

Cefpiromeに関する基礎的ならびに臨床的研究

松田静治・王 欣輝・平山博章

江東病院産婦人科*

新規注射用合成セフェム系抗生物質、硫酸セフピロム(CPR)の産婦人科感染症における基礎的、臨床的検討を試みた。

本剤1g静注後の子宮および子宮付属器各組織への移行性は良好であった。投与後90～180分で、最高15.1 $\mu\text{g/g}$ まで認められ、各種産婦人科領域感染症における主な起炎菌のMICを十分にcoverできる濃度が得られた。臨床応用として、中等度以下の性器感染症(子宮付属器炎4例、子宮内膜炎2例)6例に、本剤1g 1日2回点滴静注投与し、全例に効果が認められた。また術後の感染予防の目的で使用した1例も予防効果の面で有効であった。投与前の菌検索で起炎菌を検出しえた症例は4例(感染予防例を除く)で細菌学的効果は、消失2例、菌交代1例、不明1例であった。なお、副作用および臨床検査値には特記すべきものは認めていない。

Key words : Cefpirome, 婦人性器組織移行, 臨床効果, 副作用

硫酸cefpirome(略号CPR)は、新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、グラム陽性菌から陰性菌まで、幅広い抗菌力を示すと共に、penicillinase II型およびcefuroximaseを除く、各種 β -lactamaseに極めて安定で、最小発育阻止濃度(MIC)で強い殺菌作用が認められる。本剤の静注時の血中半減期は、1.7時間で、投与後8時間で大部分が尿中に排泄され、24時間以内に80%以上が回収されることが知られている。今回、我々は、産婦人科領域における感染症に対する臨床応用を目的として、CPRの基礎的検討を行うとともに、臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 基礎的検討

1) 対象

CPRの子宮及び子宮付属器組織への移行性を検討する目的で、子宮筋腫を有する婦人5例に単純子宮全摘術施行前(腰麻下)に、本剤1gを1回静注(3分間)した。

子宮動脈結紮時に子宮動脈および肘静脈よりヘパリン採血し、血漿分離後 -20°C 以下に凍結保存し、濃度測定のための試料とした。

組織内濃度測定のため、全別した子宮から筋腫部分を避け、正常組織と思われる子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵管および卵巣を採取し、十分に瀉血後、濃度測定時まで -20°C 以下で保存した。

2) 濃度測定法

CPRの濃度は、標準希釈系列の調製に標準ヒト血漿(日赤)および0.1 M phosphate buffer(pH6.0)を用い、

Bacillus subtilis ATCC 6633株を検定菌とする薄層ディ

スク法にて測定した。血漿中濃度の測定は、原液のままか、0.1 M phosphate buffer(pH6.0)で希釈した。組織内濃度の測定は、解凍後、0.1 M phosphate buffer(pH6.0)で洗浄し、組織表面の水分を濾紙で十分に拭ってから、重量を精密に測定した。組織検体に適当量の0.1 M phosphate buffer(pH6.0)を加えて、水冷下ポリトロンにてホモジナイズ後、5分間遠沈し、その上清を試料液とした。

2. 臨床的検討

CPRの臨床効果を検討した対象例は、昭和63年9月から平成元年7月までに当科に入院した女性性器感染症7例を対象とした。症例の内訳は子宮付属器炎4例、子宮内膜炎2例および子宮溜膿腫術後の感染予防1例である。年齢は、22歳から74歳で、投与方法は、1日2.0g(分2)の点滴静注を行った。投与期間は、4日から6日間で、本剤の総投与量は8.0～12.0gであった。

細菌学的検査は子宮内容およびダグラス窩穿刺液を材料として培養を行い、細菌学的効果は、検出された起炎菌の消長をみて陰性化(消失)、減少、不変、菌交代、および不明に分けて判定した。

臨床効果は自他覚所見の推移により、著効、有効、無効と判定した。

そのほか本剤の使用前後に血液検査、肝機能検査(GOT, GPT, AL-P)、腎機能検査(BUN, S-Cr)、一般尿検査を行った。

II. 結果

1. 基礎的検討

CPR 1g静注後の子宮動脈血漿中濃度、肘静脈血漿中

* 〒136 東京都江東区大島6-8-5

濃度、子宮各組織内ならびに付属器組織内濃度の測定結果は、Table 1およびFig. 1に示す。

材料採取時間は、投与後90~180分で、子宮動脈血漿中濃度は、12.0~25.4 $\mu\text{g/ml}$ で肘静脈血漿中濃度とほぼ

同様の値を示した。子宮各組織ならびに付属器組織への移行は、2.58~15.1 $\mu\text{g/g}$ まで認められ、個体差や各組織により若干のバラツキが認められるものの、本剤の婦人性器組織への移行は概ね良好であった。

Table 1. Concentration of cefpirome in plasma and genital tissues after i.v. injection of 1 g

No.	Time (h: min)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)					
		uterine artery	cubital vein	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	1:30	23.2	23.4	10.7	10.8	8.70	15.1	11.9	13.6
2	1:35	20.6	20.8	9.02	11.1	9.66	9.24	10.5	12.4
3	2:02	25.4	22.8	10.3	11.4	9.46	11.7	12.9	11.7
4	2:37	12.5	11.1	7.33	5.88	2.58	3.36	6.97	6.90
5	2:53	12.0	12.3	6.11	7.69	6.73	4.11	3.99	5.91

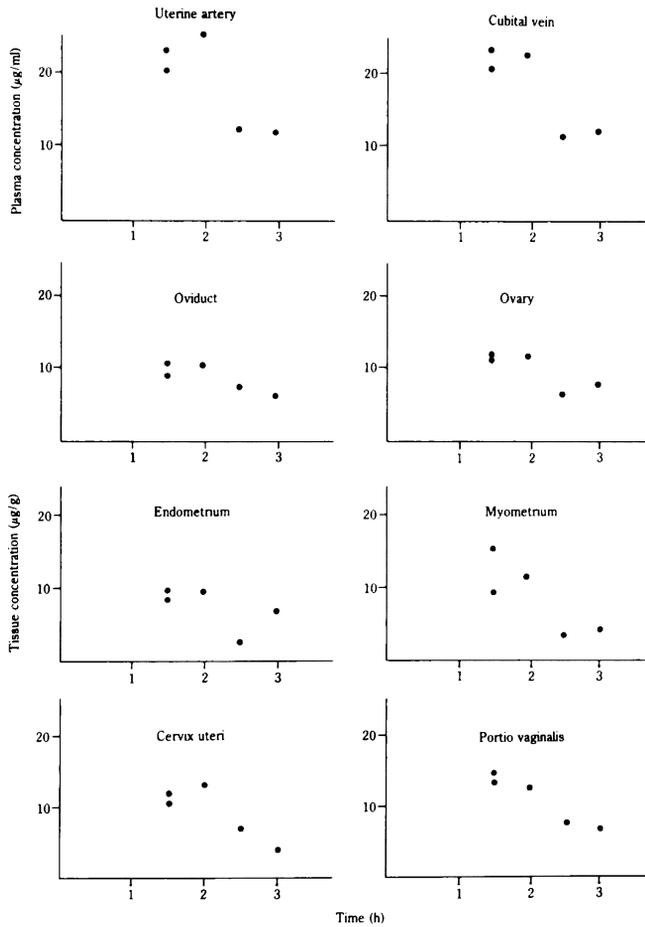


Fig. 1. Concentration of cefpirome in plasma and genital tissues after i.v. injection of 1 g.

2. 臨床成績

産婦人科感染症に対するCPRの臨床的検討を7例に施行した。年齢、疾患名、用法用量、起炎菌、臨床所見の推移、臨床効果、副作用の有無をTable 2に示した。

以下、各症例を詳述する。

症例1は、下腹部痛と38℃台の発熱のため当院内科を受診していたが、下腹部痛強くなり、当科へ転移した。子宮体部、右付属器およびダグラス窩の圧痛と微熱、WBC 8080、CRP 12.1を認めた子宮付属器炎である。子宮内容物およびダグラス窩穿刺液を培養したが有意菌は検出できなかった。本剤投与後速やかに解熱し、4日目にはその他の炎症所見も消失したため、有効と判定した。

症例2は、3日ほど前より下腹痛と血性帯下、翌日から軽熱が認められた卵管炎である。右付属器に圧痛・抵

抗、WBC 9700、CRP 5.6を認めた。穿刺排膿後、本剤の4日間投与により自他覚所見は速やかに消失し、有効と判定した。ダグラス窩穿刺液の培養により*Escherichia coli* (MIC: ≤ 0.025)、*Peptostreptococcus* sp. (MIC: 0.39)、*Bacteroides ovatus* (MIC: 25)が分離されたが投与後陰性化した。

症例3は、妊娠10週に少量の出血、下腹部痛を伴う微熱が認められた。その後、下腹部痛の増強と高熱のため当科入院、2日前に進行流産にて子宮内容物除去術施行した。術後2日間ceferam pivoxil 600mgを投与するも解熱せず、本剤投与に切り替えた。本剤投与前血性膿排出、WBC 15870、CRP 2.4、子宮内容物の培養で*Staphylococcus aureus* (MIC: 0.78)が検出されたが、CPR投与3日目に平熱化、圧痛・下腹部痛の消失、WBC 7140、CRP 0.5となり、有効と判定した。細菌学的には、投与終了

Table 2. Clinical efficacy of cefpirome treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Dose			Organism (MIC)		Note (clinical response)	Efficacy	Side-effects
			daily (g)	days	total (g)	before	after			
1	41	adnexitis	2.0 d.i.v.	4	8.0	uterus: normal flora	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.20)	fever \searrow low abdominal pain \searrow tenderness of rt. adnexa \searrow WBC 8080 \rightarrow 5470 CRP 12.1 \rightarrow 5.2	good	-
2	42	adnexitis (salpingitis)	2.0 d.i.v.	4	8.0	Douglas' pouch: <i>E. coli</i> (≤ 0.025) <i>Peptostrept.</i> (0.39) <i>B. ovatus</i> (25)	-	fever \searrow low abdominal pain \searrow tenderness of rt. adnexa \searrow WBC 9700 \rightarrow 5650 CRP 5.6 \rightarrow 0.9	good	-
3	34	endometritis	2.0 d.i.v.	5	10.0	uterus: <i>S. aureus</i> (0.78)	<i>E. faecium</i> (>400)	fever \searrow low abdominal pain \searrow WBC 15870 \rightarrow 6620 CRP 2.4 \rightarrow 0.5	good	-
4	24	endometritis	2.0 d.i.v.	4	8.0	uterus: <i>S. intermedius</i>	not tested	slight fever \searrow low abdominal pain \searrow uterine tenderness \searrow WBC 9120 \rightarrow 6000 CRP 2.5 \rightarrow 0.7	good	-
5	74	pyometra (prophylactic use)	2.0 d.i.v.	5	10.0	uterus: <i>B. fragilis</i> (25) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (6.25)	not tested	slight fever \rightarrow op. \rightarrow WBC 11210 \rightarrow 8980 CRP 10.5 \rightarrow 7.9	good	-
6	22	adnexitis	2.0 d.i.v.	6	12.0	Douglas' pouch: <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i> (25)	-	fever \searrow low abdominal pain \searrow tenderness of rt. adnexa \searrow WBC 9420 \rightarrow 5570 CRP 4.2 \rightarrow 0.5	good	-
7	38	adnexitis	2.0 d.i.v.	4	8.0	Douglas' pouch: -	-	fever \searrow low abdominal pain \searrow tenderness of rt. adnexa \searrow WBC 16730 \rightarrow 4400 CRP 9.5 \rightarrow 0.5	good	-

翌日の菌検索で、*Enterococcus faecium* (MIC : >400) に菌交代していた (Fig. 2)。

症例4は、人工妊娠中絶後の子宮内膜炎で、軽熱を伴った急激な下腹部痛を訴え来院した。血性帯下、右付属器の抵抗と子宮体部の圧痛がみられ、WBC 9120、CRP 2.5で子宮内容の培養で *Staphylococcus intermedius* が検出された。本剤投与3日目にはWBC 6000となり、4日目にはその他の自他覚所見も消失し、有効と判定した。

症例5は、4日前より軽熱が続いていた卵管溜膿腫および子宮溜膿腫で、子宮腔上部切断術ならびに右付属器剔除術を施行した術後の感染予防投与例である。CPRの5日間投与を行い、術後特に問題なく経過し、有効と判定した。なお、本例の子宮内より *Bacteroides fragilis* (MIC : 25)、*Peptostreptococcus* sp. (MIC : 6.25) が検出されている。

症例6は、1日前から下腹部痛と発熱が出現、翌日下腹部痛が増強したため来院した子宮付属器炎である。血性分泌物排出、右付属器圧痛、子宮圧痛がみられ、WBC 9420、CRP 4.2、ダグラス窩穿刺液の培養で *Peptostreptococcus* sp.、*E. faecium* (MIC : 25)、が検出された。投与3日目にWBC 4500、CRP 0.5と正常化、圧痛その

他の自他覚所見もその後消失したため、有効と判定した。投与後の菌検索は、陰性であった (Fig. 3)。

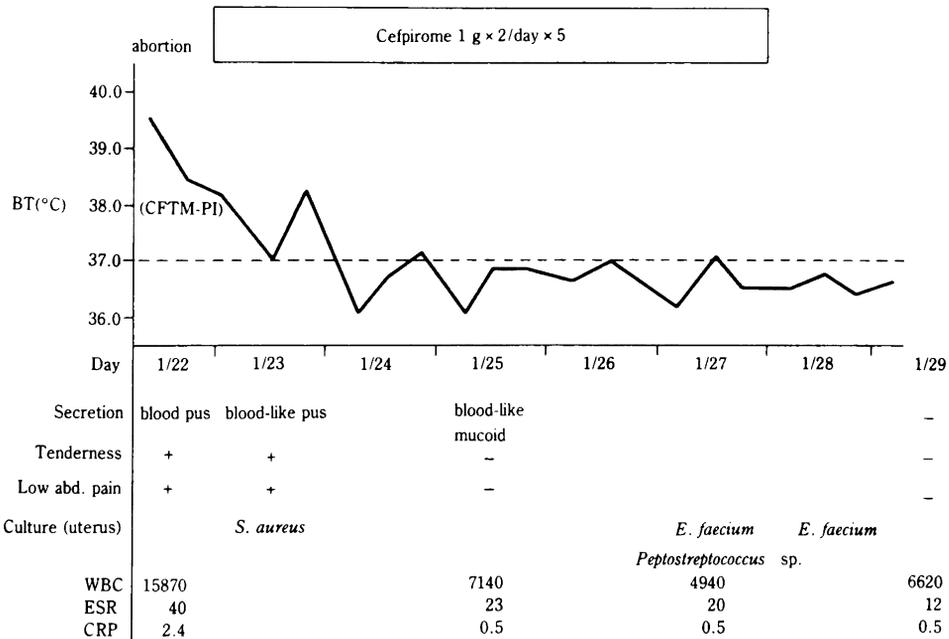
症例7は、下腹部痛と発熱を訴えて入院した子宮付属器炎で、ダグラス窩に圧痛と右付属器抵抗・硬結が認められ、WBC 16730、CRP 9.5を示した。本剤投与2日後、解熱、その他の自他覚所見、血液所見なども改善したため、有効と判定した。

以上CPRの臨床成績をまとめると、中等度以下の性器感染症 (子宮付属炎4例、子宮内膜炎2例) 6例の全例に効果が認められた。また、術後の感染予防の目的で使用した1例 (症例5 : 子宮溜膿腫) も所期の目的を達成しえた。

4例の感染症例から、投与前の菌検索で検出しえた菌は、*S. aureus*、*S. intermedius*、*E. faecalis*、*E. coli*各1株、*Peptostreptococcus* 2株、*Bacteroides* 1株、の計7株であった。細菌学的効果は、消失2例、菌交代1例、不明1例であった。

III. 副作用

CPRを投与した7例全例に、薬剤に起因したと思われる自他覚的副作用は認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値の推移についてはTable 3に示した通り、特に異常は認められなかった。



CFTM-PI : ceftam pivoxil

Fig. 2. Case no. 3, 34 y.o., endometritis.

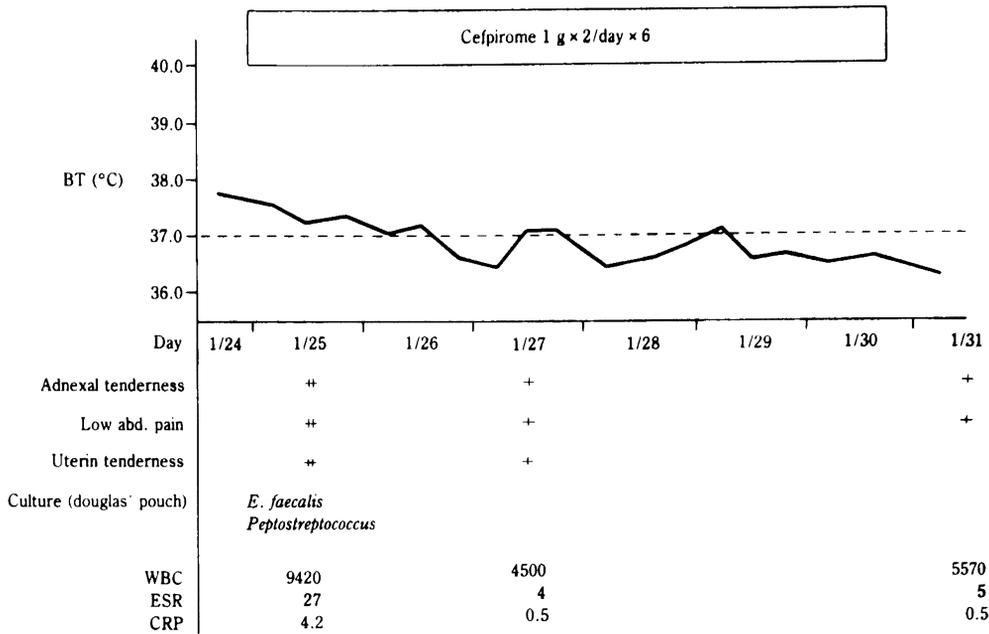


Fig. 3. Case no. 6, 22 y.o., adnexitis.

Table 3. Laboratory findings

Case no.	Before	After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemogl (g/dl)	Hemat (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	S-Creat (mg/dl)	BUN (mg/dl)	U- Protein	U- Glucose
1	before		409	11.4	37.1	8,080	0.6	41.2							
	after		347	9.6	31.1	5,470	2.0	38.5							
2	before		332	10.7	33.1	9,700	0.8	27.2	13	5	1.5	0.8	9.9	-	-
	after		302	9.8	28.6	5,690	2.5	26.2	16	5	1.4	1.0	10.2	-	-
3	before		439	13.3	38.1	15,870	0.2	16.7	13	3	1.3	0.7	6.4	-	-
	after		362	11.1	30.3	4,940	9.0	20.2	(12)	(4)	(1.1)	(0.5)	(7.1)	(-)	(-)
4	before		397	11.8	33.7	9,120	1.1	17.7	21	10	1.2		8.8	-	-
	after		405	11.8	34.6	6,610	2.1	19.3	18	9	1.0		9.6	-	
5	before		347	10.7	33.3	11,210	0.7	38.8	8	2	1.7	0.9	8.7	-	-
	after		304	9.5	29.6	8,980	4.4	50.5	11	25	1.8	0.9	14.1	-	-
6	before		414	13.1	37.2	9,420	1.0		16	10	0.9	0.7	14.0	-	-
	after		404	12.9	36.3	5,570			12	11	0.8	0.7	12.3	-	-
7	before		463	12.9	38.1	16,730	1.2	19.8						-	-
	after		452	12.3	39.4	4,400	1.6	20.4						-	-

() : during administration

Ⅳ. 考 察

近年、セフェム剤の開発が目覚ましく、抗菌力および分解酵素に対する安定性の面で、特色ある数多くの薬剤が登場している¹⁾。

CPRは、*S. aureus*を含むグラム陽性球菌や、グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、感染動物実験の成績でもMICから期待された以上の治療効果が得られている²⁻⁵⁾。同様に本剤の吸収、排泄は一般に良好で、 $T_{1/2}$ は1.7時間で、臓器、組織へもかなりの移行が認められている²⁾。

我々は基礎的検討の一つとして、本剤の1.0g静注後の、婦人性器組織への移行性を検討した。すなわち投与後90～180分では症例により若干ばらつきがみられるとはいえ、子宮各組織(筋層、内膜、頸部、膣部)、卵管、卵巣の各組織への移行は良好であり、これらの値は、産婦人科領域の感染症から分離される主要な細菌のMICを十分coverできる成績であり、抗菌範囲の広い本剤の特徴と併せて臨床上の有用性を予測させるものである。

臨床成績では、性器感染症6例に1日2.0g(分2)の点滴静注を行い、全例に効果を認めたが、複数菌感染が多く、且つ、起炎菌に各種のパターンがみられる産婦人科感染症では本剤のような、抗菌範囲の広い薬剤の使用意義は高いと思われる。

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) 松田静治：感染症における化学療法の問題—抗菌剤の基礎とその使い分け，日本産婦人科学会雑誌 41：1045～1051，1989
- 2) 松本慶蔵，小林宏行：第38回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅡ。HR810，長崎，1990
- 3) NEU H C, et al：The *in vitro* activity and beta-lactamase stability of Cefpirome(HR810), a pyridine Cephalosporin agent active against Staphylococci, Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*, Infection 13：146～155, 1985
- 4) ARAI S, et al *In vitro* antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum, The Jap. J. Antibiotics XL-5：969～982, 1987
- 5) KLESEL N, et al Chemotherapeutic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in laboratory animals, Infection 12：286～292, 1984

CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, OH KINKI and HIROAKI HIRAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital

6-8-5 Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

We conducted basic and clinical studies on cefpirome (CPR), a new injectable cephem antibiotic, in the obstetric and gynecological field.

Following i.v. injection of 1.0 g, the drug transferred well into tissues of the uterus and adnexa, giving sufficiently high tissue concentrations to control the pathogenic bacteria frequently involved in obstetric and gynecological infections.

Clinically, the drug was administered (i.v. drip infusion) in a daily dose of 2.0 g to six patients with intrapelvic infections (adnexitis and endometritis). The treatment was effective in all the cases.

The bacteriological response was evaluated as eliminated in 2 cases, replaced in 1 case and unevaluable in 1 case. No side effects were observed.