

産婦人科感染症に対するCefpiromeの基礎的、臨床的検討

伊藤邦彦・三嶋廣繁・玉谷輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

廣瀬玲子・山田新尚

県立岐阜病院産婦人科

早崎源基

岐阜市民病院産婦人科

太田俊治

岐阜県厚生農業協同組合連合会総合病院

中濃病院産婦人科

単純子宮全摘術施行症例10例及び広汎子宮全摘術施行症例4例に新セフェム系抗生物質cefpirome (CPR) 1gを1時間で点滴静注し、各性器組織の濃度及び骨盤死腔浸出液移行濃度、乳汁中濃度を測定した。その結果各組織への移行性は良く、子宮腔部、子宮体部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管で約20 $\mu\text{g/ml}$ を越える最高組織内濃度が得られ、投与3時間後でも3.6~8.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。骨盤死腔浸出液中濃度は点滴開始1.61時間後に24.66 $\mu\text{g/ml}$ に達し、8時間後でも7.38 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。乳汁中への移行は最高濃度が $0.57 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ と低濃度であった。

臨床効果については子宮内膜炎3例、子宮溜膿腫2例、卵管炎1例、子宮旁結合組織炎1例の計7例に使用し6例が有効症例であった。副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: 産婦人科、組織移行、子宮組織、臨床成績、Cefpirome

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、広範囲な抗菌スペクトルを示し、従来の第三世代セフェム系抗生物質で問題とされていたブドウ球菌属、メチシリン耐性ブドウ球菌、緑膿菌、腸球菌、エンテロバクター属、シトロバクター属に対しより強い抗菌力を有する¹⁻³⁾。特に従来のセフェム系抗生物質が無効であった腸球菌に対し抗菌力を有するようになったことは注目される点である。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⁴⁻⁶⁾。第1相臨床試験の結果、1g1時間点滴静注で、高い血中濃度が得られ、 β 相の半減期は、1.7時間であり、24時間以内に80~95%が尿中に排泄され、代謝を受けないことが確認されている⁷⁾。

今回我々は本剤を使用する機会を得、子宮動脈血・肘静脈血中濃度、子宮腔部、子宮頸部、子宮体部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各組織及び骨盤死腔浸出液への移行性と臨床効果を検討したので、その成績について報告

する。

I. 基礎的検討

1. 対象

対象は1988年10月から1989年2月までに、岐阜大学医学部付属病院産婦人科及び関連病院産婦人科で、単純子宮全摘術を施行した症例10例、広汎子宮全摘術を施行した症例4例及び正常産褥5日目の褥婦4例でいずれも患者の同意が得られた症例を対象とした。いずれも術前検査で異常のない症例であった。

2. 方法

単純子宮全摘術施行症例10例に、本剤1gを1時間で点滴静注し、術中、子宮動脈血を採取すると同時に両側の子宮動脈を結紮し、同時に肘静脈血を採取した。また、子宮各組織、卵巣、卵管組織の採取は術後、各組織の健常と思われる部分約1g採取し、血液を除去し、凍結保存後、濃度を測定した。

広汎子宮全摘術症例4例では、腔断端を縫合閉鎖し、骨盤死腔を閉鎖腔とし、検体採取用に経腹的にソラシックカテーテル16Fを挿入しておき、術直後に本剤1gを1

* 〒500 岐阜市司町40

時間で点滴静注し、経時的に肘静脈血および骨盤死腔浸出液を採取し、凍結保存後薬剤濃度を測定した。また、正常産褥5日目の4例を対象に本剤1g点滴静注時の乳汁中濃度を経時的に測定した。

3. 濃度測定法

寒天平板拡散法により、*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌としたbioassay法により濃度を測定した。

4. 結果

(1) 肘静脈血、子宮動脈血の濃度

単純子宮全摘症例10例の結果を、Table 1、Fig. 1に示した。必ずしも経時的に滑らかな実測値は得られなかったが、各個体での肘静脈血と子宮動脈血の濃度はほぼ同じレベルを示し、肘静脈血濃度から子宮動脈血濃度を推測可能であった。最高血中濃度は30 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、約3時間後でも10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。

(2) 各組織内濃度

子宮腔部、子宮頸部、子宮体部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各組織内濃度の経時的推移をTable 1とFig. 2～7に示した。各組織とも、約20 $\mu\text{g/ml}$ の最高組織濃度に達し、投与3時間後でも3 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持しており、この値は大部分の菌種のMIC₈₀を凌駕する濃度であった。

(3) 骨盤死腔浸出液内濃度

広汎子宮全摘症例4例に本剤1g 1時間点滴静注時の血清中濃度と骨盤死腔浸出液中濃度推移をTable 2とFig. 8に示した。2-コンパートメントモデル⁸⁾で解析した血清中濃度および骨盤死腔浸出液中濃度の薬動力学的パラメーターと濃度式はTable 3に示すようになった。点滴

終了時の血清中濃度のC_{max}は62.24 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度の半減期は1.69時間であった。また、骨盤死腔浸出液中濃度は薬剤投与開始1.61時間後に最高濃度24.66 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後半減期2.59時間で減少し、8時間後でも7.38 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた(Fig. 8)。

(4) 乳汁中濃度

正常産褥5日目の褥婦4例を対象とした乳汁中薬剤移行をTable 4とFig. 9に示した。最高濃度が0.57 $\pm$ 0.13 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であり、6時間後で0.36 $\pm$ 0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床的検討

1. 対象

対象は1988年9月から1989年5月までに、岐阜大学医学部付属病院産婦人科及び関連病院産婦人科に入院した患者のうち同意の得られた7例で、子宮内膜炎3例、子宮溜膿腫2例、卵管炎1例、子宮旁結合織炎(骨盤腹膜炎)1例を対象にした。年齢は28歳から64歳に及んでいる。

2. 投与方法

投与方法は1回1gないし2gを1日朝夕2回点滴静注で連続6～10日間使用した。

3. 臨床効果の判定

臨床症状、検査所見の推移から各主治医が著効、有効、無効、判定不能の4段階で判定を行なった。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合

Table 1. Concentration of cefpirome in serum and genital tissues after d.i. of 1 g

Case no.	Time after administration (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
		vein	uterine artery	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	35	30.4	30.5	20.9	19.2	17.2	20.2	21.5	21.2
2	44	19.4	21.5	18.7	11.1	4.4	9.4	15.2	13.4
3	69	18.1	20.4	11.2	12.0	6.9	6.7	17.7	17.7
4	73	28.3	28.9	18.1	22.1	14.2	21.3	22.9	18.8
5	94	12.0	8.3	13.6	12.3		10.2	12.5	10.5
6	101	11.4	13.9	12.6	8.0	5.4	8.0	7.0	8.1
7	118	22.0	18.9	11.1	9.8	5.0	7.6	8.8	10.5
8	122	18.5	17.4	9.8	14.3	8.5	13.2	9.5	7.8
9	141	14.7	12.1	13.1	9.3	12.1	8.9	9.1	7.0
10	177	12.3	10.1	5.8	8.0	5.2	3.6	6.7	5.6

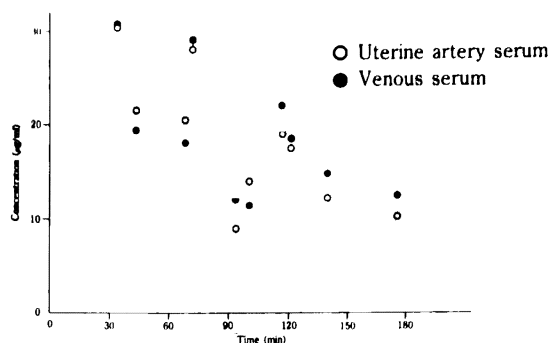


Fig. 1. Cefpirome concentration in serum 1 h after i.v.d. of 1 g

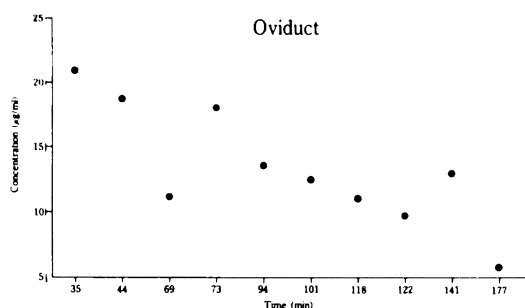


Fig. 2. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

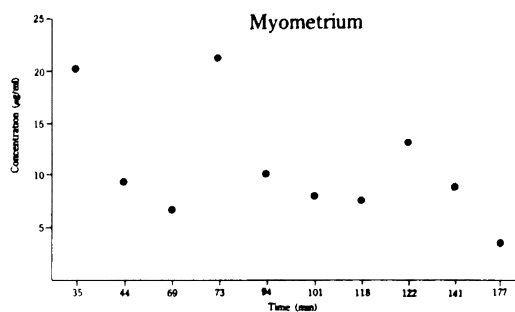


Fig. 5. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

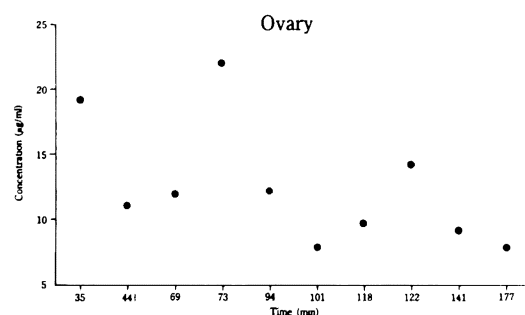


Fig. 3. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

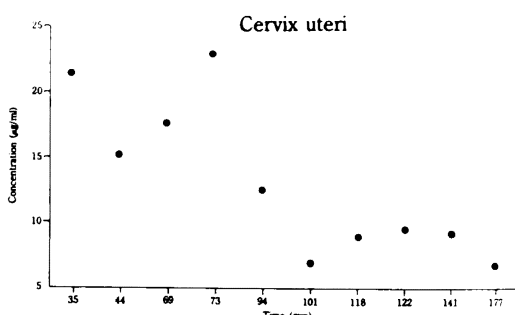


Fig. 6. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

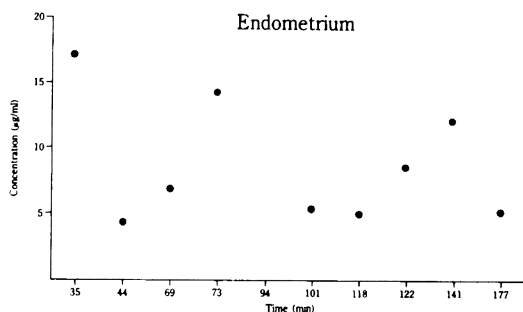


Fig. 4. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

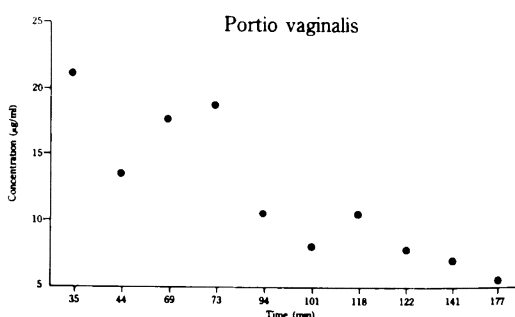


Fig. 7. Tissue concentration of cefpirome after 1 h i.v.d. of 1 g.

Table 2. Concentration of cefpirome in venous serum and pelvic retroperitoneal space exudate (1 g d.i.)

Case no.	Cefpirome concentration (μg/ml)															
	venous serum								pelvic retroperitoneal space exudate							
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	41.5	57.2	35.5	19.8	11.7	6.0	2.39	1.10	3.10	9.73	16.9	21.0	20.8	16.9	10.1	4.89
2	68.3	76.2	55.2	44.8	25.1	13.7	8.79	3.67	3.57	24.6	44.6	41.5	47.4	35.0	16.6	9.96
3	36.7	47.1	30.3	28.6	14.6	10.3	6.12	2.91	1.64	9.80	13.3	19.5	15.8	14.8	8.42	3.29
4	52.4	62.8	43.2	35.4	16.5	13.0	5.09	2.26	1.88	15.5	30.4	34.2	36.3	22.4	12.6	9.93
Mean	49.7	60.8	41.1	32.2	17.0	10.8	5.6	2.5	2.5	14.9	26.3	29.1	30.1	22.3	11.9	7.0
±SD	±14.0	±12.1	±10.8	±10.8	±5.8	±3.5	±2.6	±1.1	±0.9	±7.0	±12.3	±10.6	±14.5	±9.1	±3.6	±3.4

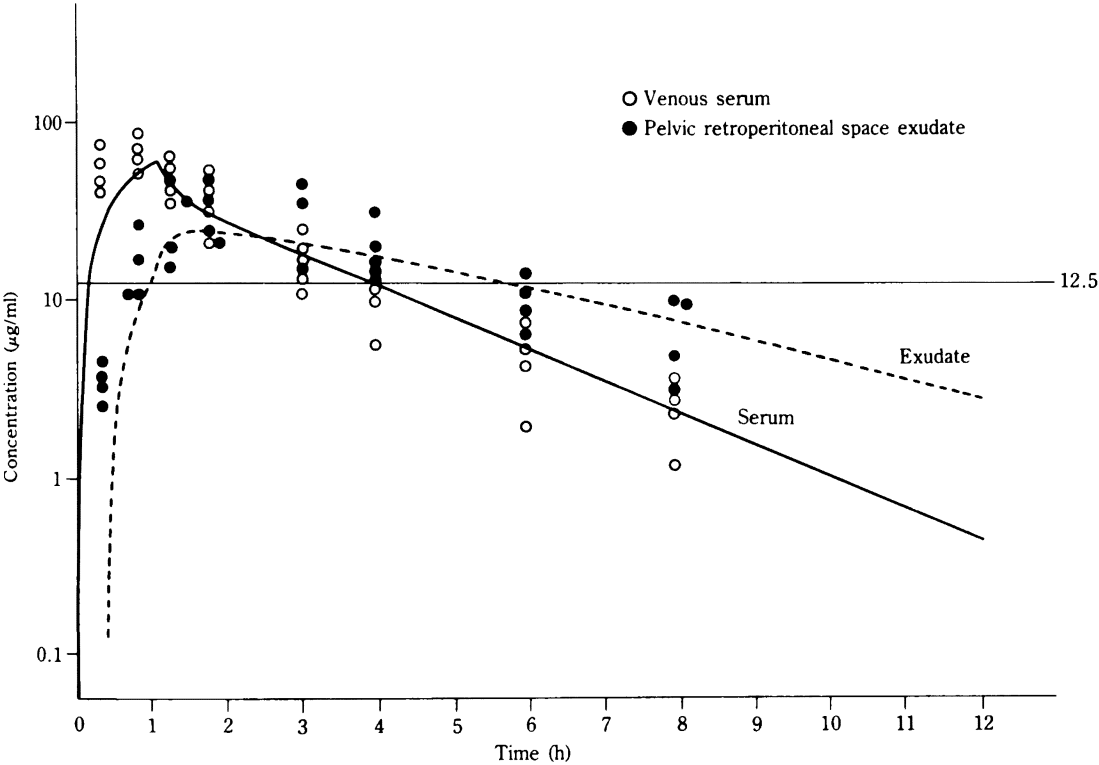


Fig. 8. Concentration of cefpirome in venous serum and pelvic restroperitoneal space exudate (1 g d.i.).

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

判定不能：判定不能症例

但し、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず有効とした。

4. 細菌学的効果の判定

起炎菌(推定を含む)の消長により、下記の5分類で判定した。

- 消失：起炎菌(推定を含む)が消失したもの
- 減少：起炎菌(推定を含む)が明らかに減少したもの
- 菌交代：起炎菌(推定を含む)が消失し、あらたな有意菌が出現したもの
- 不変：起炎菌(推定を含む)が減少せず存続したもの又は増加したもの

判定不能：起炎菌が不明のもの又は起炎菌の推移が不明のもの

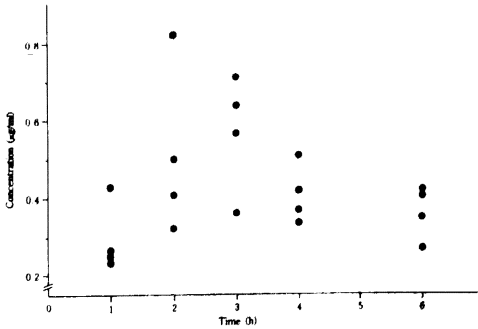


Fig. 9. Concentration of cefpirome in milk after i.v. injection of 1 g.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefpirome obtained from 1 h d.i. injection of 1 g

Serum $0 \leq t < 1.0$: $C = A^* (1 - e^{-\alpha t}) + B^* (1 - e^{-\beta t})$
 $t \geq 1.0$: $C = Ae^{-\alpha(t-1.0)} + Be^{-\beta(t-1.0)}$
Exudate $0 \leq t < 1.0$: $C = A^* (1 - e^{-\alpha t}) + B^* (1 - e^{-\beta t}) + C^* (1 - e^{-k_{31}t})$
 $t \geq 1.0$: $C = Ae^{-\alpha(t-1.0)} + Be^{-\beta(t-1.0)} + Ce^{-k_{31}(t-1.0)}$

	A* (μg/ml)	B* (μg/ml)	C* (μg/ml)	A (μg/ml)	B (μg/ml)	C (μg/ml)
Serum	21.70	120.95	—	21.56	40.68	—
Exudate	-12.82	-100.25	258.03	-12.73	-33.72	60.66

	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	k_{31} (h ⁻¹)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)
Serum	5.015	0.410	—	1.00	62.24	1.69	142.65
Exudate	5.015	0.410	0.268	1.61	24.66	2.59	144.96

Table 4. Concentration of cefpirome in milk after i.v. injection of 1 g

Case no.	Milk (μg/ml)					
	0	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
1	ND	0.27	0.32	0.36	0.42	0.42
2	ND	0.43	0.82	0.57	0.37	0.41
3	ND	0.25	0.50	0.71	0.51	0.35
4	ND	0.29	0.41	0.64	0.34	0.27
Mean ± SD	—	0.31 ± 0.07	0.51 ± 0.19	0.57 ± 0.13	0.41 ± 0.06	0.36 ± 0.06

(ND < 0.20 μg/ml)
ND: not done

5. 成績

7例の臨床成績をTable 5, 6に示す。対象疾患は子宮内膜炎3例、子宮溜膿腫2例、卵管炎1例、子宮旁結合織炎1例であり、基礎疾患として子宮溜膿腫の1例と子宮内膜炎1例に子宮頸癌がみられ、また、他の子宮溜膿腫の例では子宮体癌と絨毛癌が、子宮旁結合織炎の症例では卵巣癌が、卵管炎の症例では卵巣皮様囊腫が認められた。

主治医の薬効判定では、Table 5, 6に示すように子宮頸癌(再発)を重篤な基礎疾患としている子宮溜膿腫の1例が無効であった。それ以外の6例は全例有効であった。

細菌学的効果を判定し得たのは2例であり本剤使用前の起炎菌*Escherichia coli*, 嫌気性無芽胞グラム陽性菌, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus epidermidis*は、薬剤投与後にはすべて消失した。

次に各症例の詳細について報告する。

症例1 K.S. 64歳 子宮溜膿腫

基礎疾患：子宮頸癌(再発)

昭和62年8月より子宮頸癌(Ⅲb期)で放射線療法及び

化学療法を実施していたが、昭和63年10月17日子宮頸癌再発のため、化学療法中、子宮溜膿腫が出現した。10月19日から本剤1回1g 1日2回の点滴静注を開始し、6日間投与した。圧痛、下腹部痛は投与開始5日目で増強し、白血球数、CRPとも改善は見られず、5日目には39.2℃の最高体温を示した。最終投与日の白血球数18100、最高体温39.5℃であった。細菌学的検索では、投与前に子宮内容物から*E. faecalis*が検出されたが、薬剤投与後の菌分離は実施しておらず細菌学的効果は判定不能であった。副作用は認められなかった。以上のように本剤投与にもかかわらず、症状が悪化し、検査数値の改善も見られなかったため無効と判定した。

症例2 A.O. 50歳 子宮旁結合織炎・骨盤腹膜炎
基礎疾患：卵巣癌

昭和63年8月18日に卵巣癌(Ⅲ期)で単純子宮全摘術、大網切除術、両側卵巣切除術施行。10月14日より発熱、下腹部痛が出現し徐々に増悪してきた。10月19日より本剤1回1g 1日2回点滴静注を開始し、6日間投与した。圧痛、下腹部痛は投与開始4日目で軽減し始め、白血球

Table 5. Clinical results of cefpirome

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Severity	Treatment				Isolated organisms*	WBC* (/mm ³)	CRP*	ESR* (mm/h)	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
			underlying disease & complication		route	dose (g × /day)	duration	total dose (g)	species						
1	64	45	pyometra	severe	i.v.d.	1 × 2	6	12		15000	6+		unknown	poor	—
			cervical cancer						ND	18100	6+				
2	50	48	parametritis pelvioperitonitis	severe	i.v.d.	1 × 2	6	12		4700			unknown	good	—
			ovarian cancer						ND	5700	2+				
3	27	55	endometritis	moderate	i.v.d.	1 × 2	9	17	bacterium, Gram-positive <i>E. coli</i>	10400	5+	30	eradicated	good	—
									(-) (-)	8700	±				
4	28	58	endometritis	moderate	i.v.d.	1 × 2	6	12	<i>S. epidermidis</i> <i>S. sanguis</i>	5700	—	11	eradicated	good	—
									(-) (-)	4600	—				
5	34	57.5	salpingitis	moderate	i.v.d.	2 × 2	5	20	<i>Flavobacterium</i> spp.	12900	6+	123	unknown	good	—
			ovarian demoid cyst						ND	5100	—	76			
6	54	45.5	endometritis	moderate	i.v.d.	2 × 2	7	26	<i>E. coli</i>	12500	+	32	unknown	good	—
			cervical cancer						ND	5900	—	32			
7	61	40	pyometra	moderate	i.v.d.	1 × 2	10	20	—	6300	3+	98	unknown	good	—
			corpus cancer chorionic carcinoma						—	7000	3+	110			

* before treatment ND: not done
after treatment

数、CRPとも改善傾向がみられた。細菌学的検索では、投与前に子宮内容物から*C. albicans*が検出されたが、薬剤投与後の菌分離は実施しておらず細菌学的効果は判定不能であった。副作用は自他覚症状は一切認められず、また、臨床検査値の異常も認められなかった。臨床症状の軽快及び検査値の改善から有効と判定し、随伴症状、副作用も認められないことから有用性ありと判断した。

症例3 H.T. 27歳 子宮内膜炎

基礎疾患：なし

平成元年1月14日下腹部痛が出現、月経痛と思ひ様子をみていたが、1月19日下腹部痛が増強したため当院内科を受診し当科を紹介され受診した。初診時、子宮体部に強い圧痛と下腹部痛を認めたため、子宮内膜炎として本剤1回1g 1日2回の点滴静注を開始した。下腹部痛は投与開始3日目より軽減し、7日目には消失した。圧痛も5日目より減少し、8日目には消失した。臨床検査では、投与前白血球数は10500、CRPは(3+)であったが、薬剤投与により、白血球数は9700(投与後3日目)8200(7日目)6800(14日目)と改善し、CRPは投与後は(-)と改善した。細菌学的検索では、投与前に子宮内容物から*E. coli*と嫌気性無芽胞グラム陽性菌が検出されたが、薬剤投与7日目には消失した。副作用は認められなかった。起炎菌の消失、症状の消失、解熱より、有効と判定し、副作用も認められなかったため、有用性ありと判断した。

症例4 T.K. 28歳 子宮内膜炎

基礎疾患：なし

昭和63年6月26日分娩。出血が継続するため胎盤遺残の診断にて8月29日子宮内容清掃術を施行されていた。10月11日月経終了後、下腹部痛が出現したため当科に来院した。来院時、白血球数7000、CRP(±)であり子宮に圧痛を認めたため、内服抗生剤及び消炎鎮痛剤を投与し経過をみたが、症状軽減せず入院加療となった。本剤を1回1g 1日2回点滴静注したところ、投与開始4日目に下腹部痛が消失、圧痛は7日目に完全に消失した。臨床検査では、投与前の白血球は5700、血沈は11mm/hであり、治療後も変動は認められなかった。細菌学的検索では、投与前に子宮内容物から*S. sanguis*, *S. epidermidis*が検出されたが、薬剤投与14日目の検査では菌は消失していた。副作用は認められなかった。臨床症状の消失、起炎菌の消失より、有効と判定し、副作用も認められなかったため、有用性ありと判断した。

症例5 Y.K. 34歳 卵管炎・卵巣炎

基礎疾患：右卵巢皮様嚢腫

昭和63年9月7日より発熱(39.8℃)があり、他院で治療を受け解熱した。9月14日より左腰背部痛が続き、37.2℃の微熱が持続するため当院内科を受診し治療を受け、9月24日当科を受診した。初診時、左附屬器領域に強度の圧痛を伴う鰐卵大の腫瘤を認め、卵巢卵管膿瘍の疑いにて9月26日より入院加療を開始した。9月27日より本剤1回1g 1日2回点滴静注を開始し、入院時38℃の

Table 6. Laboratory findings

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					Plts. (10 ⁴ /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	215	7.7	23.1	15000						21.4	38	34		0.5	21.4	1.2
	A	213	7.5	22.7	18100						39.1	53	67	321		26.6	1.6
2	B	386	11.2	33.4	3900						20.9	16	11		0.5	8.4	0.9
	A	379	10.7	32.3	5700							16	7	233	0.3	9	1.0
3	B	357	11.2	33.9	10400	1	5	58	32	4	27.4	19	14	137	0.3	12	0.9
	A	377	11.5	35.5	8700	1	6	51	41	1	33.1	22	29	154	0.4	15	0.8
4	B	404	11.0	33.8	5700	2	2	52	44	0	31.7	15	10	112	0.8	9	0.6
	A																
5	B	369	11.3	35.1	12900						35.3	11	10	126	0.4	6	0.7
	A	379	11.9	36.1	5100						38.8	26	25		0.2	11.3	0.6
6	B	411	12.1	37.1	12500							16	9		0.5	14.6	0.8
	A	394	11.3	36.1	5900						24.9	16	9	130	0.2	12.7	0.6
7	B	434	13.7	41.5	6300	0	0	64	28	8	29.2	16	3	6.8	0.3	11.3	0.7
	A	346	10.9	33.2	7000		2	58	38	2	32.8	17	3	6.8	0.3	12	0.7

B: before treatment A: after treatment

体温が投与2日目より解熱、3日目後に36.6℃となった。同時に下腹部痛も投与開始3日目で消失した。白血球数は12900から5100, CRPは12.2から0.2と改善した。また血沈は投与終了時の検査で投与前と比べ著しい改善がみられた。細菌学的検索では、投与前にダグラス窩穿刺腹水から*Flavobacterium* spp. が検出されたが、薬剤投与後の菌分離は実施しておらず細菌学的効果は判定不能であった。副作用は自他覚症状とも一切認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。臨床症状の軽快及び検査値の改善から有効と判定し、随伴症状、副作用も認められないことから有用性ありと判断した。以上のような改善がみられたので、10月7日開腹術施行、右子宮附属器切除術を施行した。この際、左子宮附属器の急性炎症所見は消失しており、大網が膀胱腹膜及び左右広靱帯後葉と癒着していた。

症例6 M.H. 54歳 子宮内膜炎

基礎疾患：子宮頸癌(I b)

平成元年3月中旬より、下腹部に鈍痛があり前医を受診した。子宮腔部細胞診及び子宮内膜細胞診" class III b"にて4月1日当科を受診した。来診時、子宮に圧痛を認め、白血球数12500, 38℃の発熱を認め子宮内感染の診断にて入院加療を行った。本剤を1回1g 1日2回点滴静注したところ、投与開始3日目に下腹部痛が消失、圧痛は7日目に完全に消失した。臨床検査では、投与前白血球数は12500, CRPは1.7であり、治療7日後では白血球数は5900, CRPは0.2と改善した。細菌学的検索では、投与前に子宮内容物から*E. coli*が検出されたが、薬剤投与後の菌分離は実施しておらず細菌学的効果は判定不能であった。また、入院時に血液培養を実施したが細菌の発育は認められなかった。副作用は認められなかった。投与開始後3日目には臨床症状の改善を認め、7日目には臨床検査値も改善したので、有効と判定した。副作用も認められなかったので、有用性ありと判断した。

症例7 M.I. 61歳 子宮溜膿腫

基礎疾患：子宮体癌I b, 絨毛癌

昭和60年12月子宮内膜癌の疑いで手術を勧めたが、本人の意志で延ばしていた。昭和63年10月6日下腹部の腫瘤感を訴えて来院した。10月14日から本剤1回1g 1日2回の点滴静注を開始し、10日間投与した。圧痛、腰痛は投与開始3日目で消失した。白血球数, CRPの変動は見られなかった。細菌学的検索では、投与前と投与後に子宮内容物の検索を行ったが、菌発育を認めず、細菌学的効果は判定不能であった。副作用は認められなかった。腹痛症状の緩和が認められたので有効と判定した。

Ⅲ. 考 察

今回著者らは、産婦人科領域におけるcefpiromeの有

効性安全性を評価する目的で生殖器組織や骨盤死腔浸出液への移行性及び臨床効果について検討した。従来第三代セフェム系抗生物質の各生殖器組織への移行は良好であると指摘されているが、今回子宮各部位、卵巣、卵管及び骨盤死腔浸出液への本剤の移行性を検討した。採取材料から得られた濃度測定実測値よりみると、セフェム系の中では組織移行は比較的速やかで、高い濃度が得られ、比較的高濃度が持続することが判明した。骨盤死腔浸出液への移行も良好であり、点滴開始後2~3時間で最高濃度を示し、その後緩やかな減少を示した。注目すべき点は浸出液の濃度が投与8時間後でも7 µg/ml以上の濃度が維持することであり、この値は各種臨床分離菌のMIC₈₀を上回ることから十分な治療効果が期待された。

臨床成績は投与対象が重篤な基礎疾患を有する患者でありながらも、本剤の強い抗菌力と良好な組織移行性を反映して、7例中6例が有効であった。細菌学的効果は分離菌*E. coli*, 嫌気性無芽胞グラム陽性菌, *S. sanguis*, *S. epidermidis*が全て消失した。

副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。以上から、本剤は産婦人科感染症に対して、安全性の高い有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K: *In vitro* antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with broad antimicrobial spectrum. *The Japanese Journal of Antibiotics* 40(5): 969~982, 1987
- 2) MITSUKUDE M, INOUE M, MITSUHASHI S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of the new semi-synthetic cephalosporin cefpirome. *Arzneimittelforsch/Drug Res* 39: 26~30, 1989
- 3) GARGALIANOS P, OPPENHEIM B A, SKEPASTIANOS P, LIYERMORE D M and WILLIAMS R J: Activity of cefpirome (HR810) against *Pseudomonas aeruginosa* strains with characterised resistance mechanisms to β -lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22: 841~848, 1988
- 4) 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
- 5) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, and SAKURAI T: Distribution of cefpirome (HR810) to exudate in the croton oil-induced rat granuloma pouch and

- its therapeutic effects on experimental infections in pouch. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Sept. : 1396~1399, 1988
- 6) 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
- 7) HR810概要：ヘキストジャパン株式会社，日本ルセル株式会社
- 8) WAGNER J G : Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. *Drug Intelligence Publications* : Hamilton III 62341, 1975

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL INFECTIONS

KUNIHICO ITO, HIROSHIGE MIKAMO and TERUHIKO TAMAYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine,
40 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

REIKO HIROSE and YOSHITAKA YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

MOTOKI HAYASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

TOSHIHARU OTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Chunou General Hospital

Cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic, was administered by 1-h intravenous drip of 1 g in ten cases of simple total hysterectomy and in four of radical hysterectomy. Concentration of the drug in various tissues of the genital organs and in milk, and penetration of the drug in the pelvic retroperitoneal space exudate were then measured. The results showed favorable penetration to various genital tissues, with a maximal concentration of over 20 $\mu\text{g/g}$ in portio vaginalis, cervix uteri, myometrium, endometrium, ovaries and oviducts, where the concentration maintained a level of 3.6–8.0 $\mu\text{g/g}$ 3 h after administration. The concentration in the pelvic retroperitoneal space exudate peaked at 24.66 $\mu\text{g/ml}$ at 1.61 h after the start of the drip, maintaining a level of 7.38 $\mu\text{g/ml}$ 8 h after administration. The penetration of the drug to milk was poor, the maximum concentration being $0.57 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$.

As to clinical efficacy, response proved good in six of the following seven cases: endometritis (3), pyometra (2), salpingitis (1), parametritis (1).

No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.