

産婦人科領域における cefclidin の基礎的・臨床的検討

松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 川又千珠子

江東病院 産婦人科*

新規注射用セフェム系抗生物質cefclidin (CFCL)の産婦人科領域感染症に対する有用性を検討するため女性性器組織移行の検討と共に臨床応用を試みた。

本剤1g静注後の女性性器(子宮各部位, 卵巣, 卵管)内への移行は良好であった。臨床効果は性器感染症(産褥子宮内感染, 子宮内膜炎, 子宮付属器炎)12例を対象に本剤1g 1日2回, 4~6日間投与した結果, 有効10例, 無効2例で有効率83.3%であった。細菌学的効果は判定しえた10例中消失4例, 菌交代5例, 不変1例であった。なお, 副作用, 臨床検査の異常変動は認められなかった。

Key words : Cefclidin, 産婦人科感染症, 性器組織内移行, 臨床成績

婦人科の性器感染症における起炎菌のうちでグラム陰性桿菌の占める位置も重要視されており, さらに従来の抗生剤に耐性であるセラチア, エンテロバクター, バクテロイデス, 緑膿菌, 非醗酵菌といった菌種にも目を向ける必要がある。

従って, 抗生剤もこれら菌種に対して有効なものが開発の1つの流れとなっている。現在抗生剤の主流は β -ラクタム剤で, 薬剤過敏症を除けば安全性の高い薬剤であるが, 引き続いて抗菌力の増強, 抗菌スペクトルの拡大, β -ラクタマーゼに対する安定性など新しい方向に向かって研究が進められている。

Cefclidin (CFCL)は新しい注射用セフェム系抗生物質であり, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, 殺菌的に作用する。特にグラム陰性菌のうち, ブドウ糖非醗酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や第3世代セフェムに高度耐性を示す *Enterobacter* および *Citrobacter* に対して優れた抗菌力を有する。各種細菌産生の β -ラクタマーゼに対して安定でかつ結合親和性が極めて小さい。本剤の静注時の血中半減期は1.75時間で投与後12時間で大部分が尿中に排泄され, 24時間以内に90%が回収されることが知られている¹⁻³⁾。

今回我々は産婦人科領域における感染症に対する臨床応用を目的として, CFCLの基礎的検討を行うとともに, 臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 性器組織内移行

1. 試験方法

CFCL 1gを1回静注(3分間)投与時の性器組織内濃度を測定した。対象は治験の同意を得た子宮筋腫の単純子宮全摘除術施行症例12例で, 子宮動脈結紮時に子宮動脈および肘静脈よりヘパリン採血し, 血漿分離後リン酸緩衝液と混合し-20℃以下に凍結保存し, 濃度測定の試料とした。組織内濃度測定のため, 全剔した子宮から筋腫部分を除き, 正常組織と思われる子宮筋層, 子宮内膜, 子宮頸部, 子宮腔部並びに卵管および卵巣を採取し, 直ちに生理食塩水にて2~3回洗浄し, 付着している血液を除き, 乾燥した滅菌ガーゼで軽く水を除去し, 濃度測定時まで-20℃以下で保存した。濃度測定方法はHPLC法(逆相液体クロマトグラフィー)にて測定した。組織試料の希釈は1/15Mクエン酸緩衝液(pH5.0)で行った。検出限界は血漿では0.2 μ g/ml, 組織では0.2 μ g/gであった。

2. 試験成績

12例の成績をTable 1, Fig. 1に示す。本剤投与終了後材料採取までの時間は29分~340分で, 子宮動脈血中濃度は投与約30分後で65.4 μ g/ml, 3時間後13.0 μ g/ml, 5時間40分後においても6.7 μ g/mlを示した。肘静脈血中濃度はほぼ同等の値を示した。子宮各組織並びに付属器組織への移行は投与終了約30分後58.0~92.0 μ g/g, 3時間後6.37~8.63 μ g/g, 5時間40分後においても2.42~6.07 μ g/gの濃度を示し, 投与後早い時間に本剤の性器組織への移行がみられ, 平均血中濃度の1/3~1/2の移行濃度が得られ, 個体差や各組織により若干のバラツキが認められるものの, 本剤の性器組織への移行はスムーズでかつ良好であった。

*〒136 東京都江東区大島6-8-5

II. 臨床成績

1. 試験方法

1988年5月より1990年10月までに江東病院産婦人科を受診した各種感染症で治験の同意を得た患者12例を対象にCFCLの投与を行った。症例の内訳は産褥子宮内感染4例、子宮内膜炎5例および子宮付属器炎3例である。年齢は16歳から51歳で投与方法は1日1g朝・夕2回点滴静注を行った。投与期間は4日から6日間で、総投与量は8~12gであった。

細菌学的検査は子宮内容およびダグラス窩穿刺液を材料として培養を行い、細菌学的効果は検出された起炎菌の消長を見て消失、減少または一部消失、菌交代、不変および不明の5段階に分けて判定した。

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。

- (1) 著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。
- (2) 有効：主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。
- (3) 無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善しない場合

その他本剤使用中における副作用については、本剤に起因すると思われる症状を厳密に観察した。また本剤投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査、一般尿検査等を実施し、検査値の変動については本剤との因果関係の有無について検討を加えた。

2. 試験成績

産婦人科感染症に対するCFCLの臨床的検討を12例に施行した。年齢、疾患名、用法用量、起炎菌、臨床所見の推移、臨床効果、副作用の有無をTable 2に示した。

産褥子宮内感染4例(症例1~4)は全例有効であり、投与後発熱、下腹部痛、子宮体部圧痛、白血球数は全て改善、正常化した。症例1, 3, 4はCPD(児頭

骨盤不適合)による腹式帝王切開術後、症例2は悪露の排出が悪く、産後6日目に発熱した子宮内感染例である。細菌学的効果は症例1, 2は子宮内よりそれぞれ *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* が分離されたが、投与後にはそれぞれ *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* に菌交代した。症例3は *Propionibacterium granulosum* が分離されたが投与後消失した。症例4は *S.aureus* が検出され投与後も存続した。

子宮内膜炎の5例(症例5~9)では有効3例、無効2例であった。症例5は発熱、下腹部痛、白血球数が正常化し、ダグラス窩圧痛の改善が認められ、CRPも著明に低下した。症例6は子宮体部圧痛、CRP、症例8は圧痛、下腹部痛、白血球数の消失、正常化が認められた。症例7, 9は本剤を5日間投与するも自他覚所見、CRP、発熱の改善が見られずいずれも無効であった。尚、症例7では投与後クラミジアが検出された。子宮内容より *Escherichia coli*, *Streptococcus equinus* (症例6), *Streptococcus agalactiae*, *S.aureus* (症例7), α -*streptococcus* (症例9) が分離されたが、投与後は *E.faecalis* 等に菌交代が見られた。症例5では *S.aureus*, 症例8では *Coagulase negative staphylococci* (CNS), *P.asaccharolyticus* が検出されたが、いずれも投与後消失した。

発熱、下腹痛および子宮付属器部の圧痛を認める子宮付属器炎の3例(症例10~12)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。このうち症例10ではダグラス窩穿刺により投与前 *P.asaccharolyticus* が検出されたが陰性化した。症例11, 12では子宮内容より *Peptostreptococcus anaerobius*, *E.coli* がそれぞれ分離(細菌学的効果は不明)されている。

以上CFCLの臨床成績をまとめるとTable 3に示すごとく12例に対し、有効10例、無効2例で有効率83.3

Table 1. Concentration of cefclidin in serum and genital organs (lg. IV)

Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)				Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)
	Venous	Arterial	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix	Portio-metrium		
29	65.5	65.4	77.60	79.90	58.00	92.00	90.00	68.90
40	51.9	52.8	10.10	35.80	22.20	35.60	52.80	37.20
78	37.2	37.1	6.30	11.20	15.40	21.20	19.00	19.60
100	24.5	26.2	8.22	12.00	13.80	6.81	12.50	13.50
120	18.7	17.4	2.89	7.64	7.74	11.00	9.83	8.84
125	28.2	23.4	12.60	13.50	10.30	9.60	11.60	13.30
130	23.7	22.9	27.30	10.10	16.00	15.90	11.20	10.80
158	15.9	14.4	2.79	4.94	3.64	7.72	6.25	6.62
180	14.2	13.0	6.49	6.37	7.83	8.63	7.61	8.55
195	12.3	10.7	4.54	4.49	6.86	7.19	6.19	6.37
263	4.5	4.8	0.56	2.12	2.58	4.18	3.41	3.20
340	6.6	6.7	3.58	2.42	3.13	6.02	6.07	3.68

Table 2. Clinical effect of cefclidin in female genital infection

Case No.	Age (y)	Diagnosis	Dosage route			Organisms		Note (Clinical response)	Efficacy	Side effect
			Daily dose (g) (Route)	Days	Total (g)	Before	After			
1	25	Puerperal intrauterine infection	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 8900 → 6350 CRP 2.2 → 0.8	Good	—
2	19	Puerperal intrauterine infection	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>P. asaccharolyticus</i>	<i>E. faecium</i>	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 13420 → 5400 CRP 9.0 → 6.9	Good	—
3	24	Puerperal intrauterine infection	1×2 (i. v.)	5	10	Uterus : <i>P. granulorum</i>	—	Fever ↓ Tenderness ↓ WBC 15000 → 4700 CRP 6.5 → 2.1	Good	—
4	27	Puerperal intrauterine infection	1×2 (d. i.)	4	8	Uterus : <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 8500 → 8600 CRP 4.6 → 0.5	Good	—
5	46	Endometritis	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>S. aureus</i>	—	Fever ↓ Douglas' pain ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 17720 → 8550 CRP 17.7 → 3.2	Good	—
6	41	Endometritis	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>E. coli</i> <i>S. equinus</i>	<i>E. faecalis</i>	Uterine tenderness ↓ WBC 7370 → 7570 CRP 2(+) → (-)	Good	—
7	21	Endometritis	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i>	C N S <i>E. faecalis</i>	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 9360 → 10300 CRP 10.2 → 11.2	Poor	—
8	51	Endometritis	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : C N S <i>P. asaccharolyticus</i>	—	Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 11360 → 5810 CRP 0.57 → 0.57	Good	—
9	27	Endometritis	1×2 (d. i.)	5	10	Uterus : <i>α-Streptococcus</i>	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 9440 → 8600 CRP 7.5 → 6.5	Poor	—
10	43	Adnexitis	1×2 (d. i.)	5	10	Douglas' pouch : <i>P. asaccharolyticus</i>	—	Fever ↓ Douglas' pain ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 8720 → 7310 CRP 7.7 → 4.1	Good	—
11	23	Adnexitis	1×2 (d. i.)	4	8	Uterus : <i>P. anaerobius</i>	—	Fever ↓ Tenderness ↓ WBC 6500 → 3900 CRP 3(+) → (-)	Good	—
12	16	Adnexitis	1×2 (d. i.)	6	12	Uterus : <i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 13300 → 7600 CRP 6.5 → 0.5	Good	—

CNS : coagulase negative *staphylococcus*

Table 3. Clinical efficacy of cefclidin treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Puerperal intrauterine infection	4		4		4/4
Endometritis	5		3	2	3/5
Adnexitis	3		3		3/3
Total	12	0	10	2	10/12(83.3)

Table 4. Laboratory findings before and after cefclidin treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-cr. (mg/dl)
1	B	366	11.3	33.2	8900	34.4	18	8	2.3	10.0	0.9
	A	322	9.8	31.1	6350	27.4	12	6	1.5	7.8	0.8
2	B	385	11.1	32.5	13420	29.7	8	8	2.3	18.4	0.8
	A	352	10.0	29.3	5400	33.6	18	11	2.1	10.2	1.0
3	B	411	12.5	39.0	15000	30.7					
	A	389	11.9	35.4	6400	29.7	11	8	1.3	8.2	0.9
4	B	400	10.6	34.3	8500	25.9	16	8	2.0	7.9	6.7
	A	416	10.9	35.8	7800	32.3					
5	B	353	11.4	33.7	17720	28.4					
	A	381	12.0	37.5	8550	38.9	9	4	1.3	14.3	0.9
6	B	440	13.1	35.9	7370	38.0					
	A	416	12.3	35.0	7570						
7	B	410	12.4	35.0	9360	25.9					
	A	413	12.2	35.5	10360	33.2					
8	B	413	11.8	35.5	11360	28.3	14	9	1.6	19.2	1.2
	A	373	10.9	31.1	5810	23.5	13	10	1.5	12.4	1.1
9	B	460	13.8	41.8	9440	52.7	9	4	2.0	10.1	0.9
	A	433	13.0	41.7	8600	47.4	8	5	1.9	9.2	0.8
10	B	342	10.7	32.6	8720						
	A	342	10.0	31.5	7310	28.3					
11	B	441	12.6	38.4	6500	23.7					
	A	429	12.5	37.0	3900	16.1					
12	B	403	12.5	37.0	13300	21.0	5	3	1.6	9.4	0.9
	A	422	12.7	38.3	7600	32.4					

B: before, A: after

%であった。細菌学的効果の検討においては起炎菌を推定できた10例(症例11,12を除く)中、菌消失4例、菌交代5例、不変1例であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

CFCLを投与した12例全例に、薬剤に起因したと思われる副作用は認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値の推移についてはTable 4に示した通り、特に異常は認められなかった。

III. 考 察

近年 β -ラクタム剤の開発が目覚ましく、抗菌力およ

び分解酵素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、各薬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⁴⁾。

今回、我々が検討したCFCLは抗菌スペクトル、抗菌力のほか、体内動態と臨床応用の各成績については、平成3年10月の第38回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムで報告された。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を有し、特に緑膿菌(*P.aeruginosa*)に対してceftazidimeより優れた抗菌力を示した。

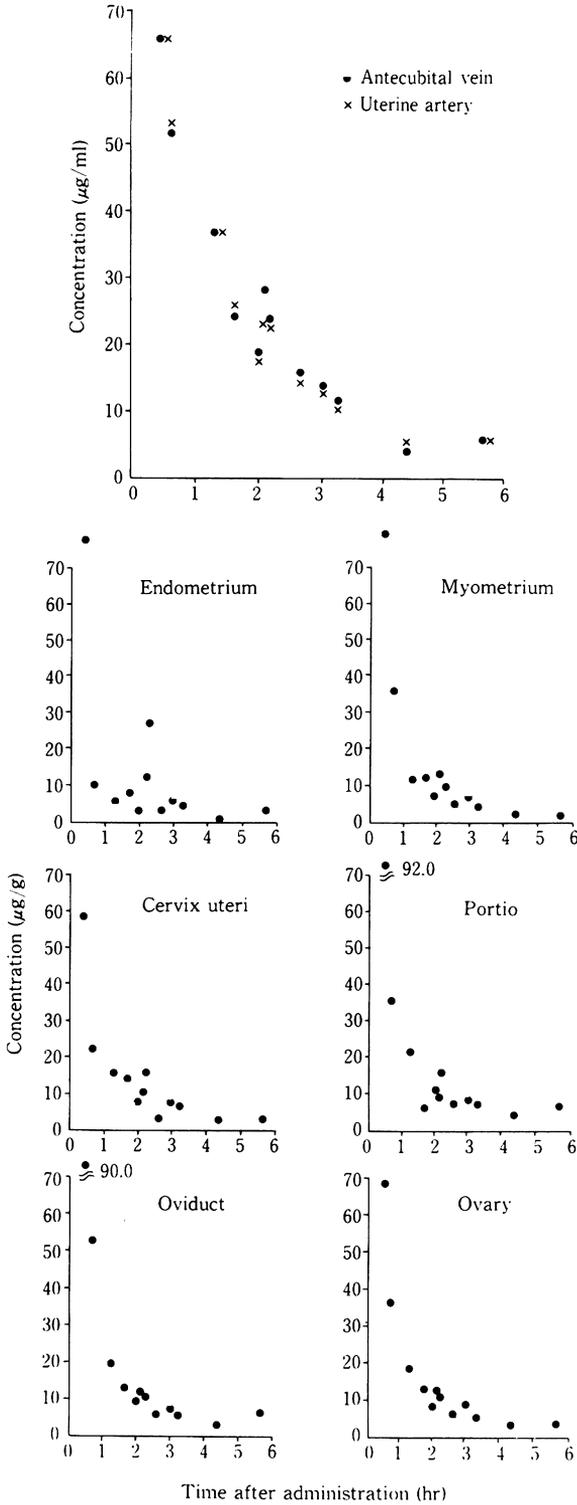


Fig. 1. Concentration of cefclidin in serum and genital organs after intravenous administration of 1g (n=12)

我々は基礎的検討の一つとして、本剤1g静注後の婦人性器組織への移行性を検討した。投与開始後29分から5時間40分の検討症例12例の成績では症例による若干のばらつきがみられるが、子宮各組織（筋層、内膜、頸部、膣部）、卵管、卵巣への移行は良好であり、これらの値は産婦人科領域の感染症から分離される主要な細菌のMICを長時間にわたりカバーできる成績であり、抗菌範囲の広い本剤の特徴と併せて临床上の有用性は充分予測出来るものである。

産婦人科領域の臨床成績としてシンポジウムでは146例中有効率91.1%、菌消失率83.0%の成績が得られている。しかし、本剤の効果が最も期待できる緑膿菌感染については我が領域では評価することができなかつた。一般に性器感染症の化学療法においては起炎菌の分離が困難なことが多いこと、複数菌の分離が多いことを考えると、起炎菌未確認のまま化学療法を実施せざるを得ない場合が多い。通常empiric therapyが考えられるが、複数菌感染症の多いことを考慮すると、本剤のような広範囲な抗菌スペクトルを有する薬剤の使用意義は高いものと考えられる。我々は今回性器感染症12例に臨床的検討を試み、1日2gの点滴静注4～6日間の投与で10例に有効（有効率83.3%）であった。子宮内感染、子宮付属器炎への本剤の臨床応用は充分期

待できるものと思われる。また、安全性の検討に関して今回12例については副作用、臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。本剤の投与量では静注ないし点滴静注法で1日2g投与が中等度感染症に対しての一般の用量と考えられる。

以上のことを総合して、本剤は起炎菌が多様な産婦人科領域感染症に対し、有用性の高い抗菌剤であると考えられる。

文 献

- 1) 斎藤 玲, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. cefclidin (E1040), 札幌, 1991
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N: Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 29: 144-150, 1989
- 3) Neu H C, Chin N, and Novelli A: *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666-1675, 1988
- 4) 松田静治: 感染症診療における化学療法の問題-抗菌剤の基礎とその使い分け-. *日本産婦人科学会誌* 41: 1045-1051, 1989

CEFCLIDIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Seiji Matsuda, Oh Kinki, Saburo Ando and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital
6-8-5 Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

We conducted basic and clinical studies on cefclidin (CFCL), a new injectable cephem antibiotic, in the obstetric and gynecological fields. This drug was found to sufficiently penetrate the genital organs (various regions in the uterus, ovary, and oviduct) after i.v. injection of 1.0g.

Clinically the drug was administered (i.v. drip infusion) to 12 patients, at 2.0g daily for 4-6 days, mainly affected with gynecological infections (puerperal intrauterine infection, endometritis, adnexitis). Clinical response was good in 10 patients and poor in 2, and the efficacy rate was 83.3%. Bacteriological evaluation was possible in 10, of which 4 were judged as eradicated, 5 as replaced and 1 as unchanged, with an eradication rate of 9/10.

With regard to adverse reactions and laboratory values, no remarkable findings were observed.