

産婦人科領域におけるCefpiromeの組織移行並びに臨床的検討

小原達也・松井幸雄・藤井トーム清

田中信孝

東京共済病院産婦人科*

Cefpirome(CPR)静脈内投与時の血清中濃度は1時間値の39.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高に5時間後でも2.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を保っていた。子宮各部および付属器の各組織移行濃度は血清中濃度よりやや低値であるが、1時間後に高濃度を示し、かつ比較的高濃度を長時間保った。

臨床については、骨盤腹膜炎2例、バルトリン腺膿瘍2例、卵管炎1例の合計5例に対する臨床効果は全例が有効の成績であった。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Cefpirome, 産婦人科, 組織移行, 臨床成績

Cefpirome(CPR)はヘキスト社(ドイツ連邦共和国)とルセル・ユクラフ社(フランス)が共同開発した新しい静注用セフェム系抗生物質である。本剤は*Staphylococcus aureus*, MRSAを含むグラム陽性菌及び*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*を含むグラム陰性菌に対する強く広範囲な抗菌スペクトラムを有する¹⁻⁴⁾。また実験的動物感染症において組織移行が良好であり、優れた治療効果を示すことが報告されている⁵⁻⁷⁾。

今回著者等はCPRの基礎的・臨床的検討を行い、次の結果を得た。すなわち女性性器内濃度、静脈血中濃度を検討すると共に産婦人科領域における感染症5例に本剤を投与し臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

I. 基礎的検討

1. 実験対象

昭和63年8月から同年12月までに当科で手術を施行した子宮筋腫のうち15例を対象とした。

2. 薬剤の投与方法

女性性器組織内濃度を測定するために術中両側の子宮動脈を結紮する時刻の64分～309分前にCPR 1.0gを注射用蒸留水10mlに溶解し、3分間で静脈内に注射した。

3. 検体の採取

術中、子宮動脈から採血すると同時刻に肘静脈血を採取し、両側子宮動脈の結紮を行った。採取した血液は直ちに冷蔵庫に保存し手術終了後に可及的速やかに遠沈し、上清を凍結した。次に手術終了後直ちに卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部の筋層、子宮頸部および子宮腔部からそれぞれ1g以上の組織を切除し、生理食塩水にて十分洗浄し血液を除去した後凍結した。

4. 測定方法

CPRの濃度測定はbioassay法にてクエン酸ナトリウム

培地(pH6.4)を用い、検定菌は*Bacillus subtilis* ATCC 6633により寒天平板拡散法にて測定した。

5. 測定結果

15例の血清中および組織内濃度はTable 1のとおりで、静脈内投与終了後から子宮動脈結紮まで約1時間3例、約2時間3例、約3時間3例、約4時間3例、約5時間3例である。部位別の経時的濃度推移をFig. 1～3に示した。

(1) 血清中濃度

血清中濃度はTable 1, Fig. 1に示すごとく肘静脈血と子宮動脈血は経時的に両者ともほぼ同様な漸減傾向を示した。すなわち、1時間値の39.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高に5時間後でも2.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を保っていた。

(2) 組織内濃度

子宮各部および付属器において血中濃度よりやや低値ではあるが、ほぼ同様の経時的漸減傾向を示す。薬剤の移行は速やかであり、少なくとも1時間後には高濃度を示し、かつ比較的高濃度を長時間保った。

なお、付属器では卵巣に比し卵管内濃度がやや低値であり、子宮各部では子宮内膜への移行が低値の傾向を示し、子宮頸部の濃度が高値を保つ傾向にある。

II. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

東京共済病院産婦人科で昭和63年11月から平成元年6月までに治療を行った感染症5例を対象とした。その内訳は入院治療を行った骨盤腹膜炎2例、卵管炎1例、バルトリン腺膿瘍1例、外来治療を行ったバルトリン腺膿瘍1例である。

投与方法は入院ではCPR 1gを5%ブドウ糖500mlに溶解し2時間の点滴で1日2回投与したものの2例、1gを生食100mlに溶解し1時間の点滴で1日2回投与したものの1例、

* 〒153 東京都目黒区中目黒2-3-8

Table 1. Tissue concentration of ceftioime 1.0 g i.v.

No.	BW (kg)	Time after administration (h : min)	Cervix (μg/g)	Endometrium (μg/g)	Myometrium (μg/g)	Portio (μg/g)	Tube (μg/g)	Ovary (μg/g)	Venous serum (μg/ml)	Uterine arterial serum (μg/ml)
1	61	1:04	21.6	9.33	18.5	22.0	17.6	29.4	23.0	29.8
2	53	1:05	ND	ND	ND	ND	—	—	37.2	30.7
3	45	1:06	20.3	13.1	16.5	22.7	19.4	31.2	39.0	39.2
4	49.5	1:50	7.18	10.0	10.6	12.6	9.99	13.3	10.4	19.7
5	62	2:10	11.5	5.71	6.66	12.2	8.11	10.3	19.2	18.2
6	65	2:35	6.95	5.60	7.92	9.60	9.40	12.6	17.9	17.8
7	58	3:00	11.8	8.27	8.49	10.1	7.32	12.1	17.4	11.4
8	58	3:05	5.67	2.34	6.0	6.48	3.39	6.09	8.55	7.92
9	52	3:10	6.48	6.36	7.63	6.93	8.56	—	13.3	11.9
10	51	4:00	9.05	3.48	3.20	4.38	ND	6.12	8.19	8.44
11	62	4:05	1.74	0.99	1.08	1.89	1.83	1.89	3.39	4.15
12	51	4:25	2.56	2.43	2.13	3.43	3.88	4.13	5.66	5.37
13	51	4:52	1.84	1.89	1.20	1.71	1.70	2.19	3.80	3.18
14	43	5:02	1.72	1.50	1.65	1.89	1.83	2.41	2.62	2.72
15	57	5:09	6.35	2.73	3.33	9.12	2.67	4.01	11.7	9.26

ND: not done

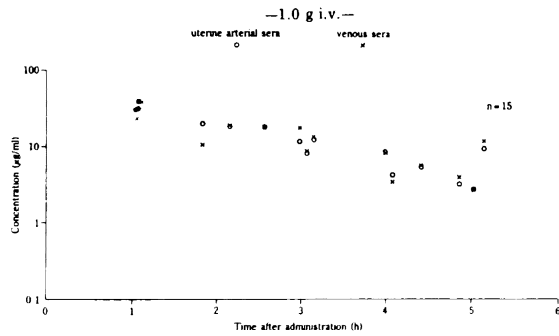


Fig. 1. Serum concentration of ceftioime.

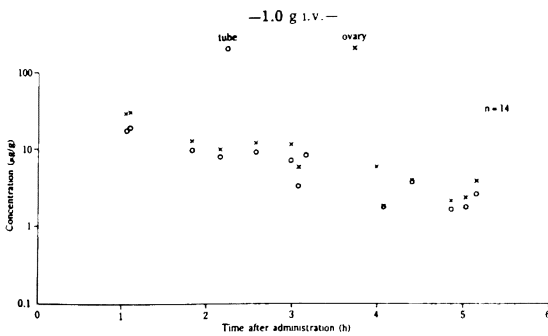


Fig. 2. Tissue concentration of ceftioime.

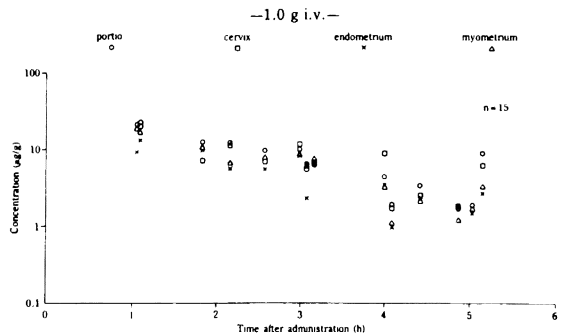


Fig. 3. Tissue concentration of ceftioime.

0.5gを生食100mlに溶解し1時間の点滴で1日2回投与したものの1例で5~8日間投与した。外来治療を行った1例は1gを蒸留水10mlに溶解し3分間かけて静注を行い1日2回を3日間、1日1回を3日間投与した。

総合効果は臨床効果、細菌学的効果並びに臨床検査値などを総合的に勘案し、判定基準に従って、著効、有効、無効の三段階に判定した。

2) 臨床成績および副作用

各症例の臨床経過をFig. 4~8に示した。

症例1は骨盤腔内液より起炎菌は証明されなかった。投与後7日目でも白血球の増加が認められたが、5日目からの臨床症状の改善により有効と判定した。症例4, 5は自他覚症状の消失までやや時間を要したが、臨床検査値はどれも速やかに好転し、7日以内に自他覚症状の消失をみたので有効と判定した。症例2, 3では1例に切開排膿を行ったが、いずれも5日以内に自他覚症状の好転をみた。

起炎菌の証明された3例では、MIC(10⁶)はそれぞれ0.025, 0.05, 0.05でCAZの0.05, 1.56, 0.78に比し低値を示し、3例とも菌消失を認めた。

全症例のまとめをTable 2に、臨床検査値をTable 3に示した。

投与期間中および投与後に本剤によると思われる副作用は全く認められなかった。

Ⅲ. 考 察

CPRは好気性、嫌気性グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有して居り、長時間の菌増殖抑制効果をもった新しいセフェム系抗生物質である。

今回我々は産婦人科領域におけるCPRの有用性を検討するためCPR 1g静注後1時間から5時間の女性性器内濃度、静脈血中濃度の測定および臨床効果の検討を行った。

1) 手術後の感染防止を行う上で抗生物質の血中ならびに組織内濃度を知ることは重要である。今回の測定結果から、速やかに組織へ移行し、比較的長時間高濃度

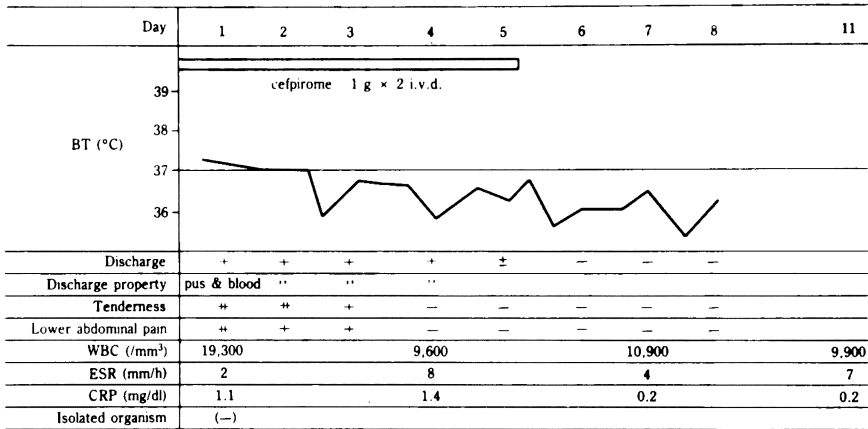


Fig. 4. Case no. 1, 41 y.o., 57 kg, pelvioperitonitis.

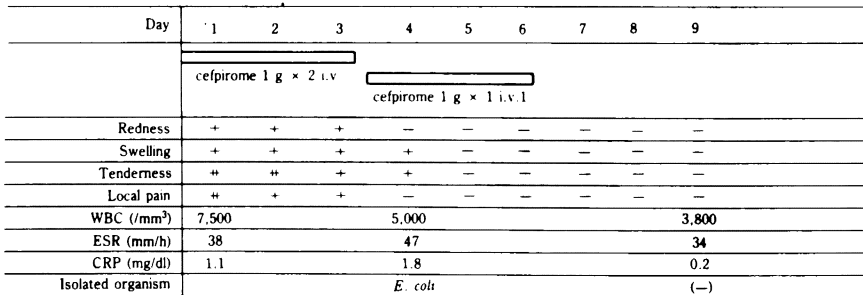


Fig. 5. Case no. 2, 26 y.o., 54 kg, Bartholin's abscess (out patient).

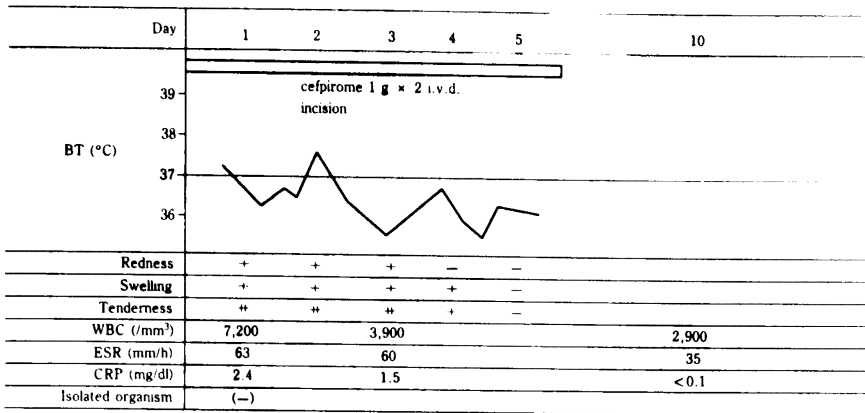


Fig. 6. Case no. 3, 49y.o., 58 kg, Bartholin's abscess.

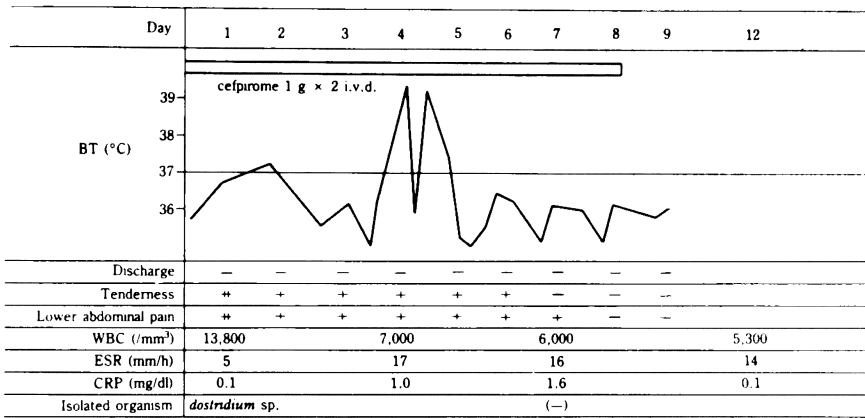


Fig. 7. Case no. 4, 21 y.o., 52 kg, pelvioperitonitis.

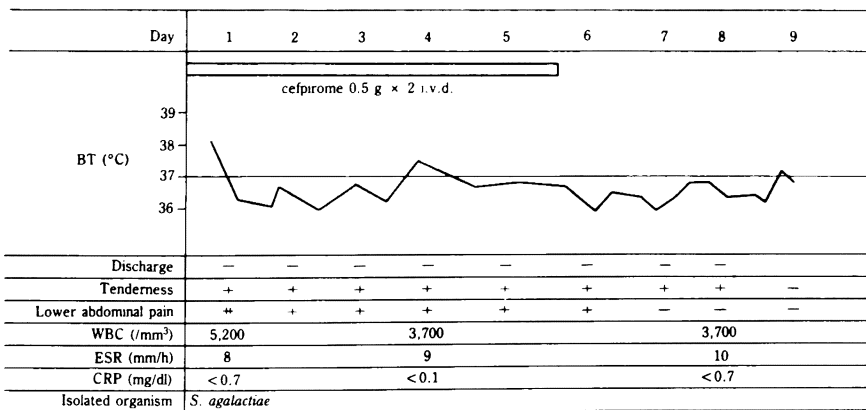


Fig. 8. Case no. 5, 31y.o., 56 kg, salpingitis.

Table 2. Clinical results of cefpirome treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Organism		Administration			Clinical course	Clinical efficacy	Side-effects
			before	after	daily dose	days	total dose			
1	41	pelvioperitonitis	(-) (pelvic cavity)	(-)	2 g (DI)	5	10 g	fever ↓, tenderness ↓ lower abdominal pain ↓ WBC 19300 → 9900 CRP (++) → (-)	good	(-)
2	26	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> *(≤ 0.025) (Bartholin pus)	(-) (Bartholin liq.)	2 g (IV) 1 g (IV)	3 3	9 g	redness ↓, swelling ↓ tenderness ↓ local pain ↓ WBC 7500 → 3800 CRP (++) → (-)	good	(-)
3	49	Bartholin's abscess	(-) (Bartholin pus)	(-) (Bartholin liq.)	2 g (DI)	5	10 g	redness ↓, swelling ↓ tenderness ↓ WBC 7200 → 2900 CRP (++) → (-)	good	(-)
4	21	pelvioperitonitis	<i>Clostridium</i> sp *(0.05) (uterine cavity)	(-) (uterine cavity)	2 g (DI)	8	16 g	fever ↓, tenderness ↓ abdominal pain lower ↓ WBC 13800 → 5300 CRP (-) → (-)	good	(-)
5	31	salpingitis	<i>S. agalactiae</i> *(0.05) (uterine cavity)	(-) (uterine cavity)	1 g (DI)	5	5 g	fever ↓, tenderness ↓ abdominal pain lower ↓ WBC 5200 → 3700 CRP (-) → (-)	good	(-)

*(): MIC

(-): no growth

Table 3. Laboratory findings

Case no.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential (%)					pts. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P	T-bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						baso	eos	neutro	lympho	mono							
1	B	544	18.2	54.5	19300	0	0	83	14	3	30.3	22	17	195	0.9	22	1.0
	A	474	15.4	46.8	10900	1	7	46	34	12	25.1						
2	B	433	13.1	41.2	7500	1	0	79	16	4	23.8	17	8	235		16.1	0.7
	A	426	13.0	40.6	3800	1	1	54	43	1	28.4	21	12	267		17.7	0.7
3	B	469	13.4	41.5	7200	1	1	73	20	5	30.8	15	18	350	0.6	9.8	0.8
	A	425	12.0	37.7	2900	0	6	25	59	10	28.1	20	17	294		15.0	0.6
4	B	450	13.7	41.5	13800	1	1	81	16	1	24.7	14	9	135	0.6	12.2	0.7
	A	388	11.7	35.6	6000	1	7	62	25	5	24.5	17	9	124	0.8	11.9	0.7
5	B	459	13.0	39.6	5200						20.6	13	8	160	0.3	13.9	0.8
	A	449	12.3	28.4	3700	1	7	50	36	6	18.6	14	7	151	0.6	16.2	0.8

B: before treatment A: after treatment

を保つことが判明した。

2) 骨盤腹膜炎2例, 卵管炎1例, バルトリン腺膿瘍2例の計5例の総合効果はいづれも有効であった。なお, 特記すべき副作用及び臨床検査値への影響は認められなかった。

以上の成績を総合的に判断するとCPRは産婦人科領域の感染症に対して安全で有用性の高い抗生物質であると考えられた。

文 献

- 1) HR810概要: ヘキストジャパン株式会社, 日本セル株式会社
- 2) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K : *In vitro* antimicrobial activity of ceftiofime, a new cephalosporin with broad antimicrobial spectrum. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 40(5) : 969~982, 1987
- 3) MITSUKUDE M, INOUE M and MITSUHASHI S : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of the new semi-synthetic cephalosporin ceftiofime. *Arzneimittelforsch/Drug Res* 39 : 26~30, 1989
- 4) GARGALIANOS P, OPPENHEIMT B A, SKEPASTIANOS P, LIYER MORE D M and WILLIAMS R J : Activity of ceftiofime (HR810) against *Pseudomonas aeruginosa* strains with characterised resistance mechanisms to β -lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22 : 841~848, 1988
- 5) KLESEL N, LIMBERT M, SCHRINNER E, SEEGER K, SEIBERT G and WINKLER I : Chemotherapeutic Properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in laboratory animals. *European Journal for the Clinical Study and treatment of Infections* 12(4) : 286~292, 1984
- 6) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S and SAKURAI T : Distribution of ceftiofime (HR810) to exudate in the croton oil-induced rat granuloma pouch and its therapeutic effects on experimental infections in pouch. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* Sept.: 1396~1399, 1988
- 7) KLESEL N, SEEGER K : Pharmacokinetic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in animals. *European Journal for the Clinical Study and treatment of Infections* 11(6) : 318~321, 1983

CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TATSUYA KOHARA, YUKIO MATSUI TOMU KIYOSHI FUJII and NOBUTAKA TANAKA,
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo-Kyosai Hospital,
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

The serum concentrations of ceftiofime (CPR) after intravenous administration retained a level of 2.62 $\mu\text{g/ml}$ even 5 h later, with a peak of 39.2 $\mu\text{g/ml}$ 1 h after administration. CPR concentrations in various parts of the uterus and penetration of the drug in adnexal tissues were still high 1 h after administration, though somewhat lower than the serum concentrations, and retained relatively high levels for a long time.

Clinical efficacy of the drug was satisfactory in all five cases studied: pelvic peritonitis (2), Bartholin's abscess (2) and salpingitis (1).

No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.