

## 産婦人科領域におけるCefpiromeの基礎的・臨床的検討

長 南薫

昭和大学藤が丘病院産婦人科\*

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

斉藤 裕

亀田総合病院産婦人科

新しい注射用セフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)について、抗菌力、組織移行性の基礎的検討と産婦人科領域感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 臨床分離菌に対する抗菌力は、グラム陽性球菌に対してすぐれた抗菌活性を示し、そのMIC<sub>80</sub>は、グラム陽性球菌(*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*)に対し0.2~12.5 µg/ml, グラム陰性桿菌(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Ind. (+) *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*)に対するMIC<sub>80</sub>は≤0.025~12.5 µg/mlに分布した。

2. 本剤1g静注後の血漿中濃度は、30分値59.7±5.7 µg/ml, 8時間値1.3±0.3 µg/ml, 半減期1.53時間であった。8時間までの尿中排泄率は86.2±8.6%で大部分は2時間以内に排泄された。

本剤1g静注後の血漿中、骨盤内性器組織中濃度を測定した。肘静脈血及び子宮動脈血の血漿中濃度はほぼ一致し、そのC<sub>max</sub>(C<sub>0</sub>)は、それぞれ94.4 µg/ml, 86.7 µg/mlであった。また、子宮、卵管等各組織内濃度のC<sub>max</sub>は11.3~51.4 µg/gが認められ、それらの消失は血漿と同様な推移を示した。また、これらの濃度は主な感染起炎菌のMIC<sub>80</sub>値を上回った。

本剤1g静注後の骨盤死腔浸出液中濃度は、血中より長くとどまり、投与後2時間で平均18.4 µg/mlとピークを示し、投与後12時間で6.92 µg/mlが検出され、半減期は8.29時間であった。

3. 臨床成績では産婦人科領域感染症16例(子宮内膜炎9例, 子宮旁結合織炎5例, 骨盤腹膜炎1例, 外陰部膿瘍1例)に対し、本剤1回0.5~1g, 1日2回, 4~13日間使用した。その結果臨床効果は16例中16例有効であり、細菌学的効果は12例中8例(66.7%)が消失した。自覚的な副作用は認められなかったが、臨床検査値異常として1例、軽度の好酸球の上昇が認められた。

以上の諸成績から、産婦人科領域感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

**Key words** : Cefpirome, 抗菌力, 性器組織移行, 産婦人科感染症, 臨床効果

Cefpirome(CPR)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で、共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。

本剤はセファロsporin骨格の7位側鎖にcefotaxime(CTX)と同様のsyn-methoxyimino-aminothiazolyl基を、3位側鎖にcyclopentenopyridine基を導入した独特の構造を有する抗生物質である<sup>1)</sup>。

従来のセフェム系抗生物質であまり効果の期待できな

かった*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ならびに*Serratia marcescens*を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して、本剤はすぐれた抗菌作用を示す<sup>3)</sup>。また、その抗菌作用は殺菌的であり、各種細菌の産生するβ-lactamaseに対して、低結合親和性を有し、極めて安定である<sup>4,5)</sup>。

本剤は静脈内投与により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、組織移行性も良いとされている<sup>2)</sup>。

\* 〒145 東京都大田区上池台1-28-1

今回我々は、本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため、臨床分離菌の感受性分布、吸収・排泄、骨盤内性器組織や骨盤死腔浸出液への移行性の基礎的検討および、産婦人科領域感染症に対する臨床効果、副作用等を検討した。

## I. 実験方法

### 1. 抗菌力

本剤の感受性分布は、産婦人科病巣由来の臨床分離保存株10菌種188株について、日本化学療法学会標準法により、最小発育阻止濃度(MIC)をceftazidime(CAZ), cefotiam(CTM)を比較薬剤として測定した。

### 2. 血漿、尿、組織および浸出液中濃度

#### 1) 対象、薬剤投与方法および検体採取法

血漿中濃度、尿中濃度、骨盤内性器組織内濃度は、肝・腎機能正常な子宮筋腫患者で単純子宮全摘術施行患者26例を対象とした。

投与方法は、本剤1gを20mlの5%ブドウ糖液に溶解し、3分間で静注した。

組織採取法は、薬剤投与後、一定時間後に手術的に子宮および付属器等を別出し、同時に肘静脈、子宮動脈より採血した。採取時間は子宮動脈結紮時とした。剔出臓器は生理食塩液で洗浄して血液を除去後、必要部分を採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結した。

骨盤死腔浸出液は、広汎性子宮全摘術施行患者3例に術後本剤1gを静注し、以後ドレーンから経時的に浸出液を採取し、その遠心上清を凍結保存して測定に供した。

#### 2) 濃度測定法

寒天平板拡散法(Disc法)によるbioassay法にて測定した。検定菌は、*Bacillus subtilis* ATCC6633で、検定用培地はクエン酸ナトリウム培地、組織試料の希釈は0.1Mリン酸緩衝液(pH6.0)で行った。検出限界は、血漿・尿・死腔浸出液では、 $<0.78\ \mu\text{g/ml}$ 、組織では $<0.2\ \mu\text{g/ml}$ であった。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 対象・方法

臨床試験は、昭和63年9月より平成元年9月までの間に国際親善総合病院産婦人科、国井産婦人科病院、亀田総合病院産婦人科に入院した産婦人科領域感染症患者16例を対象とした。

投与方法は、1回0.5~1.0g、1日2回4~13日間使用した。

本剤使用中における副作用については、本剤に起因するとおもわれる症状を厳密に観察した。また、本剤投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数, 血液像), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-p), 腎機能検査(BUN, s-Cr), 尿検査等を行い、検査値異常変動を示

した症例については本剤との関連の有・無について検討を加えた。

#### 2) 効果判定基準

臨床的效果、細菌学的効果ならびに臨床検査値などを総合的に観察し、主要自覚症状が3日以内に著しく改善され治癒に至った場合を著効とし、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効とし、主要症状が3日経過しても改善されない場合は無効とした。

## II. 成績

### 1. 抗菌力 (Table 1)

*S. aureus* 20株に対する本剤のMICは $0.2\sim0.78\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は、 $0.39\ \mu\text{g/ml}$ であり、sharpな感受性を示し、他剤との比較ではCTMよりもやや優り、CAZよりも明らかに優れていた。

*Staphylococcus epidermidis* 20株に対する本剤のMICは $0.1\sim6.25\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は $0.2\ \mu\text{g/ml}$ であり、他剤より優れていた。

*Enterococcus faecalis* 20株に対する本剤のMICは $3.13\sim12.5\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は $12.5\ \mu\text{g/ml}$ と他剤に比べ、極めて優れていた。

*Escherichia coli* 20株に対する本剤のMICは $\leq 0.025\sim0.1\ \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピーク値が $\leq 0.025\ \mu\text{g/ml}$ 以下とsharpな感受性を示し、他剤より抗菌力が優れていた。

*Klebsiella pneumoniae* 20株については、*E. coli*と同様に、 $\leq 0.025\sim0.1\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は $0.05\ \mu\text{g/ml}$ と低値を示し、CAZの約2倍、CTMの約4倍優れていた。

*Proteus mirabilis* 18株に対しては、CAZに次いで優れ、分布は $0.05\sim0.1\ \mu\text{g/ml}$ とsharpな感受性を示した。

Ind. (+) *Proteus* 20株に対しては、 $0.05\sim6.25\ \mu\text{g/ml}$ と比較的広く分布した。MIC<sub>80</sub>は、 $0.2\ \mu\text{g/ml}$ であり、CAZに次ぐ感受性であった。

*Enterobacter cloacae* 10株については、本剤のMIC分布は $0.05\sim1.56\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は $0.05\ \mu\text{g/ml}$ であり、他剤より優れていた。

*P. aeruginosa* 20株に対しては、本剤のMICは $0.78\sim50\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC<sub>80</sub>は $12.5\ \mu\text{g/ml}$ で、CAZに次ぐ抗菌力であった。

*Citrobacter freundii* 20株については、本剤のMIC分布は $\leq 0.025\sim0.05\ \mu\text{g/ml}$ と $1.56\sim6.25\ \mu\text{g/ml}$ の2つに分布する2峰性を示した。他剤は多くが耐性傾向を示していた。

### 2. 吸収・排泄

本剤1g静注時の血漿中濃度をFig. 1に示した。血漿中濃度は静注30分後、 $59.7\pm 5.7$ (平均 $\pm$ SD)  $\mu\text{g/ml}$ 、8時

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^6$  cells/ml)

Organisms	Drugs	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>
<i>S. aureus</i> (20 strains)	CPR				2	15	3								0.39	0.39
	CAZ							1	15	1	2		1		3.13	3.13
	CTM				2	15		2		1					0.39	0.39
<i>S. epidermidis</i> (20 strains)	CPR			10	6	1	1			2					0.1	0.2
	CAZ							1	13	3	1	2			3.13	6.25
	CTM				4	9	4	2	1						0.39	0.78
<i>E. faecalis</i> (20 strains)	CPR								1	12	7			20	$\geq 100$	$\geq 100$
	CAZ												12	8	50	100
	CTM														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>E. coli</i> (20 strains)	CPR	16	3	1											0.1	0.1
	CAZ		7	9	4										0.05	0.1
	CTM		10	6	3	1									0.05	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (20 strains)	CPR	8	10	2											0.1	0.1
	CAZ		2	15	3										0.2	0.2
	CTM		1	6	12	1									0.1	0.1
<i>P. mirabilis</i> (18 strains)	CPR		5	13											0.05	0.05
	CAZ	1	15	2											0.2	0.2
	CTM			1	14	3									0.1	0.1
Ind. (+) <i>Proteus</i> (20 strains)	CPR		1	11	4	1	2			1					0.1	0.2
	CAZ	3	10	4	3										0.05	0.1
	CTM							2	2	2	1	1	1	11	$\geq 100$	$\geq 100$
<i>E. cloacae</i> (10 strains)	CPR		8			1									0.05	0.05
	CAZ				8							2			0.2	0.2
	CTM					4		4						2	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (20 strains)	CPR						1	3	9	1	3		3		3.13	12.5
	CAZ					3	2	9	2	1			3		1.56	3.13
	CTM													20	$\geq 100$	$\geq 100$
<i>C. freundii</i> (20 strains)	CPR	2	3					3	10	2					3.13	3.13
	CAZ				1	1	3							15	$\geq 100$	$\geq 100$
	CTM					1	3	1					15	$\geq 100$	$\geq 100$	

CPR: cepiprome CAZ: ceftazidime CTM: ceftotiam

間後では $1.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ が得られ、その半減期は1.53時間であった。

また、尿中排泄はFig. 2に示すパターンで、8時間以内の排泄率は $86.2 \pm 8.6\%$ であったが、その大部分は2時間以内に排泄された。

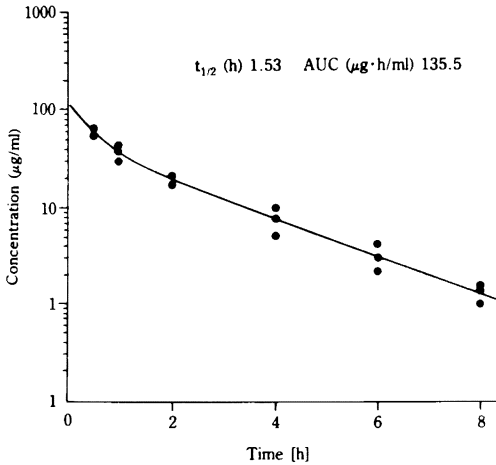
3. 骨盤内性器組織内濃度

本剤1g静注後の肘静脈血、子宮動脈血漿中濃度および子宮各組織内濃度をTable 2に示した。また、その各数値と解析によって得られたSimulation curveを図示したのが、Fig. 3である。肘静脈血と子宮動脈血の血漿中濃度推移はほぼ一致し、その $C_{\text{max}}(C_0)$ はそれぞれ $94.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $86.7 \mu\text{g/ml}$ であった。また、半減期はそれぞれ1.79時間、2.06時間であった。

子宮、卵管等各組織内濃度の $C_{\text{max}}(C_0)$ は $11.3 \sim 51.4 \mu\text{g/g}$ であり、それらの消失は血漿と同様な推移を示した。また、半減期は $0.95 \sim 2.47$ 時間であった。

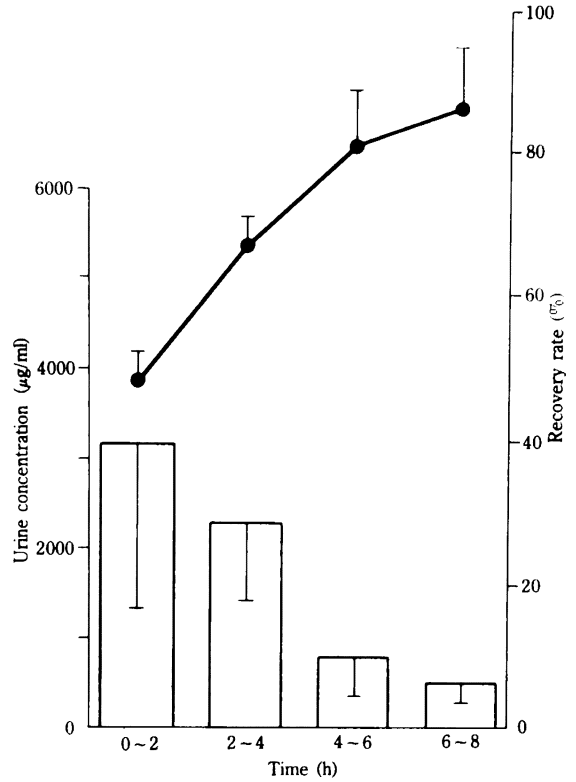
4. 骨盤死腔滲出液中濃度

本剤1.0g静注後の血漿中濃度および骨盤死腔滲出液中濃度をFig. 4に示した。滲出液中では血漿中より長くとり、2時間後で $18.4 \mu\text{g/ml}$ のピーク値に達し、4時



Case no.	Age (y)	Time (h)						
		0.5	1	2	4	6	8	
1	47	64.9	30.2	21.5	9.97	4.22	1.40	
2	45	53.7	42.5	17.8	5.12	2.20	1.02	
3	46	60.6	38.5	21.4	7.93	3.03	1.53	
Mean ± SD		59.7 ± 5.7	37.1 ± 6.3	20.2 ± 2.1	7.7 ± 2.4	3.2 ± 1.0	1.3 ± 0.3	

Fig. 1. Concentration of cefpirome in venous plasma after 1 g i.v. injection.



Case no.	Age (y)	Items	Time (h)			
			0-2	2-4	4-6	6-8
1	47	urine concentration (μg/ml)	1930	2160	341	432
		excreted amount (mg)	443.9	194.4	81.8	43.2
		recovery rate (%)	44.4	63.8	72.0	76.3
2	45	urine concentration (μg/ml)	2320	1490	914	376
		excreted amount (mg)	487.2	178.8	182.8	48.9
		recovery rate (%)	48.7	66.6	84.9	89.8
3	46	urine concentration (μg/ml)	5260	3170	1130	758
		excreted amount (mg)	526.0	190.2	146.9	60.6
		recovery rate (%)	52.6	71.6	86.3	92.4
Mean ± SD		urine concentration	3170 ± 1820	2273 ± 846	795 ± 408	522 ± 206
		excreted amount	486.7 ± 41.1	187.8 ± 8.1	137.2 ± 51.2	50.9 ± 8.9
		recovery rate	48.6 ± 4.1	67.3 ± 4.0	81.1 ± 7.9	86.2 ± 8.6

Fig. 2. Urinary excretion of cefpirome after 1 g i.v. injection.

Table 2. Concentration of cefpirome in serum and genital tissues after i.v. injection of 1 g

Time (min)	Case no.	Age (y)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ )					
			cubital vein	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	oviduct	ovary
13	1	45	57.5	65.8	22.6	26.6	51.9	39.9	10.8	16.7
16	2	42	84.2	70.0	2.61	12.4	36.2	45.1	21.8	15.5
20	3	46	83.1	85.0	NT	63.0	61.6	38.4	NT	NT
22	4	49	57.4	40.6	26.2	29.3	34.2	32.4	NT	NT
24	5	52	59.7	60.9	31.6	36.9	40.5	39.3	30.9	41.1
30	6	45	60.6	58.8	NT	30.6	41.1	34.1	38.1	36.9
47	7	38	48.8	38.6	30.9	55.2	29.1	28.1	NT	NT
65	8	52	20.2	21.9	16.0	15.3	20.2	20.3	15.0	14.2
75	9	44	35.2	38.2	6.68	16.2	26.4	20.8	16.5	24.7
93	10	48	24.6	25.2	10.0	12.0	8.46	102.0	54.0	7.59
95	11	39	21.6	18.3	9.26	14.1	13.5	16.2	10.6	13.0
110	12	37	15.3	13.9	11.9	11.1	10.3	24.6	16.5	NT
140	13	44	14.8	14.2	6.90	7.64	9.72	6.05	NT	NT
154	14	47	13.8	13.3	6.59	6.94	10.8	9.99	9.49	NT
207	15	40	9.39	8.27	5.01	3.89	5.95	9.16	NT	NT
235	16	40	4.74	4.19	2.19	2.37	4.20	4.59	2.94	4.68
247	17	39	6.78	6.02	2.21	2.70	3.20	3.96	3.06	5.40
303	18	55	5.81	ND	5.06	3.08	3.67	5.39	4.93	8.36
335	19	40	1.57	1.78	ND	ND	1.01	1.82	NT	NT
340	20	48	4.46	4.21	1.95	1.42	2.54	2.52	2.94	3.00
402	21	35	2.33	2.25	1.10	1.22	1.20	2.26	5.24	1.69
410	22	41	1.89	2.11	1.45	1.17	2.22	1.97	NT	NT
425	23	38	2.95	4.70	1.64	2.30	1.72	2.57	1.96	2.81

ND: not detected NT: not tested

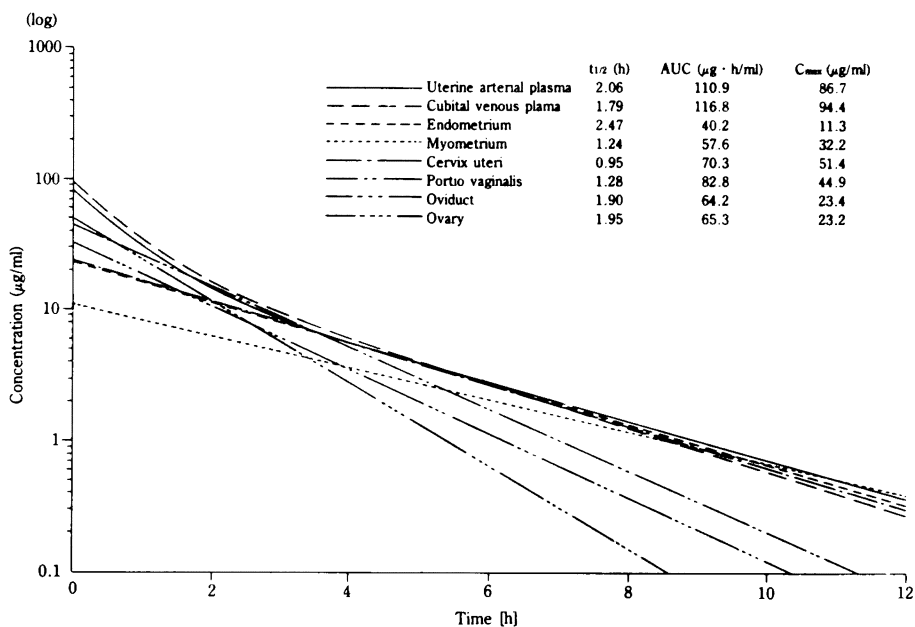


Fig. 3. Simulation curve of cefpirome concentration in plasma and genital tissues after 1 g i.v. injection.

間後に16.4  $\mu\text{g/ml}$ , 12時間後で6.92  $\mu\text{g/ml}$ が検出された。半減期は8.29時間であった。この濃度も主要病原菌のMIC<sub>80</sub>値を長時間にわたりカバーすることを示している。

Ⅲ. 臨床成績

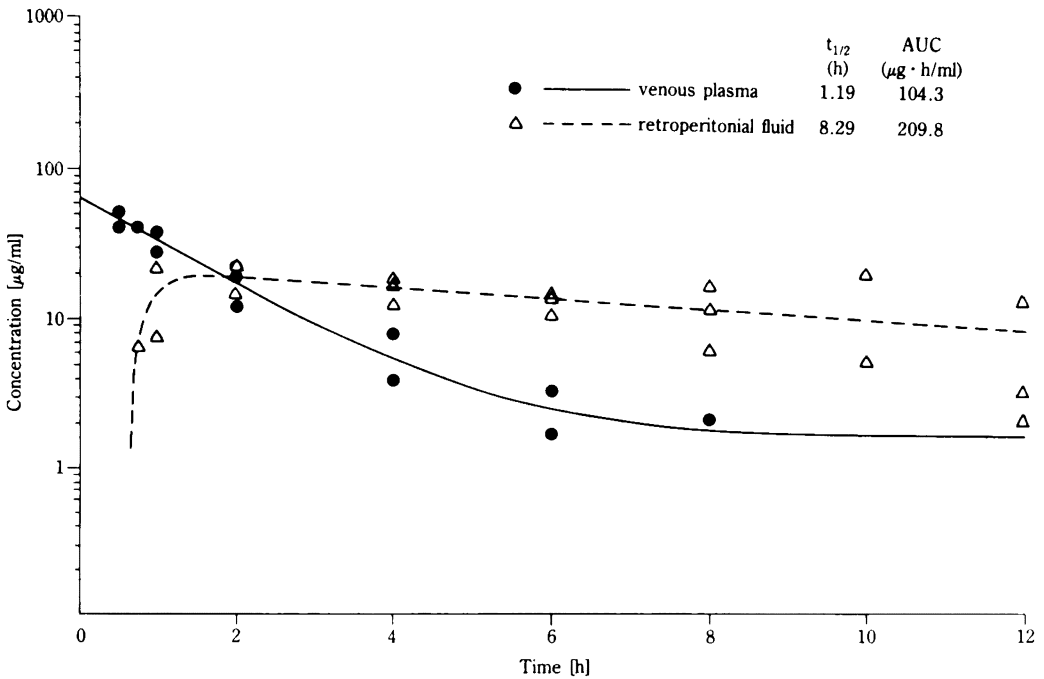
1. 疾患別臨床効果

Table 3に示すように、子宮内膜炎9例中著効1例、有効8例、子宮旁結合織炎5例中5例有効、骨盤腹膜炎1例有効、外陰膿瘍1例有効で、総計16例全例有効以上であった。

各症例について以下簡略に述べる。

Case No. 1は基礎疾患のない子宮内膜炎で、37.4℃の発熱と下腹部痛を訴えて来院した症例で、下腹部圧痛、子宮圧痛著明、WBC 12400、ESR 7~12mm/hr、CRP(++)が認められ、本剤、1回1g1日2回点滴静注3日間で、主症状が消失し、5日で全治した。子宮内容から、*E. coli*、*Streptococcus agalactiae*が検出され、治療後は消失し、著効と判定された。

Case No. 2は、妊娠第10週、自然流産後12日目に発病した子宮内膜炎で、39℃の発熱、下腹部痛、子宮圧痛著明であり、WBC 9400、ESR 45mm/hr、CRP(++)



Case no.	Age (y)	Specimen	Time (h)								
			0.5	0.75	1	2	4	6	8	10	12
1	49	venous plasma	50.8		35.9	19.2	3.75	1.65			
		retroperitoneal fluid					12.4	14.3	16.4	20.0	15.2
2	72	venous plasma		40.9	37.9	21.7	7.99	3.27	2.02		
		retroperitoneal fluid		6.47	7.48	14.6	18.7	10.7	6.18		2.15
3	40	venous plasma	40.2		27.3	11.9	3.97	1.60			
		retroperitoneal fluid			21.6	22.2	18.2	13.0	11.7	5.08	3.40
Mean		venous plasma	45.5	40.9	33.7	17.6	5.24	2.17	2.02		
		retroperitoneal fluid		6.47	14.5	18.4	16.4	12.7	11.4	12.5	6.92

Fig. 4. Concentration of cefpirome in venous plasma and retroperitoneal fluid after 1 g i.v. injection.

Table 3. Clinical response to cefpirome treatment

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Administration			Organism		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Usefulness	Side-effects
				method	daily dosage	duration (day)	total (g)	before				
1	33	48	endometritis	d.i.	1 × 2	5	8.0	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>S. agalactiae</i> ( $\leq 0.025$ )	excellent	eradicated	very satisfactory	(-)
2	31	56	endometritis (post-abortion)	d.i. + i.v.	1 × 2	5	9.0	<i>E. faecium</i> (6.25) <i>S. haemolyticus</i> (0.39)	good	replaced	satisfactory	(-)
3	24	56	endometritis (D & C)	i.v.	1 × 2	4	7.0	<i>K. pneumoniae</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ )	good	eradicated	satisfactory	(-)
4	24	56	endometritis (D & C)	i.v.	1 × 2	4	7.0	(-)	good	unknown	satisfactory	(-)
5	49	78	endometritis	d.i.	1 × 2	6	12.0	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>S. agalactiae</i> ( $\leq 0.025$ )	good	eradicated	very satisfactory	(-)
6	25	59	endometritis (D & C)	d.i.	0.5 × 2	4	4.0	(-)	good	unknown	satisfactory	(-)
7	19	52	endometritis (D & C)	i.v.	1 × 2	4	8.0	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	good	unchanged	satisfactory	(-)
8	21	52	endometritis (D & C)	i.v.	1 × 2	4	7.0	CNS (1.56) <i>E. avium</i> (1.56)	good	replaced	satisfactory	(-)
9	22	57	endometritis (D & C)	i.v.	1 × 2	4	7.0	NFR (3.13)	good	eradicated	satisfactory	(-)
10	55	58	parametritis (uterine cancer) (hysterectomy)	i.v.	1 × 2	12	23.0	<i>E. faecium</i> (50) <i>E. faecalis</i> (6.25)	good	decreased	satisfactory	(-)
11	40	70	parametritis (uterine myoma) (hysterectomy)	i.v.	1 × 2	5	9.0	CNS <i>E. faecium</i> (6.25) <i>E. faecalis</i> (1.00)	good	decreased	satisfactory	(-)
12	52	70	parametritis (uterine myoma) (hysterectomy)	d.i.	1 × 2	8	16.0	<i>B. fragilis</i> (400) <i>E. coli</i> (0.05)	good	eradicated	satisfactory	(-)
13	42	48	parametritis (uterine myoma) (hysterectomy)	i.v.	1 × 2	13	26.0		good	unknown	satisfactory	(-)
14	47	46	parametritis (uterine myoma) (hysterectomy)	i.v.	1 × 2	10	19.0		good	unknown	satisfactory	(-)
15	29	48	pelvoperitonitis (uterine myoma) (hysterectomy)	i.v.	1 × 2	5	9.0	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>S. epidermidis</i> (0.78)	good	unchanged	satisfactory	(-)
16	35	45	vulvar abscess	i.v.	1 × 2	7	14.0	<i>S. protegens</i> ( $\leq 0.025$ )	good	eradicated	satisfactory	(-)

D &amp; C: dilatation and curettage. NFR: glucose non-fermentative Gram-negative rods. CNS: coagulase-negative staphylococci

が認められた。本剤1日2g, 5日間投与により諸症状改善し, 有効であった。子宮内容より*E. faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*が検出されたが治療により消失した。

Case No. 3は妊娠12週, 中絶術後3日目に発病した子宮内膜炎で前投薬にBAPCが4日間投与されているが, 38℃の発熱, 膿血性分泌物, 下腹痛, 子宮圧痛があり, WBC 16000, ESR 22mm/hr, CRP(+)を認めた。本剤1日2g4日間投与で改善し有効であった。子宮内容より*E. coli*, *K. pneumoniae*が検出されたが治療後は陰性化した。

Case No. 4は妊娠12週, 中絶術後3日目に発症した子宮内膜炎で, 38℃の発熱, 下腹痛, 子宮圧痛, 膿血性分泌物があり, WBC 18100, ESR 25mm/hr, CRP(+)を認め, 前投薬としてBAPCを投与されていたが無効であった。本剤1日2g投与により, 改善し有効であった。子宮内容培養結果は陰性で細菌学的効果は不明である。

Case No.5も基礎疾患のない子宮内膜炎で, 強度の下腹痛と38.6℃の発熱があって入院し, 子宮体部圧痛著明, 膿性帯下あり, WBC 18800, ESR 90mm/hr, CRP(6+)が認められた。本剤1回1g1日2回点滴静注6日間で改善し, 有効と判定した。治療前, 子宮内容より, *S. aureus*, *S. agalactiae*が検出され, 治療後消失した。

Case No. 6は, 妊娠13週, 中絶術後, 39℃の発熱, 下腹痛をもって発症した子宮内膜炎で, 前投薬はなく, 膿血性分泌物, 子宮圧痛, WBC 12900, ESR 70mm/hr, CRP(6+)を認めた。本剤1日2g 4日間投与により改善し, 有効であった。子宮内容培養結果は陰性であった。

Case No. 7, 8, 9はいづれも, 妊娠中期中絶術後の子宮内膜炎で, 発熱, 下腹痛, 子宮圧痛等があり, 白血球増多, 血沈亢進, CRP陽性があり, 前投薬BAPC無効で, 本剤1日2g4日間で改善され, 有効であった。子宮内容培養により, 3例とも菌が検出されたが, No. 7は不変, No. 8は菌交代, No. 9は消失した。

Case No. 10は, 子宮頸癌Iaで子宮準広汎全剥術後10日目に38℃の発熱, 下腹痛をもって発症した子宮旁結合織炎で, 膿血性の分泌物が多く, 本剤1日2g7日間使用で, かなり分泌物が減少し, 12日ではほぼ消失し, その他症状も改善して有効と判定した。結合織分泌物から*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*が検出されたが, 治療後は*E. faecalis*が残存した。

Case No. 11, 12, 13, 14はいづれも子宮筋腫で子宮単純全剥術後7~9日目に, 発熱, 下腹痛, 膿性分泌物増量等の症状を伴って発症したもので, 手術後感染予防の目的でCPM, BAPCが投与されている。骨盤結合織よりの分泌物の細菌培養で, No.11からはCNS, *E. faecium*,

*E. faecalis*が, No.12からは*Bacteroides fragilis*と*E. coli*が検出された。No.13, 14は培養陰性で菌不明であった。本剤1日2g, 5~13日間投与で改善し, 全例有効と判定された。

Case No. 15は子宮筋腫核出術後ドレーンを挿入し, 術後CPM, BAPCを投与したが, 6日目より38℃の発熱あり, 下腹痛増強し, 滲出液が増量して骨盤腹膜炎と診断された症例で, 本剤1日2g5日間投与により改善し, 有効と判定された。ドレーン滲出液の培養では*S. epidermidis*, *E. faecalis*が検出されたが, 不変であった。

Case No.16は, 外陰部膿瘍で, 切開併用し, 本剤7日間を投与し, 有効であった。

## 2. 疾患別細菌学的効果

治療前細菌が検出されて細菌学的効果が判定できたのは16例中12例で, そのうち子宮内膜炎9例は, 消失4例, 菌交代2例, 不変1例, 不明2例であり, 骨盤内感染症6例では消失1例, 減少2例, 不変1例, 不明2例であり, 外陰膿瘍1例は消失した。以上を総括すると, 全体の菌の消長は12例中, 消失6例, 菌交代2例であった。

## 3. 分離菌別細菌学的効果

Table 3に示す如く, 単独菌種分離症例3例中, 2例消失, 不変1例であり, 複数菌種分離症例9例では, 消失4例, 減少2例, 菌交代2例, 不変1例で, 全体の消失率は66.6%(8/12)であった。

これを延べ菌種についてみると, グラム陽性菌9菌種16株, グラム陰性菌3菌種5株, 嫌気性菌1菌種1株で, 合計13菌種22株であり, 治療後は17株(77.2%)が消失した。

## 4. 副作用

副作用と思われる症状は全くなく, 血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。

使用前後の臨床検査値はTable 4に示す如く, 1例に軽度の好酸球の上昇が認められたが, それ以外では異常値を示した例はなかった。

## 5. 総括

以上の臨床成績を総括すると, CPRは産婦人科的感染症に対して, 臨床的, 細菌学的効果が認められ, 副作用はないことを認めた。

## IV. 考 案

CPRは新しい注射用セフェム系抗生物質で, 化学構造上いわゆるoxime型に属する。

抗菌力の特徴としては, *S. aureus*, *S. epidermidis*を含むグラム陽性菌, *P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌等, 広域の抗菌スペクトルを有し, 強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

また, 各種の $\beta$ -lactamaseに対し安定である<sup>3-5)</sup>。

臨床薬理学的な性質としては, 静脈内投与により投与



量に比例した良好な血中濃度が得られ、血中半減期はほぼ1.7時間である。尿中に約80%が排泄され、組織移行性も良好である<sup>2)</sup>。

これらの諸点について、1990年5月、第38回日本化

学療法学会総会、新薬シンポジウムで全国的共同研究の成果が報告され、有用性が評価された<sup>4)</sup>。

我々もこのシンポジウムの一環として産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

Table 4. Laboratory findings of cefpirome

Case no.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosi. (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	370	11.9	34.2	12400	0	17.6	9	7	86	5	0.6
	A	414	13.1	38.3	5000	3.0	22.4	15	14	86	9	0.7
2	B	514	14.7	37.7	9400	1.0	19.5	8	10	86	9	1.0
	A	455	12.2	35.5	5500	3.0	25.3	6	7	79	7	1.1
3	B	491	14.3	34.9	16000	0	26.9	10	16	104	9	0.9
	A	442	13.3	31.7	8700	2.0	25.2	9	17	96	7	0.8
4	B	453	12.9	32.5	18100	0	23.4	15	8	102	10	0.8
	A	427	12.8	30.1	5000	3.0	21.2	18	7	98	8	0.9
5	B	334	11.0	35.0	18800		18.1	14	17	98	16	0.9
	A	346	11.0	35.0	9900	0.5	19.9	23	12	147	10	0.8
6	B	380	11.7	34.3	12900	0.5	15.6	13	5	87	8	0.8
	A	408	12.6	37.0	4800	10.5	17.8	12	11	94	8	0.8
7	B	436	13.0	36.5	12200	0	23.8	10	11	94	7	0.6
	A	406	11.9	34.8	6200	1.0	24.2	8	8	72	6	0.7
8	B	467	13.4	31.2	15900	1.0	27.2	16	7	116	10	0.8
	A	464	13.4	32.3	8100	3.0	25.4	14	5	103	9	0.7
9	B	437	12.9	39.7	19400	0	28.6	12	7	211	12	0.9
	A	418	12.7	35.8	5200	6.0	34.1	11	4	195	10	0.8
10	B	383	10.9	29.1	8600	0	32.9	22	15	119	16	1.0
	A	364	11.0	28.1	3200	1.0	18.1	29	22	95	12	0.9
11	B	305	7.7	23.4	9800	2.0	21.0	14	16	104	10	0.8
	A	347	9.7	26.5	7000	0	18.6	27	11	97	15	0.9
12	B	382	12.9	36.2	8300	0	26.1	20	8	142	16	0.8
	A	392	12.6	37.7	4900	1.0	29.4	25	11	138	17	0.9
13	B	320	10.5	29.8	8600	1.0	18.4	20	12	6.2*	9	0.8
	A	354	11.8	34.1	4500	0	24.4	21	14	5.0*	10	0.9
14	B	312	9.3	21.9	8700	0	31.6	25	29	149	14	0.9
	A	369	11.0	26.9	4900	0	38.5	23	28	136	13	0.8
15	B	219	7.0	20.3	8600	1.0	37.4	14	10	161	11	0.8
	A	269	8.2	25.6	7200	2.0	62.5	18	12	152	13	0.6
16	B	478	10.9	37.5	8000	0	42.6	11	5	138	9	1.3
	A	410	10.0	31.7	5800	3.0	25.8	19	16	142	7.1	0.6

B: before A: after \*Bessey Lowry method

近年の産婦人科的感染症からは、好気性、嫌気性のグラム陽性、陰性菌などが複数で検出されることが多いことは認められおり、我々もこれを経験している。近年は、いわゆる第三世代セフェム剤の繁用から、グラム陽性菌の増加が注目されているが、本剤の抗菌スペクトルはこれらに対しても抗菌力を有しており、細菌学的効果は期待してよいものとみられる。

抗菌力についての我々の成績はシンポジウムの成績とはほぼ一致し、同様な感受性分布を示した。

本剤の吸収、排泄、体内動態については、静脈内投与後速やかにピークレベルに達し、その値も高く、血中半減期は約1.53時間である。尿中排泄率も高く、8時間内に約86%が排泄されており、シンポジウムの集計成績とはほぼ一致している。

本剤の組織分布、すなわち骨盤内性器組織濃度や骨盤死腔滲出液中濃度については、我々の測定した成績では、移行は良好で、血中濃度とよく相関した濃度推移を示し、その濃度は主要な感染起因菌のMICをカバーしていることから、CPRは1回1g、1日2回投与で臨床効果を期待できることを示しているものと考えられる。

臨床成績では産婦人科的感染症に対し、1回1g 1日2回の静脈内投与で16例全例に臨床効果を認め、細菌学的効果は分離菌別分類で77.2%であり、シンポジウムにおける成績と同傾向とあってよく、基礎的成績とも一致するといえる。

副作用については、シンポジウムでは、3.1%に認められ、重篤なものはなく、我々も経験しなかった。しかし他のセフェム剤同様の注意を要するものとする。

#### 文 献

- 1) HR810概要, ヘキストジャパン株式会社・日本ルセル株式会社
- 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) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K. *In vitro* antimicrobial activity of cefpirome, A new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Jap. J. of Antibiotics*, XL-5: 969~981, May, 1987
- 4) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K.  $\beta$ -Lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum, *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 713~718, Nov. 1986
- 5) NEU HC, CHIN NX, LABTHAVIKUL P. The *in vitro* activity and beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against staphylococci, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection*, 13(3): 146~155, 1985

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University  
1-2-1 Kamiikedai, Ota-ku, Tokyo 145, Japan

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

HIROSHI SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kameda General Hospital

We investigated cefpirome (CPR), a newly developed injectable antibiotic, for its antibacterial activity, plasma concentration, penetration into intrapelvic genital organs and clinical efficacy in obstetrics and gynecology, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity: The MIC<sub>80</sub> values ranged from 0.2–12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for Gram-positive cocci, and  $\leq 0.025$ –12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for Gram-negative rods.

### 2. Plasma and urinary concentrations

The plasma level was  $59.7 \pm 5.7$  (mean  $\pm$  SD)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 30 min, and  $1.3 \pm 0.3$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 8 h after injection of CPR 1 g. The half-life of CPR in plasma was 1.53 h. Urinary excretion of CPR was  $86.2 \pm 8.6\%$ . Almost all of the drug was excreted in 2 h or less.

### 3. Tissue penetration

The peak levels in venous and urerine arterial plasma were 94.4, and 86.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  after 1 g injection. The range of the peak tissue levels was 11.3–51.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The level in retroperitoneal fluid was 18.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (peak) at 2 h, and 6.92  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 12 h after CPR 1 g injection. The half-life of CPR in retroperitoneal fluid was 8.29 h.

### 4. Clinical results

CPR was given to 16 patients with obstetric and gynecological infections at a daily dose of 1–2 g for 4–13 days. The clinical efficacy was 100%, and the eradication rate against isolated organisms was 66.7% (8/12). No side effects were found. As an abnormal laboratory findings, eosinophils were elevated in one case.