

## 産婦人科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

松田 静治・鈴木 正明・王 欣暉

江東病院産婦人科\*

新注射用セフェム系抗生物質 cefepime (CFPM) について女性性器組織移行の検討および臨床応用を行い、以下の結果を得た。CFPM 1 g 単回点滴静注後の性器組織への移行性は良好であった。すなわち投与後の肘静脈および子宮動脈の最高血清中濃度はいずれも 20.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、子宮および子宮内性器各組織へは 2.02~20.2  $\mu\text{g}/\text{g}$  の移行が認められた。臨床応用として骨盤内感染症 11 例に対し本剤 1 回 1.0 g (点滴静注) 1 日 2 回、4~8 日間投与し判定不能の 1 例を除き、全例有効以上であった。細菌学的効果は菌消失 7 例、不変 1 例、菌交代 1 例、不明 1 例であった。なお副作用は 1 例に軟便を認めた。

**Key words :** Cefepime, 産婦人科感染症, 体内動態, 臨床試験

Cefepime (CFPM) は Bristol-Myers 研究所株式会社で新しく開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し<sup>1)</sup>、各種  $\beta$ -lactamase に対しても安定である<sup>2)</sup>。

また、本剤はヒトに点滴静注した後、高い血中濃度が得られ、比較的長い半減期を示すことが指摘されている<sup>3)</sup>。

今回、我々は CFPM の臨床的有用性を検討する目的で、女性性器組織移行の検討および産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みたので、以下にその成績を報告する。

### I. 性器組織内移行

#### 1) 試験材料と方法

CFPM の性器組織移行を検討する目的で、本剤投与の同意を得た単純子宮全摘術施行患者 10 例に本剤 1.0 g を術前に点滴静注し、摘出した性器組織 (子宮内膜、子宮筋層、子宮頸管、子宮腔部、卵巣、卵管) の一部を採取すると同時に肘静脈、子宮動脈血清も併せて採取し、濃度を測定した。なお、測定時間は子宮動脈結紮時間とした。検体は採取後十分に洗血したのち、-20°C で凍結し、組織乳化剤を用い、Bristol-Myers 研究所株式会社前臨床研究所にて *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とするディスク法にて濃度測定を実施した。

#### 2) 成績

性器組織移行の成績は Table 1 に示すとおりである。本剤 1.0 g 投与後検体採取までの時間は点滴開始 1

時間 12 分から 4 時間 35 分である。

血清中濃度のピーク値は 1 時間 33 分にみられ、肘静脈、子宮動脈いずれも 20.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、肘静脈と子宮動脈における血清中濃度はほぼ同様の推移を示した。一方、性器組織中には 2.02~20.2  $\mu\text{g}/\text{g}$  の濃度が得られ、子宮内膜で 2 時間 50 分後にピーク値 7.84  $\mu\text{g}/\text{g}$  を示した以外はいずれも 1 時間 33 分後でピークを示し、以後漸減し、4 時間 18 分後においても 2.29~3.86  $\mu\text{g}/\text{g}$  の濃度が認められている。しかし、4 時間 35 分後においては、いずれの組織においても本剤の濃度は測定限界以下であった。以上、一般的に個体差や各組織により若干のばらつきが見られるものの、本剤の婦人性器組織内移行は良好であった。

### II. 臨床応用

#### 1) 対象

産婦人科領域感染症に対する臨床応用として 1989 年 6 月から 1989 年 11 月の間に当科外来を受診あるいは入院中で、同意の得られた 11 例を対象に CFPM の投与を行った。

全例にアレルギーの既往歴は無く、本剤投与中に他の抗生剤およびループ利尿剤の併用は行わなかった。

投与方法は CFPM 1.0 g (力価) バイアルを使用し、1 回 1 バイアルを 1 日 2 回、4~8 日間点滴静注 (30 分) した。

成績の一覧を Table 2 に示す。

対象疾患は子宮内感染 8 例、子宮付属器炎 1 例、骨盤腔膿瘍 1 例、骨盤腹膜炎 1 例で年齢は 19 歳から 46 歳であった。

\*〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Table 1. Concentration of cefepime in serum and genital tissues after d.i.v. injection of 1.0g(60minutes)

Case no.	Age (y)	Time after administration (min)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/ml}$ )					
			Vein	Uterine artery	Uterine tube	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	45	72	19.6	19.0	12.9	13.9	4.67	8.46	11.8	15.2
2	42	93	20.8	20.8	15.2	12.5	3.12	10.6	13.6	20.2
3	38	124	19.7	18.5	8.74	10.7	7.62	9.91	10.6	13.4
4	46	140	7.50	6.84	4.28	5.88	4.98	4.20	4.69	7.07
5	45	170	14.1	13.9	8.13	7.85	7.84	5.61	NT	8.29
6	46	175	9.04	11.4	6.42	5.75	7.12	4.89	6.32	7.14
7	42	195	5.34	4.44	3.57	2.71	2.02	2.39	3.26	3.15
8	37	250	5.99	5.77	3.08	2.47	2.47	3.30	NT	NT
9	52	258	4.69	4.43	3.34	3.58	2.34	2.29	2.88	3.86
10	49	275	<0.16	<0.16	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8	<0.8

NT : not tested

Table 2. Clinical results of cefepime(30 minutes d.i.)

Case no.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms (Material) Before→After	Dose			Note (Clinical response)	Clinical efficacy	Side-effects
				Daily (g)	Days	Total (g)			
1	30	puerperal intrauterine infection	<i>P. anaerobius</i> (uterus)→(-)	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC11,700→7,760 CRP9.9→0.9	good	—
2	33	puerperal intrauterine infection	<i>P. anaerobius</i> (uterus)→(-)	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC8,960→6,580 CRP1.6→<0.5	good	—
3	23	puerperal intrauterine infection (post cesarial op.)	<i>S. aureus</i> (uterus) → <i>S. aureus</i>	2	5	10	fever ↓ tenderness of uterus ↓ WBC18,150→10,650 CRP12.0→4.2	good	—
4	19	puerperal intrauterine infection	<i>S. equinus</i> <i>P. asaccharolyticus</i> (uterus)→(-)	2	8	16	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC11,300→8,380 CRP4.0→<0.5	good	—
5	31	puerperal intrauterine infection	<i>S. aureus</i> (uterus) →(-)	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC9,050→4,850 CRP5.5→<0.5	excellent	—
6	25	endometritis	CNS(uterus) → <i>P. magnus</i>	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC7,920→3,690 CRP0.5→0.5	good	—
7	22	endometritis	<i>P. anaerobius</i> (uterus)→(-)	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC8,840→6,200 CRP2.0→0.5	good	stools loose
8	21	endometritis	<i>P. asaccharolyticus</i> (uterus)→ND	2	4	8	fever ↓ low abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC5,900→5,150 CRP2.0→0.5	good	—
9	29	uterine adnexitis	<i>C. trachomatis</i> (cervical canal) → <i>C. trachomatis</i>	2	4	8	fever→low abdominal pain→ tenderness of adnexa→ WBC6,800→4,630 CRP7.0→2.3	unknown	—
10	46	pelvic abscess	<i>S. aureus</i> (abdominal cavity)→(-)	2	5	10	fever ↓ low abdominal pain ↓ WBC3,460→3,390 CRP17.9→1.2	good	—
11	29	pelvic peritonitis	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>B. fragilis</i> (Douglas pouch)→(-)	2	5	10	fever ↓ tenderness of adnexa ↓ WBC10,800→6,400 CRP(++)→(-)	good	—

CNS : coagulase negative staphylococci

ND : not done

op. : operation

臨床効果の判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で、効果の認められないものを無効とした。細菌検査は子宮内感染（子宮内膜炎）では子宮内培養を行い、その他の骨盤内感染ではダグラス窩穿刺を、また、頸管炎では頸管内材料について検査を行った。効果は検査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。

## 2) 臨床成績

11例の臨床成績をみると産褥子宮内感染の5例（症例1～5）中著効1例、有効4例であり、下腹部痛、子宮体部圧痛、白血球数、CRPはすべて改善、正常化した。このうち症例1は前置胎盤、症例3はCPD（児頭骨盤不均衡）による腹式帝王切開術後の症例である。細菌学的効果は症例1, 2は子宮内より *Peptostreptococcus anaerobius* が分離され、本剤投与後消失し、症例3と5では *Staphylococcus aureus* が分離され、症例3では本剤投与後も存続した。症例4では子宮内より *Streptococcus equinus* と *Peptostreptococcus asaccharolyticus* が分離され、本剤投与後には両菌種とも消失した。

次に子宮内膜炎の3例（症例6～8）ではいずれも有効で自他覚症状はすべて改善、正常化した。細菌学的効果を見ると症例6では子宮内より coagulase negative staphylococci (CNS) が分離され本剤投与後には *Peptostreptococcus magnus* に菌交代した。症例7では *P. anaerobius* が、症例8では *P. asaccharolyticus* が分離され、症例7では本剤投与後には消失した（症例8は効果不明）。

発熱、下腹部痛を主訴とした子宮付属器炎の1例（症例9）では子宮内より *Escherichia coli* と *Peptostreptococcus micros* が分離されたほか子宮頸管より *Chlamydia trachomatis* が検出された。本症例ではCFPM 4日間の投与で効果は認められなかったが、対象外菌種のため判定不能とした。

骨盤腔膿瘍（症例10）は卵巣癌術後2週間頃より発症し、腹腔内ドレーンより膿汁の排出をみた症例で、本剤投与後には下腹部痛、CRPの改善が認められ、有効と判定した。なお、分離菌は *S. aureus* で、本剤投与後には消失した。

他院での人工妊娠中絶後、出血と発熱、下腹部痛が続く骨盤腹膜炎（症例11）に使用したところ有効であった。ダグラス窩穿刺で *Peptostreptococcus* sp. と *Bacteroides fragilis* を分離したが、投与後はダグラス

窩穿刺で陰性（吸引不能）であった。

## 3) 副作用、臨床検査値異常変動

総症例11例中1例（症例7）に副作用として軟便が見られたが、この症例はもともと下痢を起し易い患者で、症状も軽度であった。また、投与前後に検討した肝機能、腎機能などの臨床検査には特に異常所見を認めなかった。

## III. 考 察

近年セフェム剤の開発が目覚ましく、抗菌力およびβ-lactamaseに対する安定性の面で特徴ある多くの薬剤が登場しており、各セフェム剤についてそれぞれの特色を生かした使用法が望まれている。

今回、我々が検討したCFPMは抗菌スペクトル、抗菌力のほか吸収、体内動態と臨床応用の各成績については、平成2年5月の第38回日本化学療法学会の新薬シンポジウムで報告された<sup>4)</sup>。

我々の行った本剤1.0 g、60分点滴静注後の婦人性器組織内移行の検討では、投与開始後1時間12分から4時間35分の検討症例10例の成績では症例による若干のばらつきがみられるが、子宮内組織（筋層、内膜、頸管、膣部）、卵管、卵巣の各組織への移行は良好で、これらの各種婦人科領域の感染症からの分離菌（好気性球、桿菌、嫌気性球、桿菌）のMICをカバーできる成績と思われ、本剤の臨床上的有用性を期待できる基礎的データと思われる。

臨床成績では、今回婦人科領域感染症に本剤を使用した症例は、産褥子宮内感染5例、子宮内膜炎3例、子宮付属器炎1例、骨盤内感染（膿瘍など）2例であり、1日2.0 g 4～8日間の点滴静注で著効1例、有効9例、判定不能1例の結果（有効率100%）を得た。分離菌は嫌気性菌を中心に主にグラム陽性球菌が検出され、細菌学的効果は菌消失（陰性化）7例、菌交代1例、菌不変1例、不明1例と対象外菌である *C. trachomatis* の検出1例という結果が得られた。元来、骨盤内感染症の起炎菌には独特のパターンがみられ、かつ複数菌の分離例が多い。今回は各症例とも起炎菌の分離が可能であり良好な細菌学的効果が得られた。副作用としては1例に軟便が認められたが、臨床に特に問題となるものとは考えない。

以上の成績からCFPMは1日2.0 g投与で子宮内感染症に対し充分臨床的有用性が期待できるものと思われる。

## 文 献

- 1) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefe-

