

産婦人科領域における Cefepime の基礎的、臨床的検討

伊藤 邦彦・玉舎 輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

山 田 新 尚

岐阜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

中濃病院産婦人科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質である cefepime (CFPM) の女性性器組織、骨盤死腔液および乳汁への移行濃度の測定と産婦人科領域感染症への臨床応用を行った。CFPM 1.0 g を 60 分で点滴静注した時の各性器組織では、いずれも 25 $\mu\text{g/g}$ を越える濃度の移行が認められた。骨盤死腔滲出液でも 25 $\mu\text{g/ml}$ を越える濃度の移行が認められた。また、乳汁では、最高値でも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 程度の移行であった。臨床例 9 例では子宮溜膿腫 3 例中 2 例が無効、1 例が判定不能であったが、子宮内膜炎、子宮傍結合織炎、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍および膈壁膿瘍の各 1 例ではすべて有効であった。また、副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。これらのことから、CFPM は産婦人科領域感染症に対し、有用な薬剤となると考えられる。

Key words : Cefepime, 産婦人科領域, 組織移行, 臨床成績

Cefepime (CFPM) はブリistol・マイヤーズ研究所株式会で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質である。その化学構造は 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し、3 位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と 2 位の carboxyl 基で分子内塩をつくるベタイン構造を有している。本剤は広域抗菌力スペクトルを有し、抗菌力も staphylococci, streptococci, Enterobacteriaceae に対してはもとより、緑膿菌に対しても強いとされている¹⁻³⁾。また、各種 β -lactamase に対して安定である。

我々は、今までに各種抗生物質の婦人性器内移行および臨床例に使用した時の検討を行ってきた。これらの結果は薬剤の投与方法を決定する時の重要な指標となっている。この意味から、今回 CFPM についても子宮、卵巣、卵管、骨盤死腔滲出液、乳汁への移行を検討し、各組織内濃度を考えながら、9 例の臨床例に本剤を使用した成績についても報告する。

I. 基礎的検討

1. 子宮、卵巣、卵管への薬剤移行

(1) 測定対象

子宮筋腫、子宮腺筋症で単純子宮全摘術を施行した症例のうち同意を得られた 15 例について子宮腔部、子

Table 1. Microbiological assay method for cefepime concentration in body fluids

Test organism	<i>Morganella morganii</i> IFO 3848
Inoculum	1% (V/V) of cell suspension T% (530 nm) = 30%
Medium	polypeptone 6.0g
	dextrose 1.0g
	yeast extract 3.0g
	meat extract 1.5g
	agar 13.0g
	distilled water 1000 ml pH6.5
Determination limit ($\mu\text{g/ml}$)	disc · plate : 0.156 agar · well : 0.0195
Incubation	37°C, 16h

*〒500 岐阜市司町 40

宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管への薬剤移行濃度を測定した。全例とも肝機能、腎機能に異常所見のないものを選んだ。

(2) 実験方法

1) CFPM 投与方法

CFPM 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解し、自動点滴注入ポンプを使用して正確に 60 分で投与終了するようにした。

2) 検体採取方法

術中、子宮、卵巣、卵管への血流の停止時間を検体の採取時間として、その時間に肘静脈血および子宮動脈血も採取した。術直後に子宮からは子宮腔部、子宮

頸部、子宮底部筋層、子宮内膜のうち、それぞれ比較的正常と思われる部位を採取し、卵巣、卵管も、それぞれ正常と思われる部位を採取した。それぞれの検体は採取後生理食塩液で洗浄し、水分をガーゼでふきとり、 -80°C で凍結保存した。血液の検体では、血清分離後 -80°C で凍結保存した。

3) 濃度測定法

CFPM の濃度測定は Table 1 に示すように *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とする bioassay 法により行った。

(3) 成績

肘静脈血清、子宮動脈血清、子宮腔部、子宮頸部、

Table 2. Cefepime concentrations in serum and genital organs after 60 min d.i. of 1.0g

Serum or tissue	Concentration of cefepime ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)														
	1h 15min	1h 40min	1h 53min	2h 13min	2h 19min	2h 26min	2h 31min	2h 37min	2h 40min	2h 44min	2h 45min	2h 55min	3h 49min	3h 54min	4h
Antecubital vein	49.4	58.5	24.8	31.4	22.1	14.6	22.8	31.1	27.6	23.1	16.4	20.1	9.15	13.2	6.91
Uterine artery	49.4	57.5	24.0	31.4	20.3	15.1	19.5	31.4	29.4	24.8	14.7	19.4	11.0	12.4	6.55
Portio vaginalis	33.5	32.6	20.5	18.7	16.6	17.8	11.2	27.8	17.1	18.6	12.8	16.7	9.71	9.32	4.84
Cervix uteri	33.8	45.1	19.7	24.6	17.6	10.5	13.7	24.2	10.4	17.6	9.70	15.6	5.09	9.32	4.84
Myometrium	35.6	32.2	20.6	17.2	14.9	12.6	16.0	16.3	14.5	14.7	10.2	11.9	7.54	6.68	3.88
Endometrium	26.6	15.8	17.6	12.7	16.3	11.2	12.9	15.1	15.1	12.7	11.8	11.4	7.73	7.89	3.97
Ovary	33.7		18.5	19.6	18.2	14.3	18.0	31.8	21.2	17.4	16.3	12.4	10.6	10.1	5.33
Oviduct	34.6	38.3	16.5	19.3	18.8	13.9	18.6	35.3	20.2	16.6	12.1	13.4	8.90	10.3	5.51

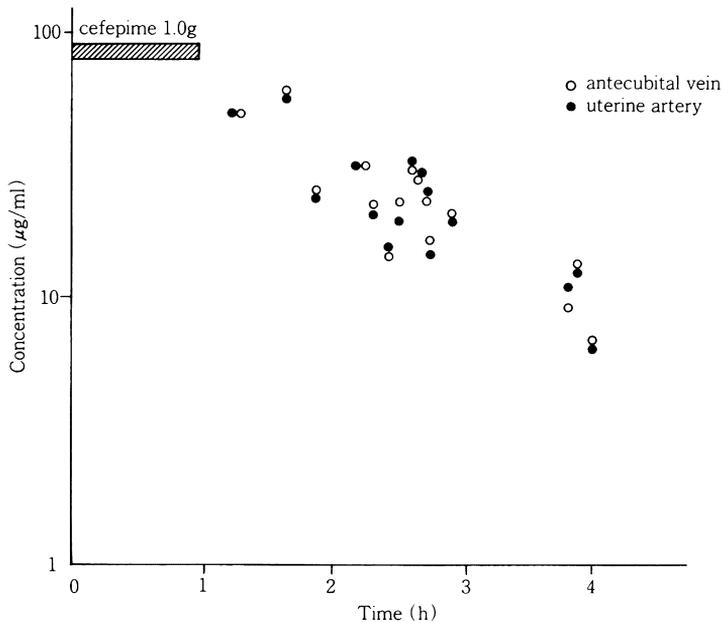


Fig. 1. Cefepime concentrations in serum after 60 min d.i. of 1.0g

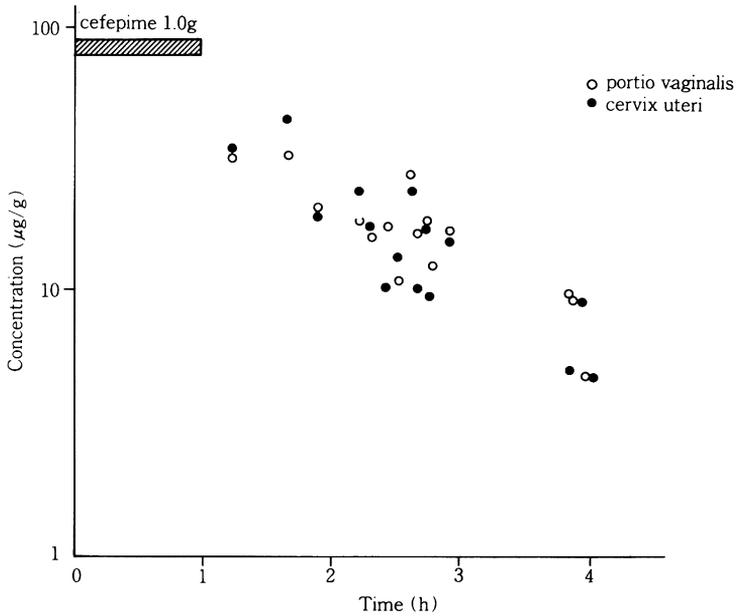


Fig. 2. Cefepime concentrations in portio vaginalis and cervix uteri after 60 min d.i. 1.0g

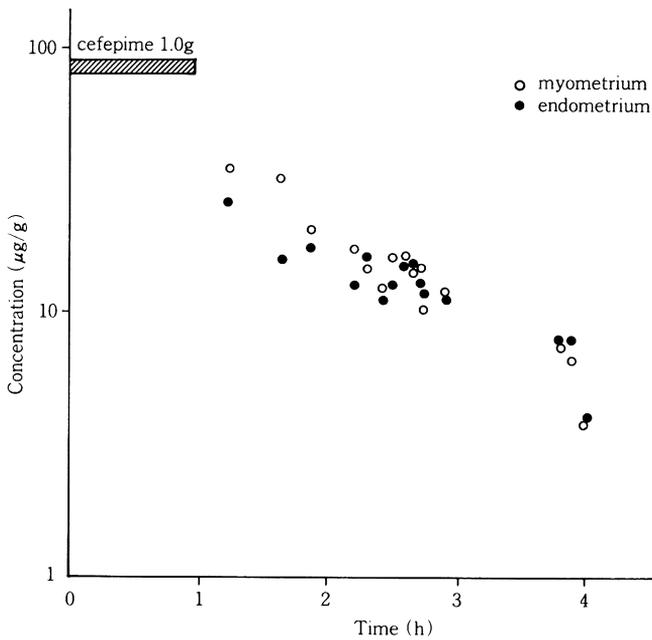


Fig. 3. Cefepime concentrations in myometrium and endometrium after 60 min d.i. of 1.0g

子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管でのCFPMの測定値はTable 2に示した。またFigs. 1~4に各組織での濃度をグラフに示した。各組織は、いずれも血清中

濃度と相似形を示した。

1) 肘静脈血清中濃度および子宮動脈血清中濃度両者は各測定点でほぼ同じ値をとっていた。点滴終

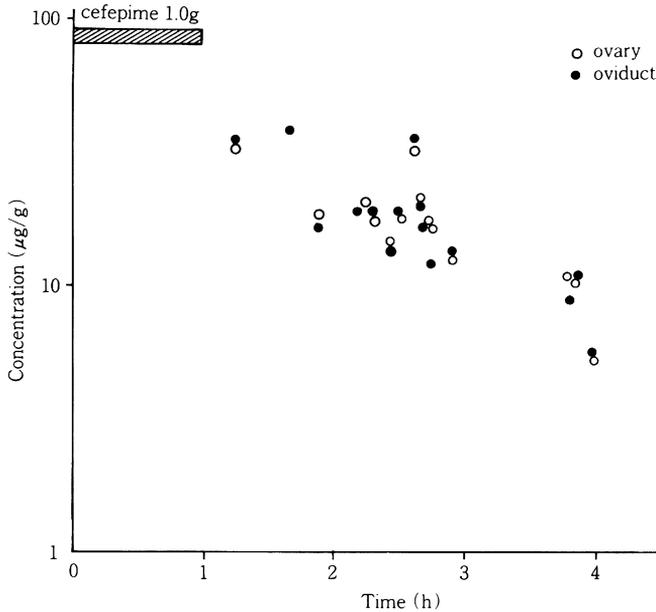


Fig. 4. Cefepime concentrations in ovary and oviduct after 60 min d.i. of 1.0g

了時約 48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が推測され、血中半減期は 1.37 時間程度で比較のすみやかに減少した。Area under the curve (AUC) 値は 113 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 程度であった。

2) 子宮腔部

点滴終了時、約 36 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間で 21 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 13 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 7.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6 時間で 2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度の移行が推測された。

3) 子宮頸部

点滴終了時、約 33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間で 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 12 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 7.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6 時間で 2.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度の移行が推測された。

4) 子宮底部筋層

点滴終了時、31 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間

で 18 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 11 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 6.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6 時間で 2.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度の移行が推測された。

5) 子宮内膜

点滴終了時、27 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間で 16 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 6.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6 時間で 2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度の移行が推測された。

6) 卵巣

点滴終了時、37 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間で 22 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 13 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 8.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6 時間で 2.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度移行が推測された。

7) 卵管

点滴終了時、37 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の濃度が推測され、2 時間で 22 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、3 時間で 13 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4 時間で 8.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6

Table 3. Cefepime concentrations in serum after 60 min d.i. of 1.0g

Case no.	Concentration of cefepime ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	0.5h	1h	1.5h	2h	3h	4h	6h	8h
1	26.5	42.8	29.2	23.6	14.5	9.2	4.9	1.9
2	32.5	57.3	21.8	19.4	9.0	4.6	1.6	0.8
3	30.1	52.1	36.1	28.6	20.9	12.8	4.9	3.7
4	33.1	42.0	29.1	27.1	13.6	8.8	4.2	2.0
5	31.1	39.7	25.4	21.1	13.6	10.1	4.84	2.48
Mean \pm SD	30.7 \pm 2.61	46.8 \pm 7.55	28.3 \pm 5.31	24.0 \pm 3.89	14.3 \pm 4.26	9.10 \pm 2.96	4.08 \pm 1.42	2.18 \pm 1.05

時間で2.9 $\mu\text{g/g}$ 程度の濃度移行が推測された。

2. 骨盤死腔滲出液移行濃度

(1) 測定対象

子宮頸癌で広汎子宮全摘術を施行した症例のうち、同意の得られた5例について骨盤死腔滲出液移行濃度を測定した。全例とも肝機能、腎機能に異常を認めない症例を選んだ。

(2) 実験方法

1) CFPM 投与方法

CFPM 1.0 g を5%ブドウ糖液 200 ml に溶解し、自動点滴注入ポンプを使用して正確に60分で投与終了するようにした。

2) 検体採取法

術中、骨盤腹膜縫合直前にソラシックカテーテル[®] 16 F を腹膜外から骨盤死腔に挿入し、術直後から点滴静注を開始し、開始後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8時間の各時間ごとにカテーテルから骨盤死腔滲出液約2 ml を吸引採取し、遠心分離後その上清を -80°C で凍結保存した。また同時刻に肘静脈血約3 ml を採取し遠心分離後血清を -80°C で凍結保存した。

3) 濃度測定法

CFPM の濃度測定は Table 1 に示す方法で測定した。

4) 解析法

骨盤死腔を微小コンパートメントとする two-compartment model^{5,6)} の理論で濃度式を求め、各パラメーターは最小二乗法で決定した。

(3) 成績

肘静脈血清中濃度および骨盤死腔滲出液中濃度の測定値はそれぞれ Tables 3, 4 に示した。各時間の平均値をプロットしたものを Fig. 5 に示した。また two-compartment model で解析した数式およびパラメーターは Table 5 に示した。

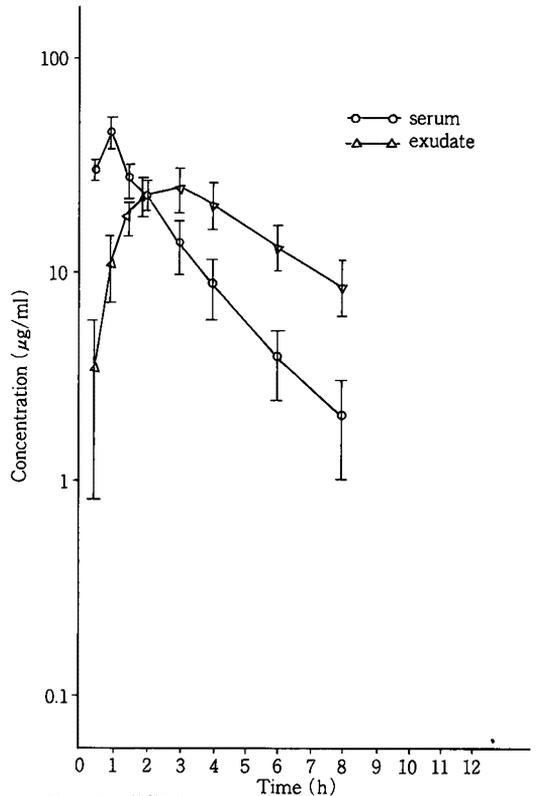


Fig. 5. Cefepime concentrations in serum and exudate of retroperitoneal space after 60 min d.i. of 1.0g

1) 肘静脈血清中濃度

Two-compartment model で解析した肘静脈血清中濃度の数式およびパラメーターは Table 5 に示したようになり、simulation curve は Fig. 6 に示した。点滴静注終了時、 $46.60 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後減少した。AUC は $112.21 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

2) 骨盤死腔滲出液移行濃度

Table 4. Cefepime concentrations in exudate of retroperitoneal space after 60 min d.i. of 1.0g

Case no.	Concentration of cefepime ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.5h	1h	1.5h	2h	3h	4h	6h	8h
1	1.7	11.2	22.5	22.1	24.7	19.8	12.2	6.7
2	1.5	6.8	14.6	18.1	20.6	16.6	11.2	7.0
3	1.7	8.7	18.6	29.0	32.9	30.2	14.7	12.8
4	6.8	13.8	21.8	27.3	31.0	23.3	18.9	10.5
5	6.2	16.4	20.1	21.4	19.6	17.9	11.0	7.86
Mean	3.58	11.4	19.5	23.6	25.8	21.6	13.6	8.97
\pm SD	± 2.68	± 3.85	± 3.14	± 4.48	± 6.00	± 5.45	± 3.31	± 2.61

Table 5. Pharmacokinetic parameters of cefepime after 60min d.i. of 1.0g

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

	α	β	k_{31}	A^*	B^*	C^*	A	B	C	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Serum	10.062	0.429	—	11.45	100.76	—	11.45	35.15	—	1.00	46.60	1.62	112.21
Exudate	10.062	0.429	0.259	— 5.70	—153.34	338.73	— 5.70	—53.49	77.29	1.81	24.87	2.68	179.69

$T_{1/2}$: half - life

AUC: area under the curve

Two-compartment model で解析した数式およびパラメーターは Table 5 に示したようになり、simulation curve は Fig. 6 に示した。最高濃度は、点滴静注開始 1.81 時間で 24.87 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。その後ゆるやかに減少してゆき、8 時間後で 9.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、12 時間後で 4.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。AUC は 179.69 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。

3. 乳汁中移行

(1) 測定対象

当院で正常分娩をした産褥 5 日目の褥婦で同意の得

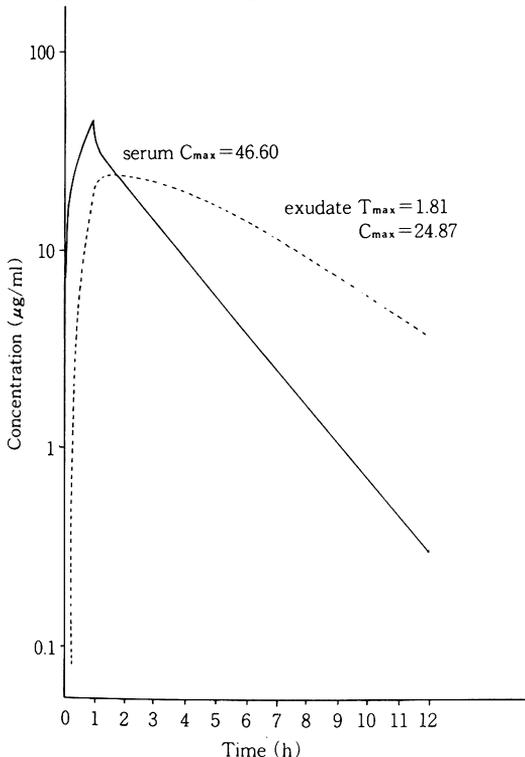


Fig. 6. Simulation curve of cefepime concentrations in serum and exudate of retroperitoneal space after 60 min d.i. of 1.0g

Table 6. Cefepime concentrations in maternal breast milk after 60 min d.i. of 1.0g

Case no.	Concentrations of cefepime ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	before	1h	2h	3h	4h	5h	6h
1	ND	0.58	0.92	0.90	0.63	0.48	
2	ND	0.90	1.22	1.10	1.10		0.90
3	ND	0.40	0.79	0.84	0.97		0.68
4	ND	0.46	0.91	0.97	0.81		0.49

ND: not detected

られた症例 4 例を対象とした。いずれも乳汁分泌良好で肝機能、腎機能に異常のない 4 例を選んだ。

(2) 実験方法

1) CFPM 投与方法

CFPM 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解し 60 分で点滴静注した。

2) 検体採取方法

CFPM 投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間にそれぞれ乳汁約 2ml を採取し、 -80°C で凍結保存した。

3) 濃度測定法

Table 1 に示す方法で測定した。

(3) 成績

成績を Table 6 および Fig. 7 に示したが、いずれの症例も 2 時間前後にピークをもち、その値は 0.92 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 1.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および CFPM 投与方法

昭和 63 年 10 月から平成元年 6 月までに岐阜大学医学部産科婦人科および関連病院に入院した患者のうち同意の得られた 9 例を対象とした。それらは子宮溜膿腫 3 例、子宮内膜炎、子宮傍結合織炎、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、膈壁膿瘍各 1 例であった。また年齢は 28 歳から 74 歳に分布していた。

CFPM は 1 回 1.0 g または 2.0 g を生理食塩液 100ml に溶解し、60 分点滴として 1 日 2 回または 3 回

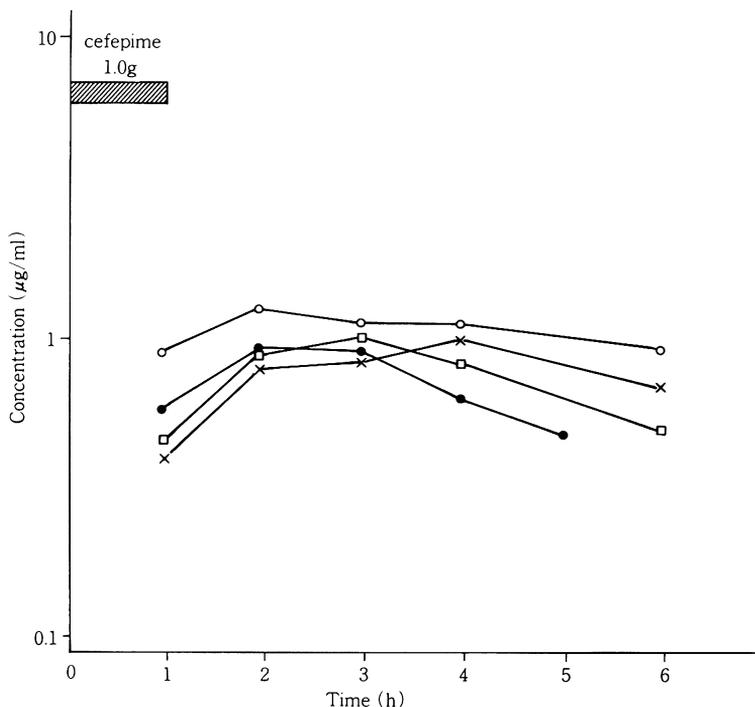


Fig. 7. Cefepime concentrations in maternal breast milk after 60 min d.i. of 1.0g

投与した。

2. 臨床効果の判定法

臨床効果は主要自覚症状が3日以内に著しく改善し治癒した場合を著効、3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効、3日を経過しても改善されない場合を無効と判定した。また、外科的処置を併用したものは著効とせず有効とした。

3. 成績

9例の臨床例のsummaryをTable 7に示した。

症例1 32歳 子宮内膜炎 (Fig. 8)

昭和63年10月14日分娩し、その後通常の経過をとっていたが10月17日より発熱、下腹部痛も出現した。18日より本剤1.0g、1日2回の投与を開始した。下腹部痛、圧痛は2日後に消失した。5日間の投与で臨床検査値は白血球数が15,100から9,400に、CRPが13.90から5.84に改善した。細菌学的検索にて投与前にcoagulase negative staphylococciおよび*Peptostreptococcus micros*が検出されたが投与後には*Enterococcus faecalis*が検出された。4日目に臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には菌交代と判定した。

症例2 64歳 子宮溜膿腫

この症例は、子宮頸癌IIIbで放射線治療、化学療法後の再発例であり、昭和63年10月17日より下腹部痛、発熱を認め、子宮溜膿腫の診断でcefepime 1.0gを1日2回6日間投与しながら排膿術を行っていたが無効であった。10月25日からは本剤1.0gの1日2回投与に切り替えた。発熱は認めないものの下腹部痛、圧痛の改善はみられなかった。臨床検査値は白血球数が18,100から15,100へ、CRPが15.95から21.09へと改善傾向は認められなかった。細菌学的検索にて投与前に*E. faecalis*および*Peptostreptococcus anaerobius*が検出された。4日目に臨床経過および臨床検査値から無効と判定した。

症例3 74歳 子宮溜膿腫

昭和63年10月はじめころより下腹部痛を訴え近医を受診し、強度の貧血がみられたため輸血後当科を紹介された。来院時、発熱および下腹部痛がみられ、子宮体部の腫大もあったため子宮体癌を基礎疾患とする子宮溜膿腫と診断して本剤1.0gを1日2回で7日間の投与を開始した。臨床検査値は白血球数が12,200から12,600へ、CRPが21.37から26.8へと改善傾向は認められなかった。細菌学的検索にて投与前に*E. faecalis*および*Streptococcus intermedius*が検出され

Table 7. Clinical summary

Case no.	Age (y) Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Pretreatment	Treatment			Clinical course	Isolated organism		Effect		Side-effects	
					Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)			Before (B)		Clinical		Bacteriological
										After (A)				
1	32 70	endometritis	(-)	(-)	1.0×2	5	10	fever 38.6→36.2	B	CNS <i>P. micros</i>	good	replaced	none	
								pain (+)→(-)	A	<i>E. faecalis</i>				
2	64 45	pyometra	cervical cancer recurrence	CPR	1.0×2	4	8	fever 36.7→36.4	B	<i>E. faecalis</i> <i>P. anaerobius</i>	poor	unknown	none	
								pain (++)→(++)	A	ND				
3	74 50	pyometra	endometrial cancer	unknown	1.0×2	7	14	fever 39.3→38.5	B	<i>E. faecalis</i> <i>S. intermedius</i>	poor	unknown	none	
								pain (++)→(++)	A	ND				
4	49 71	pyometra	endometrial cancer	unknown	1.0×2	12	23	fever 37.1→36.9	B	<i>E. faecalis</i>	unknown	unknown	none	
								pain (+)→(-)	A	ND				
5	71 54	parametritis	cervical cancer	CFTM-PI	2.0×2	7	28	fever 38.1→37.7	B	(-)	good	unknown	none	
								pain (++)→(+)	A	ND				
6	51 46	inflammation of pelvic retroperitoneal space	cervical cancer	CTM	1.0×2	10	20	fever 38.6→36.7	B	ND	good	unknown	none	
								pain (+)→(-)	A	ND				
7	40 45	pelvic peritonitis	(-)	(-)	2.0×3 2.0×2	5 2	34	fever 39.1→36.9	B	<i>E. lentum</i>	good	unknown	none	
								pain (++)→(+)	A	ND				
8	28 49	Douglas abscess	D&C	(-)	2.0×3 2.0×2	8 5	64	fever 38.3→36.2	B	<i>S. pyogenes</i>	good	eradicated	none	
								pain (++)→(+)	A	(-)				
9	30 51	vaginal wall abscess	(-)	unknown	1.0×3	6	17	fever 37.9→37.0	B	<i>P. anaerobius</i>	good	replaced	none	
								pain (+)→(-)	A	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>				

D & C : cervical dilation and uterine curettage

CPR : ceftiofime CFTM · PI : ceftiofime pivoxil CTM : cefotiam

CNS : coagulase negative staphylococci ND : not done

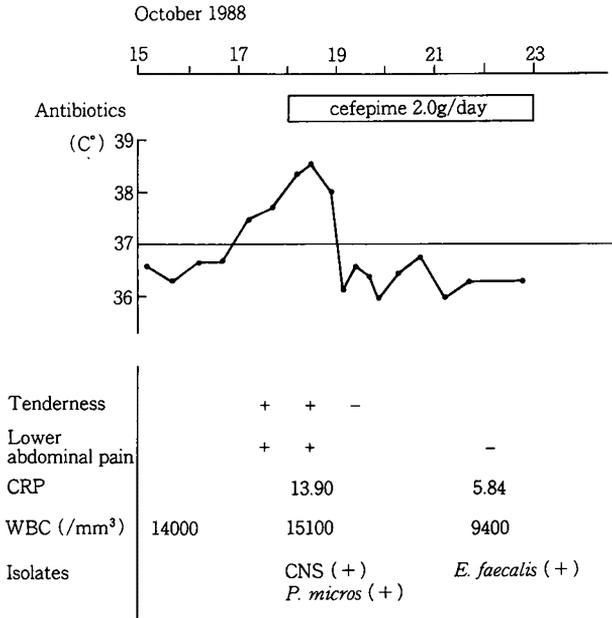


Fig. 8. Case 1, 32y, endometritis

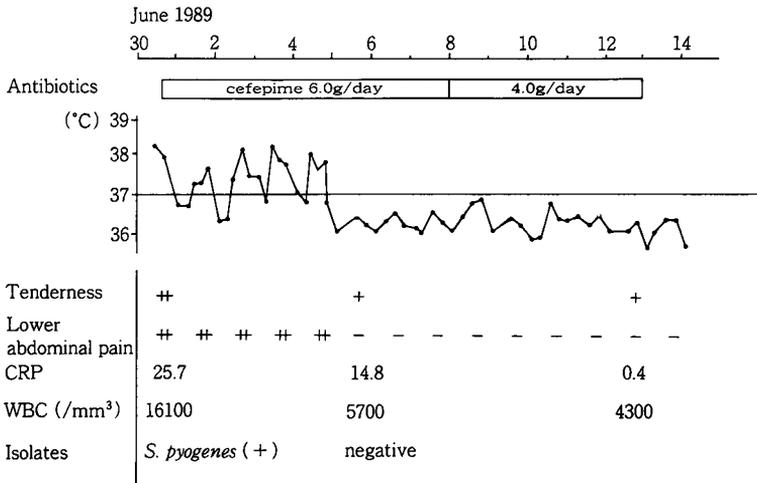


Fig. 9. Case 8, 28y, Douglas abscess

た。7日目に臨床経過および臨床検査値から無効と判定した。

症例 4 49歳 子宮溜膿腫

平成元年3月6日より下腹部痛が出現し、外科医院を受診し急性虫垂炎の診断にて開腹されたところ、子宮および卵管に膿が充満した状態であったため、当科を紹介された。前医にて化学療法を受け、かなり改善がみられ、白血球数、CRPとも感染を疑う所見に乏し

いため効果判定不能とした。

症例 5 71歳 子宮傍結合織炎

昭和63年10月はじめより左鼠径部に腫瘤が発現し、発熱も認められるようになり、当科を受診した。外来で cefteram pivoxil 250 mg を1日3回3日間経口投与したが無効であったため、10月14日入院し本剤2.0 g を1日2回で7日間の投与を開始した。7日目には圧痛、下腹部痛が改善傾向を示した。臨床検査値は白

血球数が6,700から5,900へ、CRPが27.0から10.96へと改善がみられた。細菌学的検索では投与前には菌の発育がみられなかった。7日目に臨床経過および臨床検査値から有効と判定した。

症例6 51歳 骨盤死腔炎

平成元年4月10日広汎子宮全摘術を施行し術後感染予防薬としてcefotiamを1日4.0g、6日間投与したが、4月15日下腹部痛、発熱、膿性帯下を認めたため骨盤死腔炎として本剤1.0gを1日2回で投与を開始した。下腹部痛は5日目に消失した。10日目に諸症状、所見が消失したため臨床経過から有効と判定した。

症例7 40歳 骨盤腹膜炎

平成元年4月24日早朝に強度の下腹部痛および発熱を突然来し当科を受診した。腹部全体に圧痛、Blumberg徴候を認め、骨盤腹膜炎の診断にて本剤2.0gを1日3回で5日間の投与を開始した。6日目より1日2回投与とし、さらに2日間投与した。下腹部痛は4日目に消失し、圧痛も4日目には改善傾向を示した。臨床検査値は白血球数が17,000から3,900へ、CRPが6.4から2.8へと改善した。細菌学的検索にて投与前に*Eubacterium lentum*が検出された。7日目に臨床経過および臨床検査値から有効と判定した。

症例8 28歳 ダグラス窩膿瘍 (Fig. 9)

平成元年6月17日近医で不全流産のため子宮内容清掃術を受け、その2~3日後より下腹部痛が出現し、24日再掻爬を受けた。この際左卵巢腫大を指摘された。その後も下腹部痛がつづき、26日当科を受診した。左付属器に圧痛を認めるも発熱なく、検査のみ施行し、経過観察したところ、29日に39℃発熱を来し30日再度受診した。USGおよびCTにてダグラス窩膿瘍と診断し、本剤2.0gを1日3回で投与を開始した。さらに9日目より1日2回として投与を継続した。下腹部痛は5日目に消失し、圧痛も5日目には改善した。臨床検査値は白血球数が16,100から4,300へ、CRPが25.7から0.4へと正常化した。細菌学的検索にて投与前 *Streptococcus pyogenes* が検出されたが投与終了後には菌は検出されなかった。12日目に臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には消失と判定した。

症例9 30歳 膈壁膿瘍 (Fig. 10)

平成元年1月20日ころより外陰部から右側膈壁にかけての腫脹と疼痛が出現し、22日からは発熱もあり、近医を受診し、25日に膈壁膿瘍として穿刺を受けた。その後も熱が下がらないため当科を紹介された。膿瘍部の膈壁は発赤し、圧痛および膿性の分泌物を認めたため、本剤1.0gを1日3回で投与を開始した。7日目には発赤、圧痛が消失した。臨床検査値では白血

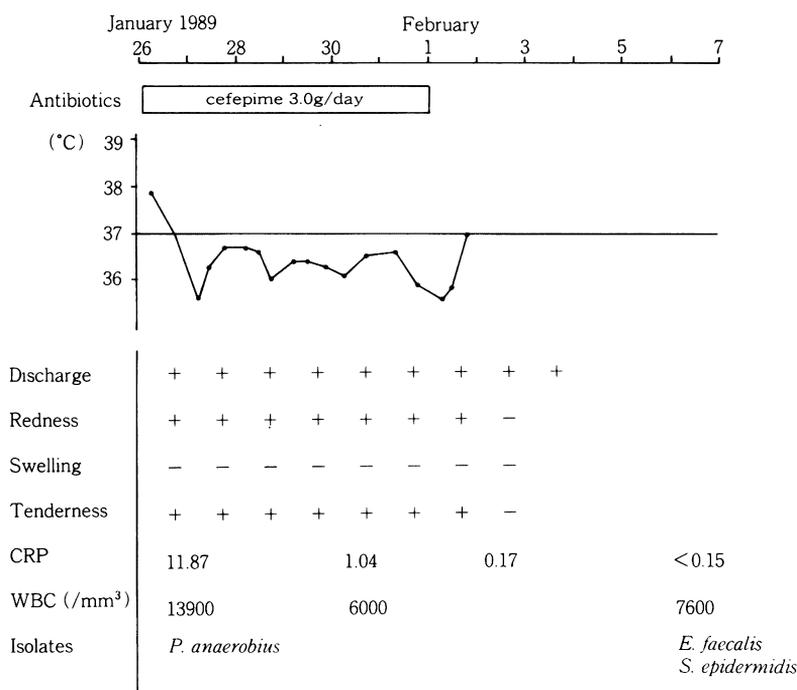


Fig. 10. Case 9, 30y, vaginal wall abscess

Table 8. Laboratory examination

Case no.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	CRP
1	Before	330	9.7	29.9	14000	21.6	13.90
	After	356	10.5	31.6	9400	41.1	5.84
2	Before	215	7.7	22.9	14700	21.4	15.95
	After	327	10.9	32.0	22400	33.3	21.09
3	Before	382	10.3	31.4	12200	42.6	
	After	338	9.5	28.6	15300	35.6	26.8
4	Before	442	11.4	35.0	4600	37.5	0.31
	After	397	10.2	30.5	9900	26.3	
5	Before	279	9.8	28.8	9700	25.6	27.0
	After	261	9.1	26.9	5900	37.8	10.96
6	Before	336	9.0	27.3	11400	20.4	14.73
	After	395	11.1	33.9	7600	35.9	
7	Before	370	12.2	37.1	17000	21.6	6.4
	After	382	12.6	38.4	7700	37.3	0.1
8	Before	387	10.8	33.4	16100	26.5	25.7
	After	396	10.9	34.9	4300	32.3	0.4
9	Before	458	12.7	39.3	13900	31.4	11.87
	After	418	11.9	35.9	7600		< 0.15

球数が13,900から7,600へ、CRPが11.87から<0.15へと改善した。細菌学的検索にて投与前に *P. anaerobius*が、また投与後には *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*がそれぞれ検出された。6日目に臨床経過および臨床検査値から有効、細菌学的には菌交代と判定した。

III. 副作用

本剤投与によると思われる自他覚的副作用、臨床検査値の異常変動は基礎的検討における24例、臨床的検討における9例ともに認められなかった。(Tables 7, 8)

IV. 考察

基礎的検討での血清中濃度、各婦人性器内濃度、骨盤死腔滲出液濃度ではいずれの組織も約25 µg/g (µg/ml)以上の濃度が得られており、本剤の抗菌力を考えるとかなり良好な効果が期待できると思われる。また、乳汁中への移行は同系薬剤と同程度であり、授乳中の婦人に投与しても乳汁を介して児に影響がでるほどではないと考えられた。

臨床的検討では9例中、子宮溜膿腫の症例2例が無効であり、1例が判定不能であったが、6例は有効であった。無効例2例はいずれも重篤な基礎疾患を有して

おり、今回の検討には不適当な症例であったかもしれない。

今回薬剤を投与した33例では、本剤によると推測される自他覚的副作用、臨床検査値の異常変動は認めなかった。

これらのことより、本剤CFPMは産婦人科領域感染症に対して、有用な薬剤となると考えられる。

文 献

- 1) Naito T, Aburaki S, Kamachi H, Narita Y, Okumura J, Kawaguchi H: Synthesis and structure-activity relationships of a new series of cephalosporins, BMY-28142 and related compounds. *J Antibiot* 39: 1092~1107, 1986
- 2) Tomatsu K, Ando S, Masuyoshi S, Hirano M, Miyaki T, Kawaguchi H: Antibacterial activity of BMY-28142, a novel broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 39: 1584~1591, 1986
- 3) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMY-28142) with ceftazidime, cefuzonam, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15: 1~10, 1989
- 4) Hiraoka M, Inoue M, Mitsuhashi S: Hydrolytic rate at low drug concentration as a limiting

- facter in resistance to newer cephalosporins. Rev Infact Dis 10 (4) : 746~751, 1988
- 5) Mizuta E, Tsubotani A : A pharmacokinetic model for simulating drug concentrations in tissue or fluids and its application to antibiotics. Chem Pharm Bull 33 : 2974~2982, 1985
- 6) 尾熊隆嘉, 山田芳雄 : Latamoxef の組織内動態に関する解析法の検討。第2回産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 : 93~98, 1984

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL
STUDIES OF CEFEPIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

Kunihiko Ito¹⁾, Teruhiko Tamaya¹⁾, Yoshitaka Yamada²⁾, Motoki Hayasaki³⁾,
Toshiharu Ota⁴⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology Chuno Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies were performed with cefepime (CFPM), a new cephem antibiotic.

1. The concentration of CFPM was examined in serum, internal genital organs, retroperitoneal fluid and maternal breast milk after 1 hour of drip infusion. The peak levels in tissues were more than 25 $\mu\text{g/g}$, and that of retroperitoneal fluid was more than 25 $\mu\text{g/ml}$. But the peak concentration in maternal breast milk was only 1.2 $\mu\text{g/ml}$.

2. CFPM was administered to 9 patients. In 3 cases of pyometra, clinical response were poor in 2 and unknown in 1. In 6 cases consisting of 1 case of endometritis, 1 case of parametritis, 1 case of inflammation of pelvic retroperitoneal space, 1 case of pelvic peritonitis, 1 case of Douglas abscess and 1 case of vaginal wall abscess, clinical response was good in all cases. No side effects or abnormal laboratory findings due to CFPM were observed.