

産婦人科領域におけるCefpiromeの基礎的・臨床的検討

井谷嘉男・辻 祥雅・赤崎正佳・島本郁子・一條元彦

奈良県立医科大学産婦人科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤cefpime(CPR)について、骨盤内性器各組織および骨盤死腔液への移行性と臨床的検討を行った。

単純子宮全摘例5例に、本剤1gを術前に静注し、血中濃度及び骨盤内性器組織中濃度を測定した。血中濃度は50分後に30 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、以後経時的に減少した。組織中濃度は、特定の傾向は著明ではなかったが、ほぼ5~20 $\mu\text{g/ml}$ で推移した。

広汎性子宮全摘例2例に、術後本剤1gを静注し、経時的に血中濃度及び骨盤死腔液濃度を測定した。血中濃度は30分後に、40 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、以後経時的に減少した。骨盤死腔液中濃度は2時間後にピーク値14.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に減少したが、長時間高濃度を維持していた。

子宮溜膿腫、卵管溜膿腫及びバルトリン腺膿瘍各1例計3例に本剤1日1~2gを静注もしくは点滴静注し、全例有効の成績を得た。また、本剤投与によると思われる自他覚的副作用及び臨床検査値への影響は認められなかった。

Key words: Cefpirome, 産婦人科感染症, 性器組織内移行, 死腔液移行

Cefpirome(CPR)はHoechst社とRoussel Uclaf社によって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cefotaxime(CTX)と同様7位に2-aminothiazolyl-methoxyimino基を有し、しかも3位にcyclo-pentenopyridine基を導入した独特の構造を有している。本剤はグラム陽性、グラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を示し、各種細菌の産生する β -lactamaseに極めて安定であるとされている^{1,2)}。今回、当教室において、産婦人科領域感染症に対する基礎的、臨床的検討を行う機会を得たので以下に報告する。

子宮各部位、卵管、卵巣などの骨盤内性器組織内濃度を、子宮筋腫で単純子宮全摘術施行患者5例について測定した。術前にCPRを生理食塩液20mlに溶解して静注し、一定時間後に臓器を摘出した。摘出した臓器は生理食塩液で洗浄し、 -20°C に凍結した。投与後、摘出までの時間は、注射後両側子宮動脈結紮までの時間とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して測定に供した。測定は(株)三菱油化ビーシーエルで、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするDisc法で行った。

各例の測定値とその時間的推移をTable 1, Fig. 1に示した。子宮動脈血と肘静脈血の血中濃度はほぼ一致した経過をたどり、50分後の濃度はそれぞれ34.1 $\mu\text{g/ml}$, 32.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後経時的に減少した。一方、各組織内濃度は例数が少ないため特定の傾向は著明ではなかったが、子宮内膜がやや低い濃度を示したものの、他の組織では50~190分後では10 $\mu\text{g/ml}$ 前後を維持してい

た。

骨盤死腔液中濃度を広汎性子宮摘出術施行患者2例について検討した。術後CPR 1gを静注(生理食塩液20mlに溶解)し、骨盤内に挿入してあるドレーンより経時的に骨盤死腔液を採取し、同時に肘静脈血より採血して測定した。採取した死腔液は遠沈後、その上清1mlを -20°C に凍結した。

2例の測定値とその平均値の経時的推移をTable 2, Fig. 2に示した。血中濃度は30分後に、41.0 $\mu\text{g/ml}$ (症例1), 83.5 $\mu\text{g/ml}$ (症例2)を示し、以後経時的に減少して、6時間後には3.15 $\mu\text{g/ml}$ (症例1), 2.29 $\mu\text{g/ml}$ (症例2)であった。骨盤死腔液濃度は徐々に上昇し、ピーク値は2時間後にあり、症例1, 症例2ともに14.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後経時的に減少したが、12時間後に1.79 $\mu\text{g/ml}$ (症例1), 1.14 $\mu\text{g/ml}$ (症例2)と長時間高い濃度を維持していた。

臨床的検討は奈良県立医科大学産婦人科において昭和63年11月から平成元年4月にかけて外来通院または入院加療した産婦人科領域感染症の3例で行った。その内訳は子宮溜膿腫、卵管溜膿腫およびバルトリン腺膿瘍各1例であり(Table 3)、症例1は基礎疾患として子宮頸癌があった。投与方法は1回1g, 1日1~2回, 6~9日間, 20ml生理食塩液にて静注もしくは200mlソリタT₃[®]で30分点滴静注し、総投与量は6~18gであった。効果判定は、発熱等の自他覚所見及び白血球数、CRP等の臨床検査値が3日以内に著しく改善し治癒に至ったものを著

* 〒634 橿原市四条町840

効，3日以内に改善の傾向を示し，その後治癒に至ったものを有効，その他を無効とした。結果をTable 3に示した。

症例1：子宮溜膿腫，59歳，基礎疾患として子宮頸癌が存在した。帯下増量感により当科受診し，発熱，子宮圧痛及び下腹部痛により，本剤2g/日投与開始した。3日目に血沈の正常化，CRP，自覚所見の改善を認め，7日目に血沈が再び上昇したもののCRPは正常化し，有効

と判定した。子宮内容物より*Bifidobacterium* sp. 及び*Eubacterium moniliforme*が分離され，投与後消失した。

症例2：卵管溜膿腫，47歳，下腹部痛増悪により当科受診し，本剤2g/日投与開始した。3日目より解熱，自覚所見，白血球数及びCRPの改善を認め有効と判定した。

症例3：バルトリン腺膿瘍，35歳，右外陰部に腫脹及び圧痛を認め，本剤1g/日投与開始した。4日目に自覚所見の消失，白血球数の正常化，バルトリン腺内容液よ

Table 1. Concentration of cefpirome in serum and uterine tissue (1 g, i.v.)

Case no.	Time (min)	Concentration of cefpirome (μg/ml or μg/g)							
		serum		uterine tissue					
		uterine artery	elbow vein	oviduct	ovary	endo-metrium	myo-metrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	50	34.1	32.1	—	—	2.95	11.6	16.3	13.9
2	90	16.5	12.7	9.29	10.2	6.47	7.45	16.8	11.5
3	105	13.0	13.4	—	—	7.23	15.2	10.0	12.1
4	130	15.4	17.4	11.1	11.8	7.41	20.1	12.3	9.93
5	190	9.03	14.2	8.39	11.6	6.44	5.70	9.87	7.11

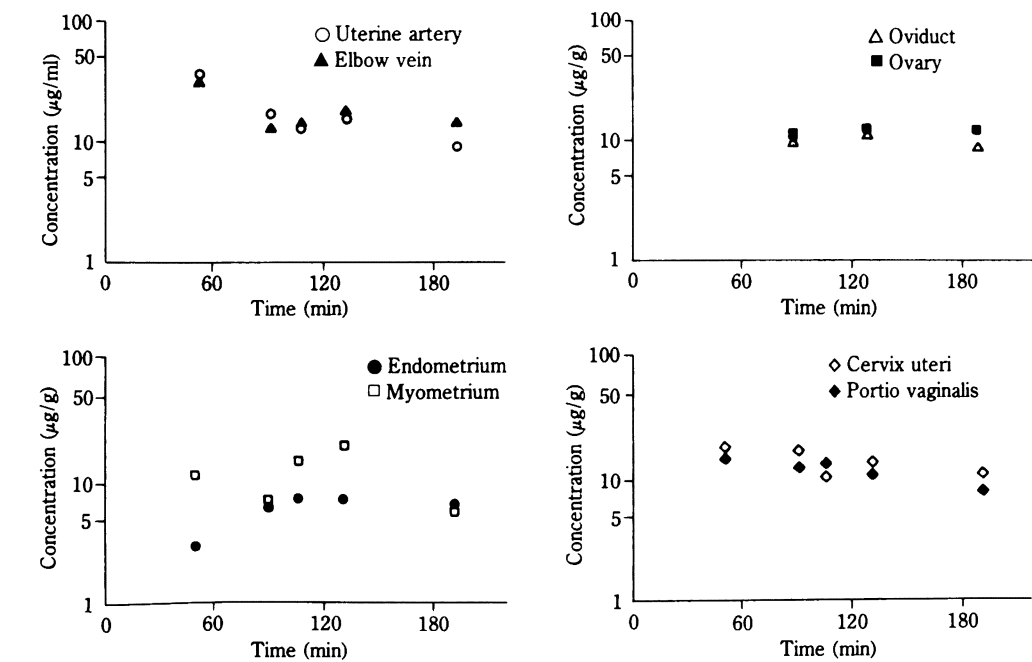


Fig. 1. Concentration of cefpirome in serum and uterine tissue (1 g, i.v.).

Table 2. Concentration of cefpirome in serum and pelvic dead space exudate (1 g, i.v.)

Case no.	Concentration of cefpirome (µg/ml)												
	serum					pelvic dead space exudate							
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
1	41.0	34.2	13.1	6.91	3.15	6.23	9.01	14.2	12.0	10.0	7.20	4.06	1.79
2	83.5	41.9	12.0	4.09	2.29	8.51	12.9	14.2	11.9	3.06	1.58	2.11	1.14

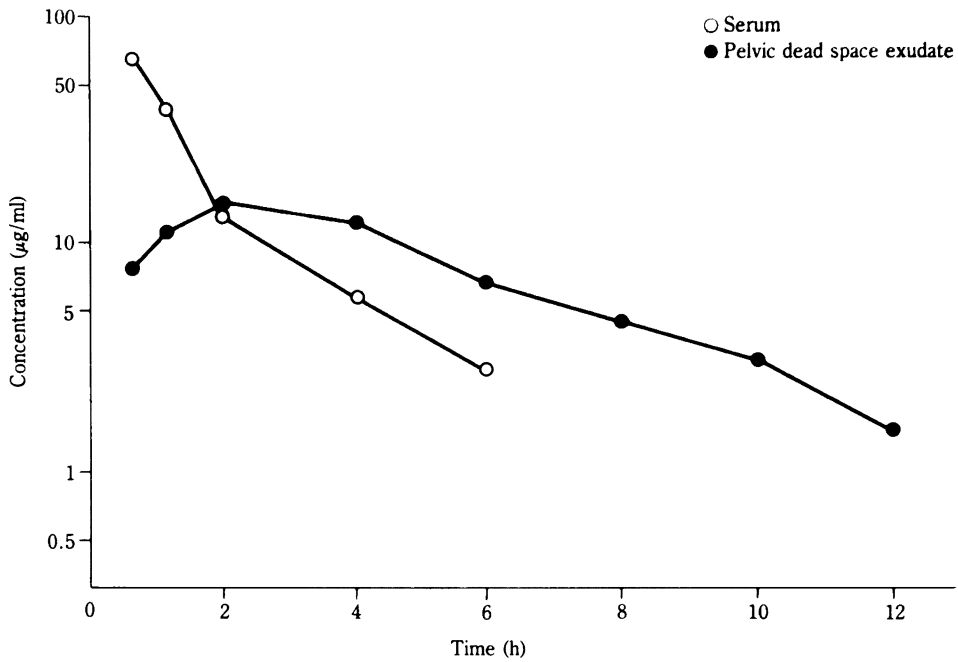


Fig. 2. Concentration of cefpirome in serum and pelvic dead space exudate (1 g, i.v.).

Table 3. Clinical efficacy of cefpirome

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis (underlying disease)	cefpirome				Isolated organisms	Laboratory findings			Clinical efficacy	Side-effects
				daily dose (g × times)	days	total (g)	route		WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)		
1	59	48	pyometra (cancer of cervix)	1 × 1 1 × 2	1 6	1 11	i.v. d.i.v.	<i>Bifidobacterium</i> sp. <i>E. moniliforme</i> ↓ (-)	12,600 ↓ 10,500	4.4 ↓ 0.3	66 ↓ 100	good	(-)
2	47	52	pyosalpinx	1 × 2	9	18	d.i.v.	NT ↓ (-)	15,900 ↓ 12,800	32.5 ↓ 5.8	NT ↓ 67	good	(-)
3	35	65	Bartholin's abscess	1 × 1	1 5	1 5	i.v. d.i.v.	<i>S. viridans</i> ↓ (-)	10,500 ↓ 6,700	0.0 ↓ 0.0	18 ↓ 18	good	(-)

NT: not tested

り検出された*Streptococcus viridans*の消失により有効と判定した。3例とも本剤投与による自他覚的副作用は認められず、臨床検査値への影響も認めなかった。

CPRはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く抗菌作用を示し、その効果は殺菌的である。本剤の吸収、排泄については静注または点滴静注により用量依存的に高い血中濃度が得られ、各組織移行が良いことも知られている³⁾。事実、当施設で骨盤内性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を検討した結果、良好な移行を示し、大部分の細菌に対する本剤のMICを十分上まわる濃度であった。

これらのことより、本剤の産婦人科領域感染症に対する有効性が期待され、当科を受診した3例に本剤を投与し、その結果全例有効の成績が得られた。また、自他覚的副作用および臨床検査値に及ぼす影響は認められず安

全性の面でも良好であった。

以上の基礎的・臨床的検討よりCPRは産婦人科領域感染症の治療に対し有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) BERTRAM M A, BRUCKNER D A & YOUNG L S : In vitro activity of HR810, a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 277~279, 1984
- 2) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S & FUJIMOTO K : β -lactamase stability of ceftiofame (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30 : 713~718, 1986
- 3) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

YOSHIO ITANI, YOSHIMASA TSUJI, MASAYOSHI AKASAKI, IKUKO SHIMAMOTO and MOTOHIKO ICHUJO

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University.

840 Shijo-machi, Kashiwara 634, Japan

We investigated the distribution into intraendopelvic genital tissues and intrapelvic dead space exudate and clinically evaluated CPR, a newly developed cephem antibiotic for parenteral use.

Five patients about to undergo simple total hysterectomy were given a 1 g i.v. injection of CPR and the blood and endopelvic genital tissue level were measured. The blood level was 30 $\mu\text{g/ml}$ or higher in 50 min, which then gradually decreased. The tissue level had no particular trend, and was maintained around 5–20 $\mu\text{g/ml}$.

After radical hysterectomy, two patients were postoperatively given an i.v. injection of 1 g and the blood and pelvic dead space exudate levels were measured over time. The blood level was 40 $\mu\text{g/ml}$ or higher in 30 min, and thereafter gradually decreased. The pelvic dead space exudate level attained a peak of 14.2 $\mu\text{g/ml}$ in 2 h, then decreased only very gradually.

CPR was administered at 1–2 g daily by i.v. injection or i.v. drip infusion to 3 patients, one each with pyometra, pyosalpinx and Bartholin's abscess. Clinical efficacy was good in all three, and no side effects or abnormal laboratory findings were observed.