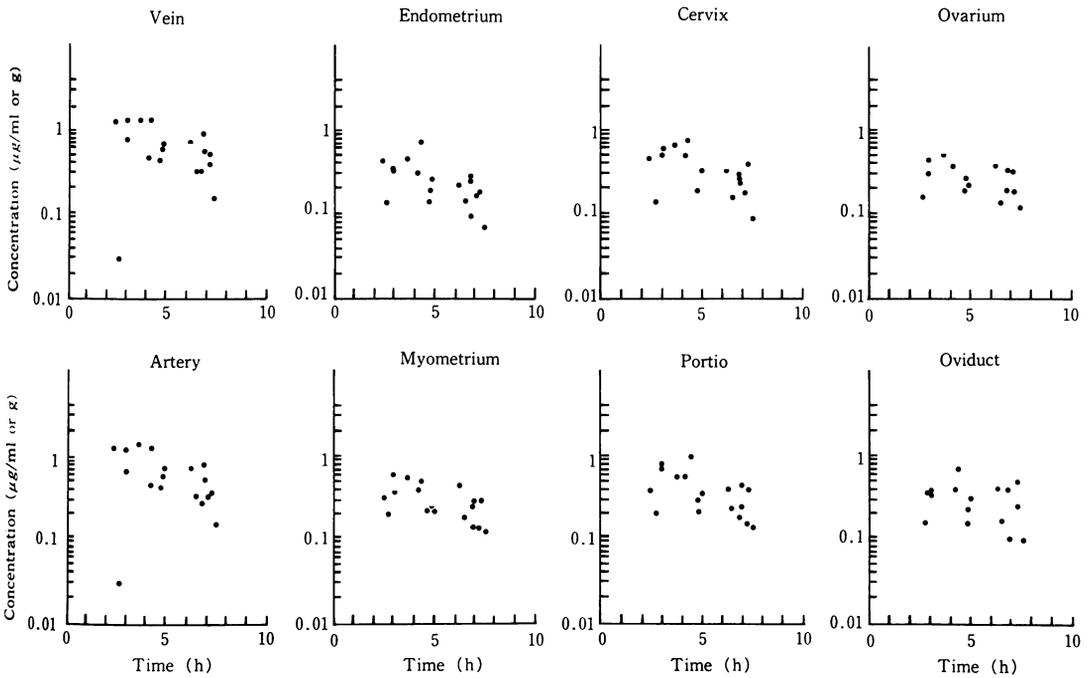


Fig. 11. Plasma and tissue concentrations of CFDN after oral single dose of 100 mg.

Table 2. Serum and tissue concentrations of CFDN after oral single dose of 200 mg

Case			Time after administration (h)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
No.	age (yrs)	BW (kg)		vein	uterin artery	endo-metrium	myo-metrium	cervix	portio	ovarium	oviduct
1	55	45	1.42	0.51	0.49	0.10	0.09	0.09	0.13		0.17
2	37	55	1.58	0.05	0.03	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09
3	32	52	2.05	0.42	0.47	0.18	0.27	0.28	0.30		0.27
4	32	45	2.25	0.60	0.54	0.32	0.39	0.49	0.39		
5	38	60	2.37	0.33	0.34	0.10	0.12	0.15	0.23	<0.09	0.24
6	43	53.5	2.38	1.26	0.67	0.30	0.39	0.37	0.58		
7	42	67	2.40	0.23	0.11	0.38	0.42	0.60	0.62		0.48
8	41	62.5	2.55	0.44	0.56	0.31	0.31	0.35	0.45		
9	61	55	2.63	0.06	0.46	0.14	0.21	0.21	0.34	0.13	0.29
10	37	54.5	2.67	0.75	1.44	0.69	0.89	0.85	1.14	0.81	0.53
11	46	68	3.05	0.58	0.46	0.28	0.24	0.35	0.33	0.31	0.19
12	43	57	3.20	1.41	1.28	0.37	0.35	0.49	0.68		
13	48	37	3.42	2.07	2.01	0.54	0.59	0.81	1.06		
14	49	59	3.58	1.41	0.70	0.58	0.55	0.62	0.75		
15	48	62	4.08	1.88	0.31	0.59	0.72	0.52	0.94		
16	39	59	4.28	0.49	0.51	0.16	0.16	0.20	0.27	0.19	
17	44	45	4.67	0.95	0.85	0.41	0.54	0.72	0.45	0.39	0.78
18	47	55.5	4.83	1.86	2.10	0.93	0.96	1.28	1.31	0.99	1.13
19	48	54	5.62	1.40	1.21	0.56	0.68	0.60	0.92	0.77	0.75
20	45	53	5.70	1.70	1.37	0.36	0.59	0.56	0.55		
21	45	45	5.75	1.21	0.94	0.36	0.29	0.49	0.49	0.54	0.43
22	44	58.5	6.17	1.76	1.49	0.45	0.44	0.76	1.01		0.73
23	51	48	6.32	1.25	1.23	0.30	0.36	0.45	0.53		0.47
24	48	45.5	6.58	1.70	1.51	0.33	0.49	0.63	0.80	0.55	0.71
25	45	57	6.83	1.03	1.19	0.17	0.34	0.52	0.53		0.48
26	45	53	7.67	0.76	0.92	0.24	0.32	0.35	0.38	0.26	0.31
27	40	60	8.42	0.65	0.73	0.19	0.17	0.34	0.66	0.63	0.41
28	37	56	8.85	0.09	0.10	<0.07	<0.07	0.07	0.08	0.15	0.08

II. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行濃度を測定するため、国産産婦人科病院において1987年7月から1988年3月までの間に、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に同意を得て術前にCFDN 100mg (力価) カプセルを1カプセル (18例)、あるいは2カプセル (28例) を空腹時に経口投与し、一定時間後に摘出した。投与後の時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時までの時間とした。同時に、子宮動脈、肘静脈から採血して血漿 (200mg 投与時は血清) を分離し、測定に供した。臓器は摘出後、各

部位を分離採取し、 -20°C に凍結保存した。

測定時、秤量後0.1Mのリン酸塩緩衝液を加え、ホモジナイザーで組織乳剤とし、遠心上清を測定に供した。

CFDNの測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664を検定菌とする寒天平板 disc 法によった。

2. 成績

CFDN 100mg 経口投与後の血漿中および子宮各部位、付属器等の組織内濃度成績を Table 1, Fig. 11に、200mg 投与後の成績を Table 2, Fig. 12に示した。肘静脈血と子宮動脈血の血中濃度はほぼ一致しており、ピーク値は100mg, 200mg 投与とも投与後3~4時間に得られた。その数値は100mg 投与で肘静脈血中に $1.31\mu\text{g/ml}$,

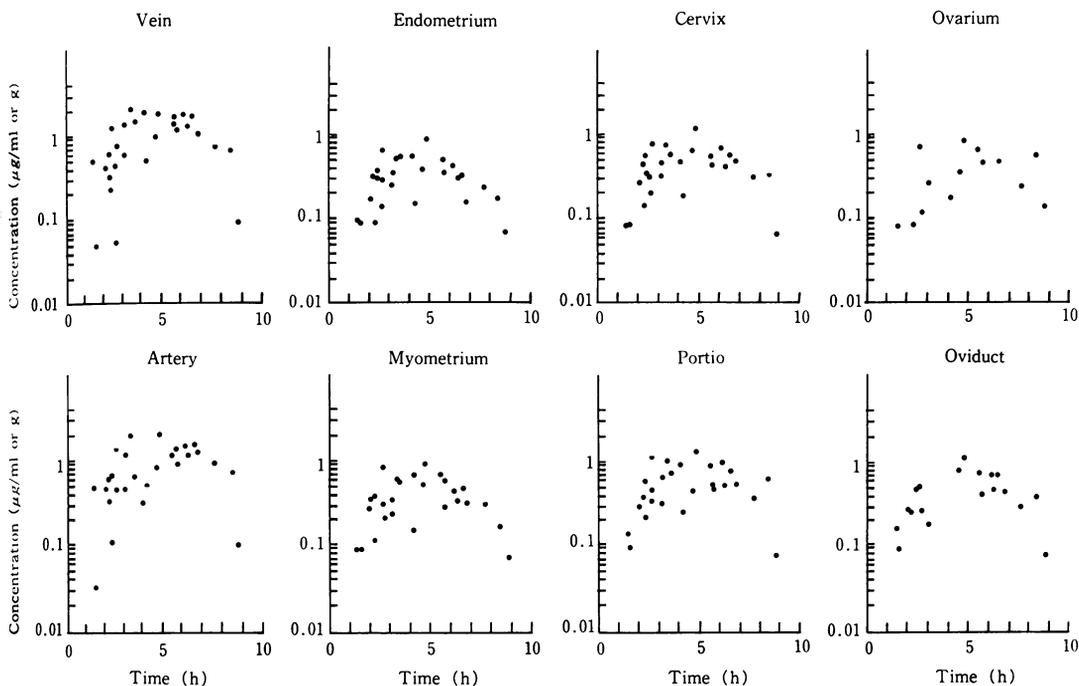


Fig. 12. Serum and tissue concentrations of CFDN after oral single dose of 200 mg.

子宮動脈血中に $1.41\mu\text{g/ml}$ 、組織内に $0.49\sim 0.94\mu\text{g/g}$ が認められ、ほぼ経時的に減少し、7.52時間後にも肘静脈血、子宮動脈血中ともに $0.15\mu\text{g/ml}$ 、組織内に $0.07\sim 0.14\mu\text{g/g}$ が認められた。200mg投与でのピーク値は肘静脈血中に $2.07\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血中に $2.10\mu\text{g/ml}$ が得られ、組織内に $0.93\sim 1.31\mu\text{g/g}$ が得られ、8.85時間後にも肘静脈血中に $0.09\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血中に $0.1\mu\text{g/ml}$ 、組織内に $< 0.07\sim 0.15\mu\text{g/g}$ が認められた。組織内濃度と子宮動脈血中濃度のピーク値を対比すると血中濃度の34.8~66.7%の組織移行が認められ、また、用量依存性が認められた。

III. 臨床試験

1. 対象および方法

1987年3月より1988年7月までの間に昭和大学関連3施設に来院した産婦人科感染症患者37例に本人または保護者の同意を得て投与した。その内訳は、外来患者28例、入院患者9例で年齢分布は19~62歳で、このうち20~29歳が18例、30~39歳が10例で、この両者が大部分であった。体重は38~73kgにわたり、平均52.9kgであった。対象疾患は、子宮内膜炎14例、産褥子宮内感染3例、産褥熱1例、卵管炎7例、バルトリン腺膿瘍9例、乳腺炎1例、子宮旁結合織炎1例、外陰部膿瘍1例で、急性症36例、慢性症の急性増悪1例であり、重症度は軽症19例、

中等症18例で重症はなかった。なお、バルトリン腺膿瘍および外陰部膿瘍においては本剤投与前に全例切開あるいは穿刺が行なわれた。本剤投与直前の化学療法剤投与の有無については、無26例、有11例で、その内訳はbacampicillin (BAPC) 2例、cephalexin (CEX) 9例であった。投与方法は100mg(力価)カプセルを用い1回100mg 1日3回とし、3~10日間投与し、他の抗菌剤は併用しなかった (Table 3-1~5)。

2. 効果判定基準

自覚症状、起炎菌の消長、検査成績などから、臨床症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を「著効」、改善にそれ以上を要したものを「有効」、一部症状が残存したものを「やや有効」、改善のみられないものを「無効」とした。細菌学的効果は「消失」、「一部消失(減少)」、「菌交代」、「不変」、「不明」の5段階で判定した。

3. 疾患別臨床効果 (Table 4)

子宮内膜炎14例のうち case No 7 は本剤投与4日後もかえって症状が増悪したので無効と判定し、注射剤に変更した。他の13例はいずれも有効以上であった。産褥子宮内感染は3例あり、いずれも本剤3~4日間投与で有効であった。産褥熱は case No18の1例で本剤を3日間投与するも全く症状が改善せず、無効と判定された。子宮付属器炎は7例あり、case No22は本剤8日間投与により、症状が軽快したが一部症状が残存したので、やや有

Table 3-1. Clinical results of CFDN

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Isolated organism before after	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μg/ml)	Effect		Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)			clinical	bacteriological	
1	22	endometritis (post D&C)	100×3	4	1.2	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> (-)	0.39 ≤0.025	good	eradicated	none
2	22	endometritis (post. D&C)	100×3	4	1.2	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	excellent	eradicated	none
3	25	endometritis (post D&C)	100×3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (-)	3.13	good	eradicated	none
4	36	endometritis (post D&C)	100×3	6	1.8	<i>E. faecalis</i> (-)	N D	good	eradicated	none
5	38	endometritis (post D&C)	100×3	4	1.2	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> (-)	12.5 0.1	good	eradicated	none
6	42	endometritis (post D&C)	100×3	4	1.2	coagulase-negative <i>Staph. E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	N D 0.2 12.5 0.1	good	unchanged	none
7	27	endometritis	100×3	4	1.2	<i>E. faecium</i> (-)	50	poor	eradicated	none

D&C: dilation and curetage, ND: not done

Table 3-2. Clinical results of CFDN

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Isolated organism before after	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μg/ml)	Effect		Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)			clinical	bacteriological	
8	34	endometritis (post D&C)	100×3	3	0.9	(-) <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.2 N D	good	unknown	none
9	23	endometritis (post D&C)	100×3	4	0.9	<i>E. faecalis</i> (-)	12.5	good	eradicated	none
10	20	endometritis (post D&C)	100×3	5	1.2	<i>K. pneumoniae</i> (-)	0.10	good	eradicated	none
11	37	endometritis (post D&C)	100×3	4	0.9	coagulase-negative <i>Staph.</i> <i>S. epidermidis</i>	0.05 12.5	good	replaced	none
12	19	endometritis (post D&C)	100×3	4	0.9	normal flora normal flora	—	good	unknown	none
13	50	endometritis	100×3	7	2.1	coagulase-negative <i>Staph.</i> coagulase-negative <i>Staph.</i>	0.05 1.56	good	unchanged	none
14	40	endometritis	100×3	8	2.4	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> (-)	12.5 0.39	good	eradicated	none

D&C: dilation and curetage, ND: not done

Table 3-3. Clinical results of CFDN

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Isolated organism before after	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μg/ml)	Effect		Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)			clinical	bacteriological	
15	27	puerperal intrauterine infection (post partum)	100×3	3	0.9	coagulase-negative <i>Staph.</i> coagulase-negative <i>Staph.</i>	0.78 0.20	good	unchanged	none
16	32	puerperal intrauterine infection (post partum)	100×3	4	0.9	coagulase-negative <i>Staph.</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. agalactiae</i>	0.05 ≤0.025 0.05	good	partially eradicated	none
17	20	puerperal intrauterine infection (post partum)	100×3	4	0.9	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	0.20 0.20 6.25	good	unchanged	none
18	23	puerperal fever	100×3	3	0.9	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	12.5 0.2 12.5 0.1	poor	unchanged	none
19	20	salpingitis	100×3	4	0.9	unknown		excellent	unknown	none
20	38	salpingitis (post-salpingolysis)	100×3	8	2.1	unknown		good	unknown	none
21	28	salpingitis	100×3	8	2.1	unknown		good	unknown	none
22	40	salpingitis	100×3	8	2.1	unknown		fair	unknown	none
23	22	salpingitis	100×3	7	2.1	unknown		poor	unknown	none
24	21	salpingitis	100×3	8	2.4	unknown		excellent	unknown	none

Table 3-4. Clinical results of CFDN

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Isolated organism before after	MIC 10 ⁸ cfu/ml (μg/ml)	Effect		Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)			clinical	bacteriological	
25	35	salpingitis	100×3	8	2.4	unknown		good	unknown	none
26	32	bartholin's abscess	100×3	8	2.4	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.05	good	eradicated	none
27	21	bartholin's abscess	100×3	7	1.8	coagulase-negative <i>Staph.</i> (-)	0.78	good	eradicated	none
28	37	bartholin's abscess	100×3	4	0.9	<i>S. aureus</i> (-)	0.20	good	eradicated	none
29	51	bartholin's abscess	100×3	8	2.1	coagulase-negative <i>Staph.</i> <i>Bacteroides</i> (-)	3.13 0.39	good	eradicated	none
30	49	bartholin's abscess	100×3	8	2.1	<i>E. coli</i> (-)	0.39	good	eradicated	none
31	48	bartholin's abscess	100×3	8	2.1	<i>E. faecalis</i> (-)	25	good	eradicated	none

Table 3-5. Clinical results of CFDN

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Isolated organism before after	MIC 10 ⁸ cfu/ml (μ g/ml)	Effect		Side effects
			daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)			clinical	bacteriological	
32	29	bartholin's abscess	100 \times 3	4	0.9	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> (-)	0.78 100	good	eradicated	none
33	62	bartholin's abscess	100 \times 3	8	2.1	(-) (-)		good	unknown	none
34	20	bartholin's abscess	100 \times 3	8	2.1	coagulase-negative <i>Staph.</i> <i>S. agalactiae</i> (-)	0.05 \leq 0.025	good	eradicated	none
35	26	mastitis	100 \times 3	4	1.2	coagulase-negative <i>Staph.</i> (-)	0.10	good	eradicated	none
36	39	parametritis (post hysteromyectomy)	100 \times 3	9	2.7	unknown		good	unknown	none
37	24	vulvar abscess	100 \times 3	10	3.0	<i>S. epidermidis</i> (-)	3.13	good	eradicated	none

Table 4. Clinical efficacy of CFDN

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	14	1	12		1	92.9
Puerperal intrauterine infection	3		3			100
Puerperal fever	1				1	0
Salpingitis	7	2	3	1	1	71.4
Bartholin's abscess	9		9			100
Mastitis	1		1			100
Parametritis	1		1			100
Vulvar abscess	1		1			100
Total	37	3	30	1	3	89.2

Table 5. Clinical efficacy of CFDN in isolated organisms

Organism	No. of isolates	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. aureus</i>	2	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	3		3		
CNS	5		5		
<i>E. faecalis</i>	3		3		
<i>E. faecium</i>	1				1
<i>K. pneumoniae</i>	1		1		
<i>E. coli</i>	2		2		
{ <i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	1		1		
{ CNS <i>E. coli</i>	1		1		
{ CNS <i>Bacteroides</i>	1		1		
{ <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	4		3		1
{ CNS <i>S. agalactiae</i>	2		2		
Total	26	1	23		2

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

効と判定され、case No23は、症状改善が認められず、無効と判定された。他の5例は4~8日間投与でいずれも有効以上であった。子宮旁結合織炎の1例(case No36)は、子宮全摘術後の症例であるが、本剤9日間の投与で有効であり、バルトリン腺膿瘍9例、外陰膿瘍1例、乳腺炎1例は4~10日間投与でいずれも有効であった。総計37例の臨床効果は89.2%であった。

4. 起炎菌別臨床効果 (Table 5)

37例中、菌の検出されたのは26例で、単独菌感染は7

菌種17例で、著効1例、有効15例、無効1例であり、複数菌感染は9例で、有効8例、無効1例の結果であり、菌の検出された症例26例の有効率は92.3%であった。

5. 疾患別細菌学的効果 (Table 6)

子宮内膜炎14例中、消失9例、菌交代1例、不変2例、不明2例、産褥子宮内感染3例中、減少1例、不変2例、産褥熱1例は不変、子宮付属器炎7例はいずれも不明、バルトリン腺膿瘍9例中、消失8例、不明1例、乳腺炎1例は消失、子宮旁結合織炎1例は不明、外陰膿瘍1例

Table 6. Bacteriological response to CFDN by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown Not clear
Endometritis	14	9		1	2	2
Puerperal intrauterine infection	3		1		2	
Puerperal fever	1				1	
Salpingitis	7					7
Bartholin's abscess	9	8				1
Mastitis	1	1				
Parametritis	1					1
Vulvar abscess	1	1				
Total	37	19	1	1	5	11

Table 7. Bacteriological response to CFDN of isolated organisms

Organism	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged
<i>S. aureus</i>	3	3			
<i>S. epidermidis</i>	3	3			
CNS	9	6		1	2
<i>E. faecalis</i>	7	6			1
<i>S. agalactiae</i>	3	2			1
<i>E. coli</i>	7	4			3
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>E. faecium</i>	1	1			
<i>Bacteroides</i>	1	1			
Total	35	27		1	7

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

は消失で、総計消失19例、減少1例、菌交代1例、不変5例、不明11例で消失率は26例中20例、76.9%であった。

6. 分離菌別細菌学的効果 (Table 7)

表示のように治療前分離菌種は9菌種35株で治療後は、消失27株、菌交代1株、不変7株で消失率80%であった。

7. 検出菌のCFDN感受性分布 (Table 8)

これらの症例から治療前後に検出された細菌は9菌種47株で、そのうち44株のMICが測定された。このうち、*E. faecalis*は9株中8株が12.5 μ g/ml以上で非感受性株が多いが、他は*S. aureus*0.2~0.39 μ g/ml, *Streptococcus agalactiae* \leq 0.025~0.05 μ g/ml, *S. epidermidis* 0.05~12.5 μ g/ml, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 0.05~3.13 μ g/ml, *E. coli* 0.1~0.78 μ g/ml, *K.*

pneumoniae 0.1 μ g/ml, *Bacteroides* 0.39 μ g/mlの如く、44株中33株(75%)が3.13 μ g/ml以下のMIC分布であった。

8. 副作用

本剤使用による、いわゆるアレルギー反応や胃腸障害などの副作用は全例に認めなかった。投与前後の臨床検査値異常も認めなかった (Table 9-1~3)。

9. 総括

以上の臨床成績を総括すると、CFDNは産婦人科領域の感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用はなかった。

Table 8. Sensitivity distribution of clinical isolates

Organism	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	ND	Total
<i>S.aureus</i>				1	2										3
<i>S.agalactiae</i>	3	1													4
<i>S.epidermidis</i>		1						2		1					4
<i>E.faecalis</i>									1	6	1		1	1	10
CNS		4	1	1		2	1	1						1	11
<i>E.coli</i>			3	5	2	1									11
<i>K.pneumoniae</i>			1											1	2
<i>E.faecium</i>												1			1
<i>Bacteroides</i> spp.					1										1
Total	3	6	5	7	5	3	1	3	1	7	1	1	1	3	47

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*, ND: not done

CFDNは藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質である。本剤の抗菌力上の特徴は *S.aureus* *E.faecalis* を含む各種グラム陽性菌に極めて強い抗菌力があり、かつ主要グラム陰性菌にも強い抗菌力を示すことである。 β -Lactamase に対する安定性は CFIX と同等、CCL, cefuroxime (CXM), AMPC よりは安定であり、cefuroximase にはやや分解されるが、その他の β -lactamase には安定である¹⁾。

本剤の吸収、排泄については経口投与後約4時間で血中濃度はピークに達し、その半減期は約1.7時間である。尿中には投与後12時間で約30%が未変化体のまま排泄される。また、蓄積性は認められていない¹⁾。

本剤はこれらの特徴から、各科領域の感染症に対し、有用な抗生剤となることが期待される。

これらの諸項については1988年12月の第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²⁾において、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告検討され、その有用性が評価された。

われわれは本シンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討した結果をここに集計し、報告した³⁾。

産婦人科的感染症の起炎菌は、グラム陰性桿菌をはじめとし、グラム陽性菌も10数%を占めて重要であり、嫌気性菌も多く検出され、しかも複数菌であることが多い⁴⁾。CFDNはこれらの菌種に対し良い抗菌性を示し、我々の抗菌力に関する検討成績はシンポジウムの結果とほぼ一致しており、臨床上、検出頻度の高い菌種に対し、良好な感受性分布を示したことから、本剤の細菌学的効果は相当期待できるものと考えられる。

子宮各部位や付属器など骨盤内性器組織への移行については、我々の成績では、各部へ血中濃度の35~67%の移行が認められ、組織移行性は他の cephem 剤と同程度で、良好とみられ、臨床分離株の MIC と比較すると、その大部分で十分な濃度に達しており、局所での抗菌力を期待できるものとみられる。臨床成績については産婦人科的性器感染症に対し、1日300mg 投与で、疾患別臨床効果は有効率89.2%、分離菌別細菌学的効果は消失率80%であった。これは、抗菌力や MIC 分布、組織移行性などの基礎的成績と一致し、シンポジウムの成績と同傾向といえることができる。

今回、本剤投与直前の他の化学療法剤投与が無効であった症例は BAPC 2例 (case No10, 16), CEX 9例 (case No3, 6, 8, 11, 12, 15, 17, 18, 36)の計11例で、その症例に対する本剤の臨床効果は case No18のみ無効で、その他の症例はいずれも有効であり、本剤の有用性が示唆された。

副作用については、シンポジウムの集計では3.1%の発現率で多くは消化器症状であり検査値異常も少ない。我々は副作用は経験しなかったが、他の同系薬剤同様の注意を要する。

む す び

新しい経口用セフェム系抗生物質 CFDN について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株 9 菌種230株に対する MIC のピーク値は、 10^6 cells/ml で、*S.aureus* 0.2, *S.epidermidis* 0.05, *E.*

Table 9-1. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)					Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						Bas.	Eos.	Neu.	Lym.	Mon.							
1	B	380	12.0	35.0	8,500	0	2	68	23	7	16.7	18	11	112	0.4	12	0.9
	A	392	12.1	36.0	6,700	0	3	55	34	8	19.7	19	10	126	0.5	11	0.7
2	B	361	11.4	35.0	13,200	0	1	91	4	4	18.9	10	5	121	0.4	9	0.7
	A	394	12.1	36.0	7,700	0	4	48	41	7	22.7	12	7	132	0.3	10	0.8
3	B	360	11.0	33.0	8,800	1	2	71	20	6	17.1	17	10	141	0.2	12	0.8
	A	409	11.9	35.0	6,400	1	1	52	41	5	18.9	19	12	139	0.2	10	0.8
4	B	394	12.2	36.0	8,300	0	0	89	8	3	12.8	12	7	126	0.3	16	0.8
	A	412	12.3	37.0	4,900	0	3	66	26	5	14.9	12	6	108	0.4	16	0.8
5	B	375	12.0	40.0	9,300	1	0	78	14	7	16.7	16	11	121	0.4	11	0.7
	A	384	13.2	41.0	7,200	0	2	64	28	6	18.2	17	12	112	0.4	12	0.8
6	B	275	9.9	30.0	12,100	2	0	80	13	5	17.2	12	7	182	0.3	16	0.8
	A	393	13.5	35.0	8,500	0	2	57	35	6	15.5	10	5	161	0.3	17	0.9
7	B	474	12.8	38.0	19,800	0	0	81	16	3	15.2	28	21	214	0.5	11	0.8
	A	376	11.3	37.0	15,600	0	0	86	10	4	11.6	27	23	211	0.5	12	0.9
8	B	340	12.4	40.0	18,500	1	0	87	9	3	16.2	20	19	112	0.4	11	0.8
	A	305	11.5	39.0	7,200	0	3	68	27	2	14.7	26	22	105	0.3	10	0.8
9	B	357	11.1	31.9	8,800	0	2	68	23	7	26.3	14	8	140	0.3	14	0.9
	A	386	12.0	36.2	6,500	0	4	55	36	5	31.2	12	9	152	0.3	12	0.9
10	B	426	9.2	30.7	8,200	1	0	86	10	3	23.8	18	16	112	0.3	12	0.9
	A	462	9.7	33.3	4,600	4	1	40	53	2	34.0	22	20	97	0.3	11	0.8
11	B	439	13.6	40.4	12,900	0	1	78	18	3	23.5	12	6	120	0.4	10	0.8
	A	476	14.9	40.3	6,600	0	1	60	36	3	27.3	14	7	124	0.4	9	0.7
12	B	416	12.3	28.9	13,800	0	0	84	12	4	25.2	12	8	144	0.3	10	0.8
	A	455	13.5	31.9	6,600	0	3	63	32	2	24.5	13	9	139	0.4	9	0.7
13	B	404	11.9	35.9	8,900	1	2	78	17	2	23.7	20	16	112	0.61	11.0	0.8
	A	404	12.1	35.7	4,700	0	3	55	41	1	29.0	16	13	123	0.61	10.3	0.7
14	B	365	11.5	33.5	8,600	1	3	76	15	5	27.3						
	A	364	11.0	33.7	5,000	1	4	63	26	6	24.2	20	24	130	0.6	11	0.8
15	B	330	10.1	34.0	8,200	0	2	75	18	5	18.6	20	17	212	0.3	16	0.9
	A	371	10.6	35.0	7,000	0	1	64	31	4	20.7	22	18	204	0.2	17	1.0
16	B	433	12.7	37.9	12,900	0	1	89	6	4	24.8	20	16	152	0.3	15	0.8
	A	432	12.4	38.3	6,700	0	5	54	35	6	29.9	21	17	146	0.4	16	0.8
17	B	438	11.0	33.8	16,800	0	0	91	9	0	31.8	16	7	250	0.3	11	0.7
	A	404	10.4	30.1	7,600	0	4	62	31	3	32.5	17	8	221	0.4	12	0.8

B: before, A: after

Table 9-2. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)					Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						Bas.	Eos.	Neu.	Lym.	Mon.							
18	B	412	11.6	39.0	14,200	2	0	74	19	5	17.0	15	9	203	0.4	13	0.9
	A	381	11.3	38.0	13,000	3	0	72	22	3	20.0	12	8	194	0.5	12	0.8
19	B	457	14.6	44.4	8,000	1	0	78	20	1	20.7	10	8	124	0.4	10	0.6
	A	437	13.8	39.8	5,600	1	3	57	31	8	21.8	12	9	112	0.3	11	0.4
20	B	464	14.1	32.5	10,200	1	1	77	16	5	23.1	20	21	128	0.8	12	0.7
	A	453	14.0	31.8	5,200	0	3	50	40	7	23.4	23	26	134	0.9	13	0.6
21	B	479	13.7	31.7	8,600	0	1	70	25	4	19.8	10	8	126	0.4	11	0.7
	A	589	14.0	39.2	7,100	2	0	38	56	4	24.0	12	10	116	0.3	10	0.7
22	B	419	10.4	26.8	8,800	1	1	62	30	6	26.5	13	11	106	0.5	14	0.8
	A	469	11.3	30.1	7,300	0	1	43	50	6	28.6	15	11	97	0.6	16	0.9
23	B	427	13.2	39.0	8,300	2	1	66	28	3	22.3						
	A	423	13.2	38.0	5,900	0	2	52	42	4	21.7	19	8	109	0.76	10.3	0.8
24	B	428	12.2	38.6	8,700	0	3	57	39	1	25.2						
	A	420	12.6	37.0	5,600	0	3	57	38	2	30.0	18	16	129	0.6	12	0.9
25	B	452	13.5	40.4	8,900	1	2	53	42	2	29.2	30	20	120	0.6	12	0.9
	A	434	13.1	38.6	6,000	0	3	48	48	1	32.2	18	14	131	0.6	10.5	0.8
26	B	369	12.3	39.0	7,600	2	2	63	32	1	16.2	20	7	86	0.6	12	0.8
	A	359	11.6	37.0	6,000	0	5	50	42	3	13.8	18	6	77	0.7	14	0.9
27	B	497	14.6	43.4	7,800	0	1	73	26	0	23.8	20	12	121	0.3	11	0.7
	A	484	13.8	43.1	5,400	0	3	57	37	3	22.4	18	11	116	0.4	12	0.8
28	B	445	12.8	39.5	7,900	0	0	63	33	4	29.5	18	12	121	0.8	16	0.8
	A	426	12.9	38.0	5,500	0	5	41	48	6	25.6	16	11	115	1.1	17	0.8
29	B	465	14.8	34.1	7,800	0	5	67	25	3	11.4	10	9	121	0.4	10	0.7
	A	454	13.9	33.2	5,600	0	6	55	32	7	15.7	12	10	128	0.5	11	0.7
30	B	504	13.6	34.2	7,200	1	0	65	29	5	24.7	18	20	172	0.7	17	0.8
	A	466	13.2	31.8	5,700	1	1	39	58	1	23.1	24	6	164	0.4	21	0.7
31	B	450	9.3	28.4	7,800	2	1	59	30	8	43.9	8	5	141	0.4	14	0.8
	A	405	9.8	24.4	6,300	3	1	53	35	8	40.6	5	3	137	0.4	13	0.9
32	B	473	14.0	33.6	6,800	0	2	61	30	7	24.5	7	12	128	0.6	10	0.8
	A	426	13.4	30.6	5,600	2	1	42	53	2	19.7	4	13	130	0.7	9	0.8
33	B	400	12.7	30.9	6,600	0	1	61	32	6	24.8	16	8	132	0.4	18	0.9
	A	399	12.8	30.2	4,300	0	3	51	42	4	20.2	14	7	127	0.4	17	1.0
34	B	510	12.8	35.7	7,200	2	0	62	30	6	32.7	12	20	141	0.6	13	0.8
	A	460	12.8	31.9	6,700	0	1	52	44	3	30.9	9	24	132	0.6	11	0.9

B: before, A: after

Table 9-3. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)					Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						Bas.	Eos.	Neu.	Lym.	Mon.							
35	B	445	12.9	38.5	6,700							16	14			16	0.7
	A	430	12.0	38.0	5,800							16	12			12	0.8
36	B	262	7.6	26.0	8,400	0	0	68	28	4	21.2	18	12	152	0.4	12	0.8
	A	306	9.2	29.0	6,200	0	2	53	38	7	26.6	16	12	144	0.4	13	0.9
37	B	434	12.5	40.1	6,800												
	A	428	12.0	40.0	5,500												

B: before, A: after

faecalis 0.78 (Eiken), *E.coli* 0.2, *K.pneumoniae* 0.1, *P.mirabilis* 0.1, Indole-positive *Proteus* 12.5, *Peptostreptococcus* spp. 0.05, *Bacteroides* spp. 25 μ g/ml であり, CFIX, CCL, CXD, AMPC と比較し, 一般に感受性が優れていた。

2. 組織移行性

本剤を経口投与後, 性器組織内濃度を1.4~8.9時間にわたり測定し, 100mg 投与後では肘静脈血, 子宮動脈血中にそれぞれ最高1.31, 1.41 μ g/ml, 組織中に最高0.49~0.94 μ g/g が認められ, 200mg 投与後では肘静脈血, 子宮動脈血中にそれぞれ最高2.07~2.10 μ g/ml, 組織中に最高0.93~1.31 μ g/g の移行が認められた。

3. 臨床成績

産婦人科領域感染症37例に対し, 1日300mg 投与で有効率89.2%の疾患別臨床効果, 消失率80%の分離菌別細菌学的効果を認め, 副作用はなかった。

以上の諸成績から産婦人科領域の感染症に対するCFDNの有用性が認められた。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 4) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域におけるFK482の基礎的・臨床的研究. 第36回日本化学療法学会西日本支部総会紙上発表抄録, 演題67, 高知, 1988
- 5) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相. ビーチャム薬品(株)企画部発行, Mar.1983

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Showa University
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology,
International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

We investigated cefdinir(CFDN), a newly developed oral cephem antibiotic, for its antibacterial activity, tissue penetration and clinical efficacy in obstetrics and gynecology, and obtained the following results.

1) Antibacterial activity : The MICs of CFDN for 230 strains of 9 species of clinical isolates were determined. The peaks of the sensitivity distributions were 0.2 μ g/ml in *Staphylococcus aureus*, 0.05g/ml in *Staphylococcus epidermidis*, 0.78 μ g/ml in *Enterococcus faecalis*, 0.2 μ g/ml in *Escherichia coli*, 0.1 μ g/ml in *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*, 12.5 μ g/ml in indole-positive *Proteus*, 0.05 μ g/ml in *Peptostreptococcus* spp. and 25 μ g/ml in *Bacteroides* spp. The susceptibility to CFDN was higher than that to cefixime(CFIX), cefaclor(CCL), cefroxadine(CXD) and amoxicillin(AMPC).

2) Tissue penetration : Tissue penetration of the drug into intrapelvic genital organs was good. The peak level in uterine arterial plasma was 1.31-1.41 μ g/ml and the tissue level was 0.49-0.94 μ g/g after oral administration of 100mg, and 2.07-2.10 μ g/ml in uterine arterial serum and 0.93-1.31 μ g/g in tissues after oral administration of 200mg.

3) Clinical results : CFDN was given to 37 patients with obstetric and gynecological infections in a daily dose of 300mg, with a clinical efficacy rate of 89.2% and a bacterial eradication rate of 80%. No side effects were noted.

4) We consider CFDN to be a useful antibiotic in obstetric and gynecological infections.