

## 産婦人科領域におけるCefpiromeの臨床的検討

安藤三郎・宇津野 栄・鈴木正明・高田道夫

順天堂大学医学部産婦人科学教室\*

新しい注射用セフェム系抗生物質であるcefpiromeの産婦人科領域感染症における基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

本剤1.0g点滴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り、臨床的検討では、子宮付属器炎1例、子宮内膜炎3例、子宮旁結合織炎1例、骨盤腹膜炎3例、ダグラス窩膿瘍1例、バルトリン腺膿瘍2例、計11例投与し、有効率は100%であった。細菌学的効果では菌消失率は92.3%で、副作用は全例に認められなかった。

**Key words:** セフェム系抗生物質, Cefpirome 産婦人科領域感染症

Cefpirome(CPR)はドイツ・ヘキスト社およびフランス・ルセルユクラフ社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質であり、7位に2-aminothiazolyl基、3位にcyclopentenopyridineで修飾されている。

本剤は従来の第3世代セフェム系抗生物質と比較し、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌力を示し、特に*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*に対しても抗菌力を有する。また各種 $\beta$ -lactamaseに対し極めて安定であり、その親和性は低い。本剤の点滴静注時の血中半減期は1.7時間で、24時間に80%以上が未変化体として尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

今回、我々はCPRの産婦人科領域各種感染症に対する臨床的有用性を検討する目的で、子宮および子宮付属器組織への移行性と臨床的検討を行ったので、以下にその成績について述べる。

基礎的検討ではCPRの子宮および子宮付属組織への移行性を検討する目的で、1例の子宮筋腫症例に単純子宮全摘術施行前、本剤1.0gを1回1時間かけて点滴静注し、子宮動脈結紮時に子宮動脈血、肘静脈血を採取した。

一方、組織内濃度測定のため、全摘した子宮から筋腫部分を避け、正常組織とおもわれる子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部および卵管、卵巣を採取し、十分に瀉血後、測定時まで凍結保存した。

血漿中、組織内のCPR濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とするbioassay法により行った。

臨床的検討では昭和63年9月より平成元年5月の期間に、順天堂大学付属順天堂医院産婦人科に入院した種々の感染症を有する11症例を対象としCPRの投与を行った。なお、投与開始前に試験参加の同意を得た上で事前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。投与対象の年齢は20歳から54歳(平均35.5歳)、体重は

42kgから70kg(平均51.1kg)であった。症例の内訳は子宮付属器炎1例、子宮内膜炎3例、子宮旁結合織炎1例、骨盤腹膜炎3例、ダグラス窩膿瘍1例、バルトリン腺膿瘍2例の計11例である。

投与方法はCPRを生理食塩水100mlに溶解し、全例に点滴静注を行った。投与量は1回0.5~1.0g、1日2回投与とした。投与期間は3.5日から7日間(平均5.1日)、本剤の総投与量は5~14g(平均9.8g)であった。

細菌培養は子宮内容、頸管分泌物、ダグラス窩あるいは膿瘍の穿刺内容物を採取して行った。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、不変および菌交代に分けて判定した。

臨床効果は自・他覚所見の推移により以下の基準で判定を行い、著効、有効、無効の3段階で判定した。

著効：主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し治癒した場合

有効：主要自他覚所見が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒に至った場合

無効：自他覚所見が不変または悪化をみた場合

ただし、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は著効とせず有効とした。

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した。

基礎的検討成績としてCPR 1.0g点滴静注後の各組織中濃度、血漿中濃度をTable 1に示した。本剤投与終了後60分の肘静脈血漿中濃度は23.7  $\mu\text{g/ml}$ で、子宮動脈血濃度33.0  $\mu\text{g/ml}$ であった。性器組織内濃度は10.7~

\* 〒113 東京都文京区本郷2-1-1

17.5  $\mu\text{g/g}$ を示し、肘静脈血漿中濃度に対する比率は45.2~73.8%で平均57.8%の移行率であった。

Table 2に本剤投与症例の年齢、体重、診断名、前投与薬、投与方法、投与量、投与期間、総投与量、起炎菌、細菌学的効果、臨床効果および副作用の有無を示した。

またTable 3に各症例を疾患群別に分類した、それぞれの有効率を示した。子宮付属器炎1例は有効であり、子宮内膜炎3例は有効1例、有効2例であった。子宮付属器炎を除く骨盤内感染症5例については、子宮旁結合織

炎1例は有効、骨盤腹膜炎3例は全例有効、ダグラス窩膿瘍1例は有効で、有効率100%であった。バルトリン腺膿瘍2例はともに有効であった。

以上、11例の産婦人科領域感染症に対し本剤の投与を行った結果、著効1例、有効10例で、有効率100%と満足すべき成績であった。

また、11例中投与前に起炎菌を分離できたのは10例で、このうち単独菌感染は8例、複数菌感染2例であった。疾患別細菌学的効果ではバルトリン腺膿瘍の1例で

Table 1. Concentration of cefpirome in plasma and genital tissues after intravenous drip infusion of 1.0 g

Case no.	Time (min)	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissues ( $\mu\text{g/g}$ ) [ratio: tissue/vein]						Average of ratio
		cubital vein	uterine artery	ovary	tube	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	
1	60	23.7	33.0	16.2 [68.4]	17.5 [73.8]	11.9 [50.2]	11.0 [46.4]	14.9 [62.9]	10.7 [45.2]	57.8

Table 2. Clinical efficacy of cefpirome treatment

Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Premedication	Route	Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) before $\rightarrow$ after	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
1	34	47	adnexitis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	CNS $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
2	24	42	endometritis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. faecalis</i> (6.25) $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
3	33	48	endometritis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	7	14	CNS <i>B. melaninogenicus</i> <i>Bacteroides</i> sp. $\rightarrow$ (-)	eradicated	excellent	(-)
4	20	49	endometritis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	GBS $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
5	48	60	parametritis	latamoxef	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
6	25	49	pelvic peritonitis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	6	12	(-) $\rightarrow$ (-)	unknown	good	(-)
7	27	55	pelvic peritonitis	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	3.5	7	<i>S. epidermidis</i> (0.78) $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
8	29	70	pelvic peritonitis	none	d.i.	0.5 $\times$ 2	5	5	CNS <i>E. faecalis</i> $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
9	54	49	Douglas' abscess	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)
10	46	50	Bartholin's abscess	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) $\rightarrow$ <i>E. coli</i>	decreased	good	(-)
11	48	43	Bartholin's abscess	none	d.i.	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) $\rightarrow$ (-)	eradicated	good	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci, GBS: group B streptococci

減少以外全例消失し、全体の菌の消長は消失9例、減少1例で、消失率90.0%であった。単独菌感染症例8例中消失7例、減少1例であり、複数菌感染症例2例は全例消失した。

菌種についてみると、10例から7菌種13株が検出された。分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が4菌種7株、グラム陰性菌1菌種4株であった。本剤の菌消失

率は好気性グラム陽性菌では7株中消失7株、好気性グラム陰性菌では4株中消失3株、存続1株、嫌気性グラム陰性菌で2株中消失2株であった。すなわち13株中、消失12株、存続1株で本剤の全体的な細菌学的効果は92.3%であった。

副作用ならびに臨床検査値異常としては、11例全例本剤投与による自覚的な副作用は認められなかった。

Table 3. Clinical results of cefpirome classified by disease

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Adnexitis	adnexitis	1		1		1/1
Intrauterine infection	endometritis	3	1	2		3/3
Intrapelvic infection	parametritis	1		1		1/1
	pelvic peritonitis	3		3		3/3
	Douglas' abscess	1		1		1/1
	sub-total	5		5		5/5
External genital infection	Bartholin's abscess	2		2		2/2
Overall total		11	1	10		11/11 (100)

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefpirome

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA-U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Remarks
1	B	451	14.2	41.9	9000	24.9	16	7	5.0	10	0.7	
	A	439	13.6	41.0	7900	26.8	25	18	4.1	14	0.6	
2	B	442	13.2	40.2	5900	20.0	19	10	4.0	11	0.7	
	A	469	13.7	42.6	5600	23.4	28	11	4.6	13	0.8	
3	B	363	12.0	36.4	9900	22.8	18	10	4.2	13	0.7	
	A	349	11.9	36.3	6700	22.9	16	8	4.1	12	0.8	
4	B	348	11.0	33.2	8000	26.3	11	2	3.8	11	0.7	
	A	366	11.5	35.2	6200	24.6	18	12	4.7	11	0.8	
5	B	411	12.8	39.0	8400	30.6	17	17	3.1	18	0.6	
	A	401	12.4	37.5	7700	41.0	14	11	3.5	15	0.6	
6	B	356	12.3	35.8	7200	22.8	16	6	4.9	15	1.0	
	A	359	11.7	36.3	6600	21.1	18	11	5.0	20	1.1	
7	B	418	13.1	41.1	14800	ND	ND	ND	ND	ND	ND	leukopenia
	A	361	11.5	34.1	3100	19.6	20	7	3.5	10	0.5	
8	B	431	13.6	42.3	10500	32.0	18	7	2.8	18	0.7	
	A	392	12.6	38.5	5200	34.4	23	18	4.4	15	0.8	
9	B	441	13.5	40.1	10700	30.0	17	7	ND	14	0.5	
	A	346	10.5	31.8	7800	24.6	19	9	7.1	14	0.6	
10	B	357	11.2	34.2	7800	ND	13	5	5.8	14	0.7	
	A	395	12.2	37.5	5900	28.5	14	5	5.3	18	0.7	
11	B	380	12.0	36.4	9200	29.9	9	3	6.5	21	0.8	
	A	346	10.9	32.9	6300	27.8	12	7	5.3	13	0.8	

B: before, A: after, ND: not done

また、Table 4に本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能等の臨床検査値の変動を示した。症例7で本剤投与開始3日目にWBCが14800→3100と減少したが、投与終了後速やかに正常化した。

近年、産婦人科領域における細菌感染症の治療には広範な抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力を有し、安全性の高い $\beta$ -lactam系抗生剤、中でもセフェム系抗生物質が第一選択剤とされ<sup>2-4)</sup>、特に第三世代セフェム系抗生物質が使用されている。しかし第三世代セフェム系抗生物質はグラム陰性菌に対する抗菌力が一段と優れているものの、グラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことが欠点とされ、各セフェム剤の特色を活かした使用法が望まれている。

新しく開発されたCPRは、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範囲な抗菌スペクトラムを有する抗生剤である。本剤の臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性菌である*S. aureus*に対してcefuzonam (CZON)と同等の強力な抗菌力を示し、またグラム陰性菌の腸内細菌群に対しても、ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX)と同等か、若干強い抗菌力を示す。*P. aeruginosa*に対してはCAZより2倍劣るもののCPZと同等の抗菌力を備えている。また、嫌気性菌に対して陽性菌では、CTX, cefmenoxime (CMX)とはほぼ同等な強い抗菌力を示すが、グラム陰性菌では両剤より劣っている<sup>1)</sup>。

今回、我々は、CPRの基礎的検討として本剤1.0g点滴静注時における血漿中濃度、子宮および子宮付属器組織への移行性を検討した。投与後60分の成績では、子宮各組織(内膜、筋層、頸部、腔部)、卵巣、卵管の各組織で10.7~17.5  $\mu\text{g/g}$ の濃度で、静脈血の約57.8%が移行することが認められた。これらの値は産婦人科領域感染症の主要な起炎菌<sup>5)</sup>である*S. aureus* (MIC<sub>90</sub> 3.13), *Staphylococcus epidermidis* (MIC<sub>90</sub> : 6.25), *Enterococcus*

*faecalis* (MIC<sub>50</sub> : 6.25), *Escherichia coli* (MIC<sub>90</sub> : 0.39), *Klebsiella pneumoniae* (MIC<sub>90</sub> : 0.20), *Bacteroides fragilis* (MIC<sub>50</sub> : 12.5)などのMICを充分カバーし得る成績であると考えられる<sup>1)</sup>。したがって、分離菌に対する広範囲な抗菌力と子宮付属器組織への移行性を考えあわせると、本剤の臨床上的有用性は十分に予測できるものである。

臨床例に対する検討では、成績で述べたように著効1例、有効10例であり、有効率は100%であった。本剤の細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌では7株中全株消失、好気性グラム陰性菌では4株中3株消失、嫌気性グラム陰性菌で2株全株消失で全体的な細菌学的効果は92.3%と優れた成績であった。これらの成績は、本剤の抗菌スペクトラムの特徴を良く反映した結果であると考えられる。

副作用であるが、本剤投与を行った全症例に自覚的な副作用は認められなかった。臨床検査値の異常として、1例に白血球数の減少を認めたが、一過性であり、投与終了後速やかに正常化した。

以上の基礎的、臨床的検討から、CPRは産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると判断した。

#### 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) 高瀬善次郎: 院内感染, 特に術後感染と抗生物質の選択. 産科と婦人科44: 731-736, 1977
- 3) 山元貴雄: 妊産婦への使用. 臨床医13: 1642-1643, 1987
- 4) 松田静治: 抗生剤の進歩. 産科と婦人科52: 31-39, 1985
- 5) 玉舎輝彦, 伊藤邦彦, 渡辺邦友: 産婦人科領域感染症(岡田弘二, 松田静治編)20-33, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988

## CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SABURO ANDO, SAKAE UTSUNO, MASAOKI SUZUKI and MICHIO TAKADA

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. M. TAKADA), School of Medicine, Juntendo University

2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

We conducted basic and clinical studies on cefpirome (CPR), a newly developed injectable cephem, with the following results.

Following intravenous drip infusion of 1.0 g, CPR transferred well into tissues of the uterus and adnexa

In the clinical trial, CPR was administered to 11 patients with abscess and gynecological infections (adnexitis 1, endometritis 3, parametritis 1, pelvic peritonitis 3, Douglas' abscess 1, Bartholin's abscess 2). Clinical response was evaluated as good or excellent in 11 patients.

Bacteriologically, 13 organisms were isolated from 10 patients and the eradication rate was 92.3% (eradicated 12, persisted 1).

No side effects were observed, but leukopenia was observed in one patient.