

産婦人科領域感染症におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

北川道弘, 清水良明, 落合和彦, 佐々木寛, 恩田威一, 落合和徳, 小室順義, 寺島芳輝
東京慈恵会医科大学 産婦人科学教室*

新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質cefclidin(CFCL)について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い, 次のような成績を得た。

1. CFCL 1g投与時の血清及び後腹膜液濃度を測定し, 末梢血濃度は投与後30分で $61.5 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ を示し, その後減少し, 6時間後 $2.8 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。後腹膜液濃度は, 1, 2, 4, 6時間で, それぞれ24.5, 21.0, 15.1, $10.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。

2. 臨床試験は産婦人科領域感染症, 子宮付属器炎3例, 骨盤腹膜炎2例, 子宮留膿腫1例の計6例に投与し, 著効1, 有効3, 無効2であった。臨床的副作用及び臨床検査値異常は全例とも認められなかった。

Key words : Cefclidin, 組織移行, 臨床効果

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社筑波研究所で新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質で, 7位側鎖にamino thiadiazol methoxyiminoacetamido基を3位側鎖にcarbamoyl quinuclidinio methyl基を有する化合物である。

本剤は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, 殺菌的に作用する。また, 各種 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¹⁾。今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

臨床分離された菌株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株, *Enterococcus faecalis* 3株, *Enterococcus avium* 2株, *Streptococcus constellatus* 1株, *Streptococcus morbillorum* 1株, Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株及び *Veillonella* sp. 1株の計11株について, 東京総合臨床検査センター(出口浩一)に送付し, 日本化学療法学会標準法²⁾によりMICを測定した。また, 同時にceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ), cefotaxime(CTX)及びcefmetazole(CMZ)のそれぞれについてもMICを測定した。

2. 体内動態

CFCL 1gを静脈内投与した際の末梢血清及び後腹膜腔への移行について検討した。濃度測定は, 株式会

社三菱油化B.C.L.(植木真琴)に於いて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法によって測定されたものである。

3. 臨床

昭和63年11月から平成2年11月までの間に当科に入院した患者6名で, 年齢20歳から52歳にわたっている。対象疾患は, 子宮付属器炎3例, 骨盤腹膜炎2例および子宮留膿腫1例の計6例であった。投与方法はCFCL 1回1~2gを1日2回点滴静注した。なお, 点滴静注時の溶解液は, 生理食塩液100ml(20~60分)3例, フルクトラクト液200ml(60分)1例および5%グルコース液100ml(60分)が2例であった。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離菌株は, 8菌種11株あり, その測定MICをTable 1に示した。今回は腸球菌を中心とするグラム陽性菌が大勢を占め, 特に*E.faecalis*や*E.avium*に対する各薬剤の抗菌力は, $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と高い数値がでている。他の菌株は臨床的に充分有効なMIC値である。

2. 体内動態

CFCL 1gを静注後, 直後から6時間(1例のみ12時間)の4例について, 末梢血清および後腹膜腔液を採取し, 測定値をTable 2にそれぞれ示した。平均濃度推移を, Fig. 1に示した。血清移行濃度のピーク値は, 投与後30分で $61.5 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ を示し, 漸次減少して, 6時間後 $2.8 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ となった。後腹膜腔液への移

*〒105 港区西新橋3-19-18

Table 1. Bacterial study

Case No.	Patients	Bacteria isolated	Anti biotics	MIC($\mu\text{g/ml}$)	
				1	2
1	S. S.	1. <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	Cefclidin	0.39	>100
		2. <i>Enterococcus faecalis</i>	Ceftazidime	0.39	>100
		↓	Cefoperazone	0.2	50
		(-)	Cefotaxime	0.1	100
			Cefmetazole	0.39	>100
2	I. I.	1. <i>Enterococcus avium</i>	Cefclidin	>100	>100
		↓	Ceftazidime	100	100
		2. <i>Enterococcus avium</i>	Cefoperazone	12.5	12.5
			Cefotaxime	25	25
			Cefmetazole	>100	>100
3	Y. A.	1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefclidin	0.1	50
		↓	Ceftazidime	0.05	25
		2. CNS	Cefoperazone	0.25	0.25
			Cefotaxime	≤ 0.025	3.13
			Cefmetazole	1.56	6.25
4	I. M.	1. <i>Enterococcus faecalis</i>	Not done		
		↓ (-)			
5	T. M.	1. <i>Enterococcus faecalis</i>	Cefclidin	>100	3.13
		↓	Ceftazidime	50	1.56
		2. <i>Streptococcus constellatus</i>	Cefoperazone	25	0.1
			Cefotaxime	25	0.05
			Cefmetazole	>100	1.56
6	K. K.	1. <i>Streptococcus morbillorum</i>	Cefclidin	3.13	0.39
		2. <i>Veillonella</i> sp.	Ceftazidime	0.39	0.2
		↓	Cefoperazone	0.78	0.05
		(-)	Cefotaxime	0.1	≤ 0.025
			Cefmetazole	0.39	0.2

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

行濃度は1時間でピーク値を示し、 $24.5 \pm 9.2 \mu\text{g/ml}$ であり、漸次減少、6時間後でも $10.2 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。なお、1例は12時間値を測定し、血清 $0.3 \mu\text{g/ml}$ および後腹膜腔液 $1.1 \mu\text{g/ml}$ を認めた。

この結果について、Fig. 2に示す2コンパートメントモデルに適合させ薬動学的解析を行った。その際得られた薬動学的パラメーターをTable 3に示した。

3. 臨 床

産婦人科領域における感染症計6例に本剤を投与した成績をTable 4に示した。効果の判定は、次の基準

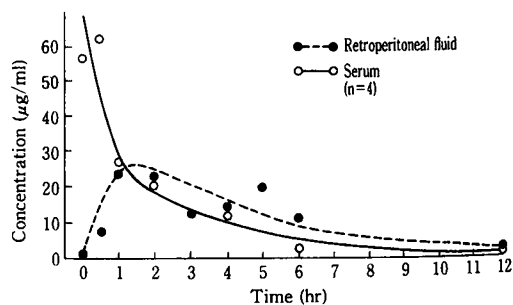


Fig. 1. Average concentration of cefclidin in retroperitoneal fluid and serum(1g.i.v.)

Table 2. Concentration of cefclidin in retroperitoneal fluid and serum(1g, i.v.)
(Serum)

Case	Concentration of cefclidin (μg/ml)								
	0*	1/2	1	2	3	4	5	6	12hr
1	61.2	60.2	31.7	29.9		7.0			
2	49.8	54.1		24.5		24.7		4.1	
3		80.4	31.0	18.1		7.5		3.5	
4	58.3	51.3	17.3	9.5		12.6		0.8	0.3
Mean ±S.D.	56.4 ± 5.9	61.5 ±13.1	26.7 ± 8.1	20.5 ± 8.8		13.0 ± 8.2		2.8 ± 1.8	0.3

(Retroperitoneal fluid)

Case	Concentration of cefclidin (μg/ml)								
	0*	1/2	1	2	3	4	5	6	12hr
1	N. D.	6.0	28.7	28.4	15.8	22.7	19.1	14.1	
2	N. D.	0.7		9.1	9.3		21.3		
3		7.1	13.9	20.1		19.6		11.7	
4	1.0	14.3	30.9	26.2		2.9		4.8	1.1
Mean ±S.D.	1.0	7.0 ± 5.6	24.5 ± 9.2	21.0 ± 8.6	12.6 ± 4.6	15.1 ±10.7	20.2 ± 1.6	10.2 ± 4.8	1.1

* : sample were collected immediately after administration N. D. : not detected

に従って判定した。

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いたった場合
2. 有効：主要自・他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、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
4. 判定不能

以上の判定基準による臨床効果は著効1例、有効3例であった。

細菌学的効果は、除菌3例、菌交代2例、残存1例で特に*E.faecalis* 3株は全て消失した。著効並びに有効症例を示す(Fig. 3, 4)。症例中著効を示したcase 1のS.S.20歳 47kgの*E.faecalis*及び*P.asaccharolyticus*の両菌消失、発熱正常化、WBC減少、CRP陰性化、下腹部痛及び圧痛消失等全てに著しい改善を認めた。case 3はY.A. 21歳 50kgで*K.pneumoniae*を分離した例で、投与後CNSに菌交代したが発熱正常化、WBC低下、圧痛減少、タグラス窩痛消失及び下肢部痛消失

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefclidin

	beta	T _{1/2}	AUCserum	AUCretro	Tmax	Cmax
1	0.4583	1.51	140.16	155.03	2.15	26.5
2	0.2887	2.40	187.63	101.00	2.84	12.8
3	0.4737	1.46	103.50	148.45	2.64	20.2
4	0.9740	0.71	72.03	88.72	1.18	27.3
Ave	0.5487	1.52	125.83	123.30	2.20	21.7
±S.D.	±0.2956	±0.69	±49.72	±33.33	±0.74	±6.7

を認め、臨床的に有効と判定した。

本剤によると思われる副作用および臨床検査値異常は全例とも認められなかった。

Ⅲ. 考 察

CFCLは、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力を示し、各種β-ラクタマーゼに安定で殺菌的であるといわれている¹⁾。今回の臨床分離菌株は*K.pneumoniae* 1株、*Veillonella* sp. 1株を除き、すべてグラム陽性菌であり、その中でもとくに*Enterococcus*属が4症例5株と、もっとも多く分離された

Table 4. Clinical result of cefclidin

Case	Name	Age	Diagnosis	Dose			Bacterial Effect	Clinical Effect	Side Effect
				Daily	Day	Total Doses			
1	S. S.	20	Adnexitis	1g×2 DI	6	12g	<i>P. asaccharolyticus</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) ↓ (-)	Excellent	-
2	I. I.	29	Adnexitis	2g×2 DI	7	28g	<i>E. avium</i> (+) ↓ <i>E. avium</i> (+)	Poor	-
3	Y. A.	21	Adnexitis	1g×2 DI	5	9g	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ C. N. S.(+)	Good	-
4	I. M.	39	Pelvic peritonitis	2g×2 DI	11	44g	<i>E. faecalis</i> (+) ↓ (-)	Good	-
5	T. M.	52	Pelvic peritonitis	1g×2 DI	7	14g	<i>E. faecalis</i> (+) ↓ <i>S. constellatus</i> (+)	Poor	-
6	K. K.	22	Pyometra	1g×2 DI	5	9g	<i>S. morbillorum</i> (+) <i>Veillonella</i> sp.(+) ↓ (-)	Good	-

C. N. S. : coagulase negative *Staphylococcus*

が、それらの各種薬剤に対するMICはCPZで12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ と最も感受性が高く、CFCL>100 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、CFCL投与により*E. avium*を除き*E. faecalis*は全て消失しており、生体の防御能と相俟って除菌されたものとする。産婦人科領域でも嫌気性菌の分離頻度が高くなっている傾向があると言われている³⁾が、今回も*P. asaccharolyticus* (MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$)や*Veillonella* sp. (MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$), *S. morbillorum* (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$)が分離され、除菌された。

末梢血清および後腹膜腔液への移行濃度についての薬動学的解析を行った。今回の解析は血清中推移にややばらつきが見られ、これから算出される α 相のパラメータに変動が大きかったのでFig. 2に示すコンパートメントモデルで解析した。その結果より血液からの消失半減期は1.52 \pm 0.69時間であった。また、それぞれの曲線下面積は血液で125.8 \pm 49.7 $\mu\text{g hr/ml}$ 、後腹膜腔液で123.3 \pm 33.3 $\mu\text{g hr/ml}$ であり、後腹膜腔液濃度は投与後2.20時間に最高値21.7 $\mu\text{g/ml}$ に達した。

以上のことより、後腹膜腔液への移行は良く、CFCLの抗菌力を考えた場合、臨床での有用性が期待できると考えられた。

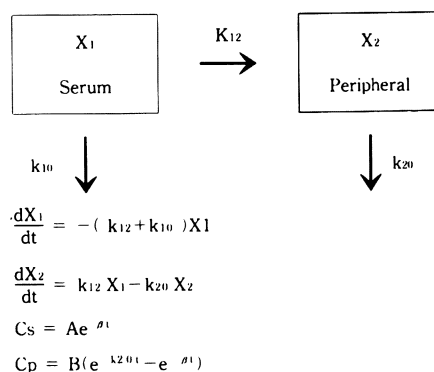


Fig. 2. Pharmacokinetic model for the distribution of cefclidin into the peritoneal or retroperitoneal fluid

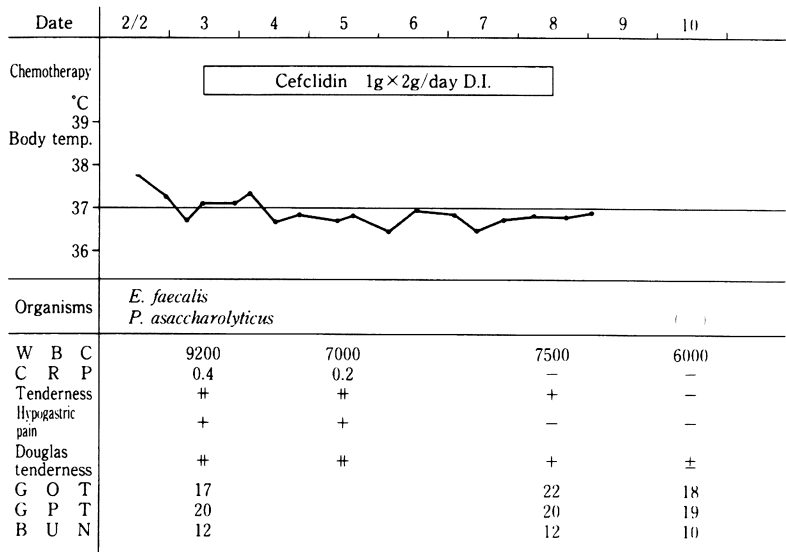


Fig. 3. Case 1 Adnexitis S.S. 20y.o. 47kg

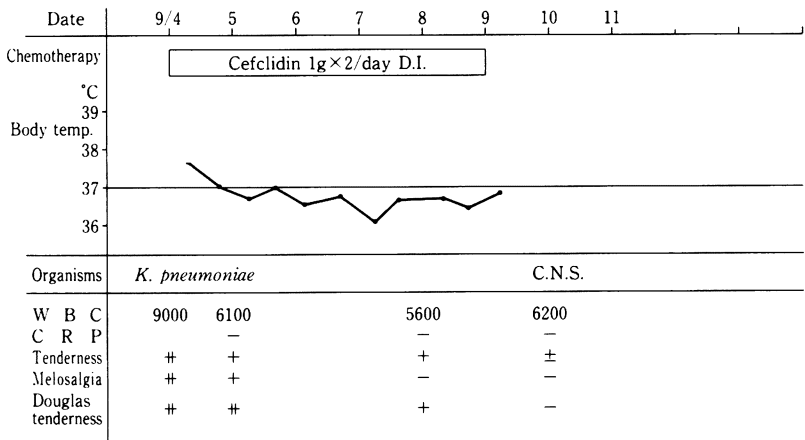


Fig. 4. Case 3 Adnexitis Y.A. 21y.o. 50kg

文 献

1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. Antimicrob Agent Chemother 32 : 693~701, 1988

2) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981

3) 感染症の姿貌と化学療法(産婦人科), 岡田弘二：化学療法の領域vol.1, No.1, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Mitihiko Kitagawa, Yoshiaki Shimizu, Kazuhiko Ochiai, Hiroshi Sasaki, Takekazu Onda,
Kazunori Ochiai, Noriyoshi Komuro and Yoshiteru Terashima

Department of Obstetrics and Gynecology Jikeikai University of Medicine
3-19-18 Nishi-shinbashi Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Fundamental and clinical studies on cefclidin (CFCL), a new cephalosporin antibiotic, were performed and the following results were obtained.

1. The concentration of CFCL in serum and retroperitoneal fluid was measured after a single intravenous administration of 1g dose. The peripheral venous serum level of CFCL was $61.5 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ at an half hour, then decreased and showed $2.8 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration.

The concentration in retroperitoneal fluid showed 24.5, 21.0, 15.1, $10.2 \mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4 and 6 hours, respectively.

2. In a clinical trial, CFCL was given to 6 cases with obstetrical and gynecological infections such as adnexitis, pelvic peritonitis and pyometra.

The efficacy was evaluated as excellent in one case, good in 3 cases and poor in 2 cases.

No side effects were observed in any of the cases. No abnormal laboratory data due to CFCL were observed in any of the cases.