

産婦人科領域におけるCefpiromeの基礎的・臨床的検討

花田征治・生田克夫・万歳 稔・金原敏弘・八神喜昭
名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室*

小川続久・邨瀬恒雄
市立四日市市民病院産婦人科

大嶋 勉・山田幸生
一宮市立市民病院産婦人科

今泉克英・竹内一郎
東海通信病院産婦人科

新しいセフェム系抗生物質cefpirome(CPR)の産婦人科領域の感染症に対する臨床応用を目的として、基礎的、臨床的検討を行った。CPR 1gのone shot静脈内投与による骨盤内性器組織への移行性は、子宮動脈血漿中濃度比の38~58%と優れており、また骨盤死腔液中へも、速やかに移行し、しかも長時間にわたって留まることが確かめられた。さらに産婦人科領域の感染症6例に対するCPRの臨床投与成績は、全例が有効以上と、極めて高い有効性が認められた。副作用は一例も認められず、また、臨床検査値異常は一過性のGOT、GPTの上昇が一部で認められたが、いずれも軽度であり、投与の中止を必要とするほどのものでなく、安全性も高いと考えられた。以上の結果からCPR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。

Key words : 産婦人科領域感染症, 組織移行, Cefpirome

Cefpirome(CPR)はドイツ・ヘキスト社およびフランス・ルセルユクラフ社により、共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、7位に2-aminothiazolylmethoxyimino基を有するいわゆるoxime型に属し、3位はcyclopentenopyridineで修飾されている。本剤は臨床分離株を用いた細菌学的検討により従来の第3世代セフェム系抗生物質に比し、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対してより強い抗菌力を示すことが認められている¹⁾。また、本剤1g静注時の半減期は1.7時間で、投与後8時間以内に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^{1,2)}。今回我々は、産婦人科領域における感染症に対する本剤の臨床応用を目的としてCPRの基礎的検討を行なうとともに、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. 基礎的検討

1. 方法

1) 血漿中および骨盤内性器組織移行濃度の測定

子宮筋腫のため単純子宮全摘出術を実施した患者で、術前検査により、腎臓、肝臓等に異常を認めない5例を対象とした。

年齢は38~50歳(平均44.4歳)、体重は44~62kg(平均51.5kg)であった。投与方法は、手術開始前にCPR 1gを10mlの注射用蒸留水に溶解し、患者の肘静脈内に約3分間かけて投与した。手術時、子宮動脈の結紮直前に子宮動脈血を採取し、同時に肘静脈血を採取した。血液検体は、採血後直ちに血漿を分離し、測定までの間-20℃に凍結保存した。また摘出した臓器の卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部から、それぞれ約1gの組織片を採取し、生理食塩水で洗浄して血液成分を除去したのち、測定までの間-20℃で凍結保存した。血漿中ならびに各臓器組織内のCPRの濃度は*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay法にて測定した。

2) 血漿中および骨盤死腔液移行濃度の測定

子宮頸癌のため、広汎子宮全摘出術を実施した合併症のない2例を対象とした。年齢は57歳、42歳、体重は

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

35kg, 45kgであった。手術時に、骨盤腔内の腹膜外腔に設置したT-チューブドレーンの先端を腔断端部を経て腔外に誘導し、骨盤死腔液を持続的に除去するため、持続吸引装置に接続した。手術終了後、生理食塩水100mlに溶解したCPR 1gを1時間かけて、肘静脈内に投与した。注入終了後に反対側肘静脈から静脈血を採取し、その後は注入終了後1/2, 1, 2, 4, 6時間後(もう1例は、3/4, 1 $\frac{1}{4}$, 2, 4 $\frac{1}{2}$, 6時間後)に経時的に肘静脈血と、ドレーン部から骨盤死腔液を採取した。検体は採取後直ちに遠心分離し、血漿あるいは死腔液上清を測定までの間、-20℃に凍結保存した。各検体中のCPR濃度は上記のbioassay法で測定した。

2. 成績

1) 血漿中および骨盤内性器組織濃度

CPR 1gを肘静脈内に投与した場合の各臓器組織内濃度をTable 1に示した。CPRの静脈内投与終了から両側子宮動脈結紮までの経過時間は80.6±7.7分(mean±SD)であった。結紮直前の子宮動脈血漿中のCPR濃度は、30.0±9.6 µg/mlであった。また、各臓器組織内の濃度は卵管17.3±2.8 µg/g, 卵巣17.3±5.8 µg/g, 子宮内膜11.5±5.9 µg/g, 体部筋層15.9±5.5 µg/g, 子宮頸部

15.8±5.8 µg/g, 子宮腔部15.2±5.0 µg/gであり、対子宮動脈血漿濃度比は、57.7% (卵管, 卵巣) ~ 38.3% (子宮内膜)と本剤の良好な組織移行性が認められた。

2) 血漿中および骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘出術施行の2例に対して、CPR 1gを肘静脈内に投与したのち、経時的採取した肘静脈血漿と、骨盤死腔液中のCPRの濃度測定結果をTable 2, Fig. 1に示した。

肘静脈血漿中のCPR濃度は、投与終了直後にそれぞれ103 µg/ml, 176 µg/mlと高い値を示したのち、時間の経過とともに低下し、6時間後の値はそれぞれ13.5 µg/ml, 3.47 µg/mlであった。

骨盤死腔液中のCPR濃度については1例は、4時間後に最高濃度18.4 µg/ml, もう1例は2時間後に最高濃度33.8 µg/mlを示したのち、ゆるやかな低下を示したが、6時間後でもなおそれぞれ11.5 µg/ml, 11.0 µg/mlと高い濃度が維持されており、良好な移行性が認められた。

II. 臨床的検討

1. 投与対象と投与方法

婦人科領域の感染症患者6例に、CPRを投与し、その臨床的有効性と安全性について検討した。対象症例は、

Table 1. Levels of cefpirome in antecubital venous plasma and tissue of female internal genital organs after intravenous administration of 1 g

Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Time* (min)	Uterine artery (µg/ml)	Antecubital vein (µg/ml)	Oviduct (µg/g)	Ovary (µg/g)	Endometrium (µg/g)	Myometrium (µg/g)	Uterine cervix (µg/g)	Portio vaginalis (µg/g)
1	42	49	75	22.4	22.4	13.6	10.0	5.73	13.2	8.77	10.1
2	44	44	88	36.0	35.6	17.6	—	16.8	17.9	18.9	19.1
3	38	52	90	19.0	21.3	21.2	15.3	4.47	7.62	10.4	10.1
4	48	62	75	30.0	28.6	15.7	21.0	15.6	20.3	21.5	16.2
5	50	50.5	75	42.5	44.1	18.2	22.8	14.7	20.4	19.6	20.7
Mean±SD	44.4±4.8	51.5±6.6	80.6±7.7	30.0±9.6	30.4±9.5	17.3±2.8	17.3±5.8	11.5±5.9	15.9±5.5	15.8±5.8	15.2±5.0

* Time elapsed for ligation of uterine arteries after 1 g of intravenous cefpirome administration

Table 2. Levels of cefpirome in antecubital venous plasma and exudate of pelvic dead space after intravenous administration of 1 g

Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Time (h) Materials	Levels of cefpirome (µg/ml)								
				0	1/2	3/4	1	1 1/4	2	4	4 1/3	6
1	57	35	plasma	103	64.6	/	39.3	/	25.4	21.5	/	13.5
			exudate	0.58	3.04	/	8.08	/	11.2	18.4	/	11.5
2	42	45	plasma	176	/	29.1	/	20.3	14.7	/	5.18	3.47
			exudate	ND	/	12.0	/	23.0	33.8	/	18.0	11.0

ND: not detectable

骨盤腹膜炎3例、子宮内膜炎2例、子宮溜膿症1例の計6例でいずれも重症もしくは中等症の症例であった。

投与方法はCPR 1gを100~250mlの生理食塩水に溶解し、原則として朝・夕2回、約1時間の注入速度で点滴静注した。臨床効果判定は、著効、有効、無効の3段階

で、細菌学的効果は、消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階で評価した。

2. 成績

婦人科領域の感染症6例にCPRを投与した治療結果をTable 3に示した。

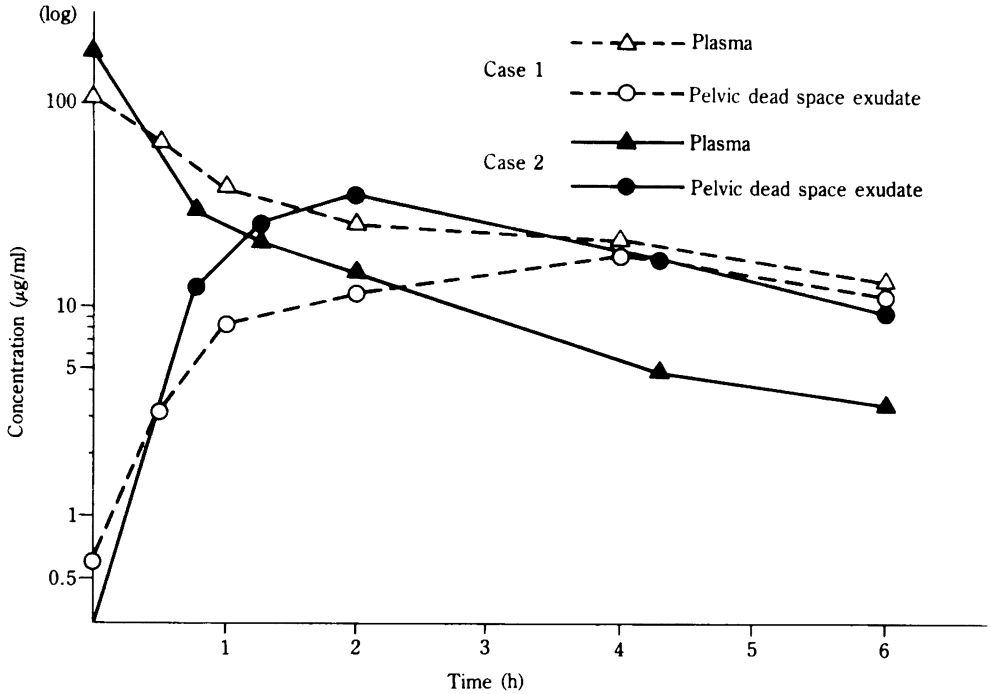


Fig. 1. Levels of ceftiofime in antecubital venous plasma and pelvic dead space exudate.

Table 3. Clinical results ceftiofime treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (MIC* µg/ml)	Dose of ceftiofime			Evaluation		Side-effects	Remarks
					daily dose (g × times)	duration (days)	total dose (g)	bacteriological	clinical		
1	38	endometritis	uterine myoma	(-)	1 × 2	5	10	unknown	excellent	none	
2	43	pelvic peritonitis	none	(-)	1 × 2	16	32	unknown	good	none	
3	22	pelvic peritonitis	none	CNS (0.78)	1 × 2	6	12	eradicated	good	none	GOT ↑ GPT ↑
4	33	pelvic peritonitis	none	(-)	1 × 2	12	23	unknown	good	none	GPT ↑
5	73	pyometra	none	(-)	1 × 2	8	16	unknown	good	none	
6	42	endometritis	none	<i>E. coli</i> (0.1)	1 × 2	5	10	eradicated	excellent	none	

CNS: coagulase-negative staphylococci *MIC: 10⁶ cells/ml

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefpirome

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-p (IU)	S-Cre (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP
1	B	519	15.3	47.5	19600	14	15	2.7*	0.8	11	3+
	A	/	/	/	6800	19	19	2.1*	0.9	9	(-)
2	B	376	9.9	31.9	7000	10	6	181 .	0.6	7.5	5.8
	A	417	10.9	35.9	3200	30	10	191	0.7	7.8	0.6
3	B	475	11.0	33.9	20900	14	13	161	0.9	15	16.9
	A	452	10.3	32.9	4700	33	37	157	0.8	8	1.0
4	B	375	12.1	35.2	9600	14	11	56	/	/	36.0
	A	402	12.4	37.2	4500	26	36	60	0.6	8.7	0.9
5	B	393	11.5	34.2	2300	59	23	266	0.8	7	2.9
	A	425	12.3	37.4	5000	27	22	210	0.8	7	0.3
6	B	461	13.1	39.9	5800	16	21	94	0.8	9	2.2
	A	440	12.5	38.3	3700	15	18	80	0.8	11	0.3

* KA-unit, B: before, A: after

投与期間は5～16日間(平均8.7日間), 総投与量は10～32g(平均17.2g)であった。臨床成績は著効2例, 有効4例で全例有効以上で極めて優れた成績が得られた。細菌学的効果は, coagulase-negative staphylococci (CNS)(Case 3), *Escherichia coli*(Case 6)が検出された2例ではいずれも菌の消失を認めた。

本剤投与による副作用は一例も認められなかった。

臨床検査値異常としては, GOT, GPT(Case 3), GPT(Case 4)の上昇がみられたが, ともに軽度で一過性のものであり, 治療の終了とともに速やかに正常化した(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

CPR 1gを静脈内にone shot投与した場合, 投与約80分後の各臓器内濃度は11.5 $\mu\text{g/g}$ (子宮内膜)～17.3 $\mu\text{g/g}$ (卵管, 卵巣)を示し(Table 1), 対子宮動脈血漿濃度比は57.7%(卵管, 卵巣)～38.3%(子宮内膜)と骨盤内性器組織内に良好な移行が認められた。さらに, CPRは1g点滴静注した場合, 骨盤死腔液中にも速やかに移行し, その後長時間にわたって高い濃度が維持されることが明らかになった(Fig. 1)。以上の結果から, 産婦人科領域の骨盤内感染症に対する本剤の優れた有効性が示唆された。

そこで, 産婦人科領域の感染症6例に対して本剤による治療を行い, 臨床的有効性と安全性について検討した

ところ, 全例で有効以上という優れた臨床成績が得られた。また, 菌が検出された2例(CNS, *E. coli*)は治療によりともに消失し, 細菌学的にも本剤の有効性が示唆された。副作用は一例も認められなかった。臨床検査で軽度のGOT, GPTの上昇(2例)を認めたが, 治療を中止するほどでなく, いずれも治療の経過とともに正常化した。

以上の結果から, CPRは産婦人科領域の感染症に対して極めて優れた臨床有効性が認められると共に, 安全性が高い薬剤であると考えられ, また本剤の良好な組織移行性および広い抗菌スペクトルから, グラム陰性桿菌による感染症に対してのみならず, 産婦人科領域の感染症起炎菌として重要な嫌気性菌やグラム陽性菌を含めた混合感染に対しても本剤の有用性が示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) ARAI S: *In vitro* Antimicrobial Activity of cefpirome, a new cephalosporin with a Broad Antimicrobial Spectrum. The Japanese Journal of Antibiotics. XL-5 969～982(1987)

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI HANADA, KATSUO IKUTA, MINORU MANZAI, TOSHIHIRO KINBARA and YOSHIAKI YAGAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School,

1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

TOKYU OGAWA and TSUNEO MURASE

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokkaichi City Hospital

TSUTOMU OHSHIMA and KOSEI YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya City Hospital

KATSUhide IMAIZUMI and ICHIRO TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai Teishin Hospital

We conducted basic and clinical studies on a new cephalosporin antibiotic, cefpirome (CPR), to investigate the clinical application of the drug in obstetric and gynecological infections.

After a single-dose i.v. administration of 1 g, the drug transferred favourably into internal genital organ tissues. Its concentration in those tissues corresponded to 38~58% of uterine arterial plasma values. It also transferred rapidly and satisfactorily into pelvic dead space exudate, where it remained for long periods.

CPR was given to six patients with gynecological infections, and proved effective in all cases.

No adverse reactions were observed. As an abnormal laboratory test values, transient rise in GOT, GPT was observed, but was so mild that it did not require withdrawal of the drug.

Our results suggest that this drug is useful in the treatment of gynecological infections.