

## 産婦人科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

植村次雄, 石川雅彦, 鈴木 猛, 水口弘司  
横浜市立大学医学部 産婦人科\*

毛利 順, 鈴木直行  
済生会横浜市南部病院 産婦人科

新しいセフェム系抗生物質であるcefclidinについて産婦人科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を加えたので報告する。

本剤1g 1時間点滴静注後の骨盤死腔液への移行は投与終了2時間後 $31.3 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$ と最高となり, 8時間後でも $8.7 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ と, ほとんどの細菌に対する本剤のMICよりも高い濃度を保った。

臨床的検討では, 7例中除外症例2例を除いた5例(骨盤腹膜炎2例, 両側卵巣留膿腫, 子宮内膜炎および子宮留膿腫各1例)について効果判定を行い, 全例有効以上の成績であった。

副作用は認められなかった。臨床検査値異常として, クームス疑陽性が1例みられた。

**Key words** : Cefclidin, 骨盤死腔液移行, 臨床的検討

Cefclidin(CFCL)は3位および7位側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinuclidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基を導入した半合成のセファロsporin注射剤である。本剤は各種細菌産生の $\beta$ -lactamaseに対して安定でかつ, 結合親和性が極めて小さく, 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ラムを有し, 殺菌的に作用する<sup>1)</sup>。今回我々は本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため, 骨盤死腔液中の濃度測定を行い, 更に臨床的有用性を検討し以下の成績を得たので報告する。

## I. 研究対象および方法

### 1. 基礎的検討

横浜市立大学医学部附属病院産婦人科に入院し, 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例を対象とした。CFCL 1gを1時間点滴静注した後経時的に末梢静脈血清を採取すると共に, 同時にドレーンより骨盤死腔液を採取した。検体は採取後直ちに遠沈を行なって上清をとり,  $-20^\circ\text{C}$ で凍結保存した。CFCL濃度測定はHPLC法で行った。

### 2. 臨床的検討

横浜市立大学医学部附属病院産婦人科およびその関連施設に, 産婦人科感染症で入院した患者のうち同意の得られた7例を対象とした。そのうち産婦人科領域

以外の疾患(虫垂炎)1例および予防投与例1例を除外し, 5例について効果判定を行った。年齢は23歳から70歳であり, その疾患の内訳は骨盤腹膜炎2例, 両側卵巣留膿腫1例, 子宮内膜炎1例, 子宮留膿腫1例であった。薬剤の投与方法はCFCL 1gを1日2回20分から1時間かけて点滴静注した。投与期間は4~12日間で総量は8~23gであった。

臨床効果は起炎菌の消長, 自他覚症状, 検査成績などから, 治療開始後3日以内に主要症状が著しく改善され治癒した場合を著効, 症状の改善に4日以上の日数を要してその後治癒した場合を有効, 不変または悪化した場合を無効とした。細菌学的効果は消失, 減少または一部消失, 菌交代, 不変, 不明の5段階で判定した。また安全性については本剤投与前後における副作用の有無, 臨床検査値の変動によって判定した。

## II. 研究成績

### 1. 薬剤の骨盤死腔液への移行性

薬剤投与後の末梢静脈血清中のCFCL濃度は点滴終了直後で $59.2 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$ , 2時間後 $26.9 \pm 24.0 \mu\text{g/ml}$ , 4時間後 $9.7 \pm 7.0 \mu\text{g/ml}$ , 8時間後 $3.2 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対して, 骨盤死腔液中のCFCL濃度は投与終了後2時間で $31.3 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$ と最高濃度になり, 以後漸減して, 4時間後 $17.2 \pm 7.1 \mu\text{g/ml}$ , 8時

Table 1. Concentration of cefclidin in serum and retroperitoneal fluid after 60 minutes DI administration of 1g (n=5)

(Serum)

Case	Concentration of cefclidin ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	0	1	2	4	8hr
1. K. A.	58.9		19.3	6.6	1.6
2. S. N.	66.3		21.7	9.6	2.0
3. I. S.	67.7		69.1	21.9	9.8
4. Y. T.	47.0		11.5	4.8	1.3
5. M. N.	56.3	24.5	12.7	5.8	1.2
Mean $\pm$ S. D.	59.2 $\pm$ 8.4	24.5	26.9 $\pm$ 24.0	9.7 $\pm$ 7.0	3.2 $\pm$ 3.7

(Retroperitoneal fluid)

Case	Concentration of cefclidin ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	0	1	2	4	8hr
1. K. A.	19.3		33.1	13.0	3.0
2. S. N.	8.5		31.2	18.8	8.2
3. I. S.	31.6		42.3	25.7	23.8
4. Y. T.	25.9		19.3	7.6	2.3
5. M. N.	1.5	30.1	30.6	21.1	6.0
Mean $\pm$ S. D.	17.4 $\pm$ 12.3	30.1	31.3 $\pm$ 8.2	17.2 $\pm$ 7.1	8.7 $\pm$ 8.8

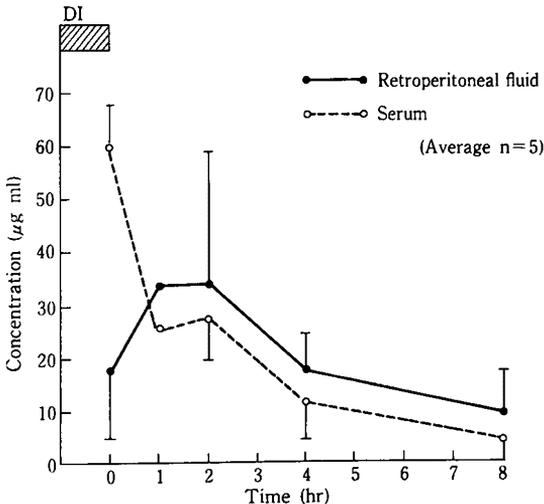


Fig. 1. Average concentration of cefclidin in serum and retroperitoneal fluid after 60 minutes DI administration of 1g

間後 $8.7 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ となった。なお、骨盤死腔液中濃度は投与1時間後より血清中濃度よりも高い値を示した (Fig 1, Table 1)。

## 2. 臨床的検討

感染症例5例の臨床成績はTable 2に示す如くである。臨床的治療効果は全例有効以上であった。細菌学

的には6種7株が検出され、治療後6株が消失し、1株が存続した。全症例7例で安全性を検討したところ、副作用はいずれの症例にも認められず、臨床検査成績では、一過性のクームス疑陽性が認められたにすぎず、臨床上問題となるものはなかった。

症例1と症例3の臨床経過をFig 2., Fig 3.に示す。症例1 T.K. 66歳 42.0kg 子宮内膜炎

平成2年6月9日より性器出血があり、近医を受診、smear class Vの為、6月19日当科受診、子宮頸癌の診断で6月30日当科入院。入院時、発熱、下腹痛、子宮口よりの膿性血性分泌物および子宮体部圧痛より子宮内膜炎と診断した。6月30日より7月9日までcefmetazole 4g/日を点滴静注するも効果不十分であった。7月9日の血液所見で白血球数 $11600/\text{mm}^3$ , CRP  $10.9 \mu\text{g/dl}$ , 翌朝の検温では体温 $37.8^\circ\text{C}$ と感染症状を呈しており、下腹痛、下腹部圧痛、子宮よりの膿性分泌物を認めた。子宮内分泌物の細菌検査では*Proteus mirabilis* (MIC 0.1)であった。

そこでCFCL 2gを1日2回に分けて7月10日から6日間点滴投与した。その結果、体温および下腹痛は翌日より改善し、下腹部圧痛も翌々日より消失した。6日間の薬剤投与後白血球数は10500と減少傾向を示し、CRPも5.4と低下し、細菌学的には*P.mirabilis*は消失した。従って、臨床効果、細菌学的効果とも改善と

Table 2. Clinical effects of cefclidin

Case No.	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Route	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolates		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Abnormal laboratory finding
									Before	After				
1	66	42.0	Endometritis	Uterine cervical cancer	d i	1 × 2	6	12	<i>P. mirabilis</i>	<i>B. fragilis</i>	Replaced	Good	—	
2	70	54.5	Pyometra	Uterine prolaps Cystocele	d i	1 × 2	8	15	<i>S. agalactiae</i>	<i>C. N. S. E. avium</i>	Replaced	Good	—	Coombs' (direct) (±)
3	47	66.9	Bilateral abscess tubo-ovarialis	—	d i	1 × 2	12	23	<i>P. magnus</i>	(-)	Eradicated	Good	—	
4	38	62.0	Pelvic peritonitis	—	d i	1 × 2	4	8	<i>B. adolescentis</i> <i>E. faecalis</i>	(-)	Eradicated	Excellent	—	
5	23	47.0	Pelvic peritonitis	Submucous myoma of the uterus	d i	1 × 2	5	9	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	Partially eradicated	Good	—	

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

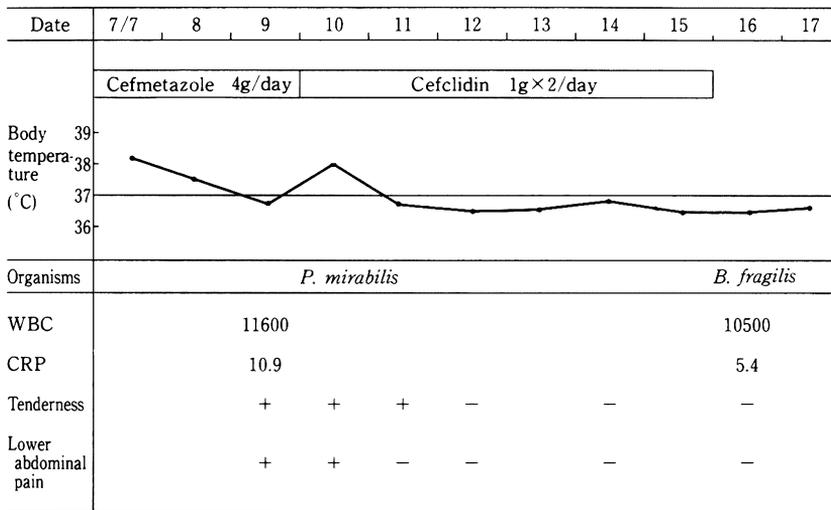
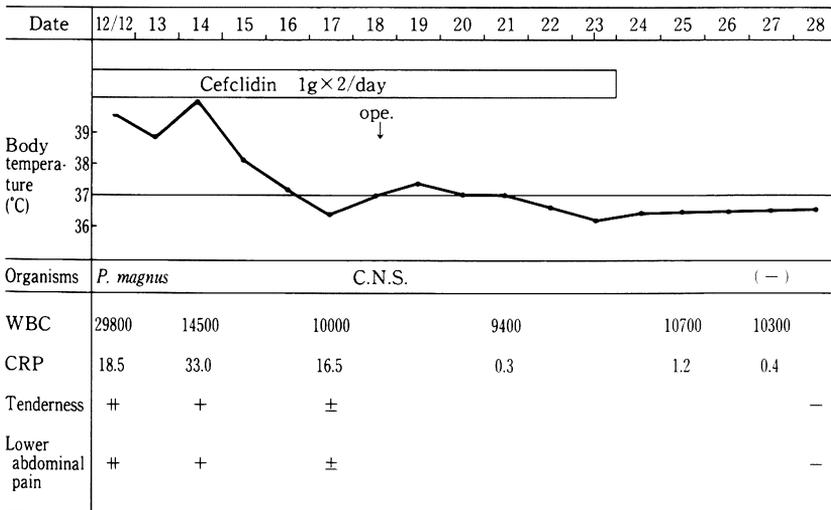


Fig. 2. Case 1 T.K. 66yrs. 42kg Endometritis



CNS: coagulase negative *staphylococcus*

Fig. 3. Case 3 S.T. 47yrs. 66.9kg Bilateral abscess tubo-ovarialis

判定した。副作用も認められないことから、本剤はこの症例に対して有用であったといえる。

### 症例3 S.T. 47歳 66.9kg 両側卵巣留膿腫

平成2年12月12日の所見は体温39.5℃、白血球数29800/mm<sup>3</sup>、赤沈83mm/1時間、CRP 18.5mg/dlであり、自他覚所見としては膿性の子宮分泌物著明、下腹部痛強度、下腹部圧痛著明であった。ダグラス窩穿刺では*Peptostreptococcus magnus* (MIC 0.2)が認められ、同日よりCFCL 2gを1日2回に分けて6日間投与したところ、体温36.6℃、白血球数10000/mm<sup>3</sup>、CRP 16.5mg/dlと改善がみられ、自他覚所見としては、膿性子宮分泌物の消失、下腹部痛、下腹部圧痛の軽快が認められた。ダグラス窩穿刺では*P.mangus*は消失し、CNS (MIC6.25)が認められた。

翌日、両側付属器を摘出し、更に6日間CFCLを投与したところ、白血球数がまだ10700/mm<sup>3</sup>とやや高い値を示す以外は、すべて正常値となり、自他覚所見は完全に消失した。

本症例も、副作用もなく、有用と判定した。

### III. 考 察

産婦人科領域での感染症の特徴は嫌気性菌感染や好気性菌と嫌気性菌との混合感染の頻度の高いことである。すなわち、性器感染症からの検出菌は*Escherichia coli*を主体としたグラム陰性桿菌が最も多く、ついで嫌気性菌とつづき、好気性グラム陽性球菌は比較的少ない<sup>2)</sup>。CFCLはグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有することより<sup>1)</sup>、産婦人科感染症に対し期待し得る薬剤と考えられる。そこで、今回我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討として、骨盤死腔液への移行を調べ、併せて臨床的検討を行った。

骨盤死腔液濃度では投与8時間後でも8μg/mlの値を示した。この値はflomoxef<sup>3)</sup>などより若干高く、ほとんどすべての細菌に対する本剤のMICよりも高濃度であり、骨盤死腔炎の予防及び治療に有効であると考え

えられた。

今回の臨床検討では5症例全例に対して有効であった。水口<sup>4)</sup>も産婦人科感染症では好気性菌と嫌気性菌との混合感染例が増加しており、嫌気性菌の検出率は約40%であると述べているが、細菌学的検討では、今回の検出菌でも7株中*P.magnus*、*Bifidobacterium adolescentis*と2株の嫌気性菌を検出しており、1例は嫌気性菌単独感染であり、1例は好気性菌との混合感染であった。これらの嫌気性菌を含めて全7株中6株が陰性化した。

また、臨床問題となるような副作用は認められなかった。

今回、各性器への組織移行の検討は行っていないが、薬剤の十分な骨盤死腔液への移行が認められており、対象とした産婦人科感染症疾患に対して、本薬剤の有用性が認められた。本剤の性器組織の移行性については1.0g静注投与で4～5時間にわたり、産婦人科領域で分離されるほとんどの菌のMICより高い濃度を保つことが報告されている<sup>5)</sup>。これらのことから、CFCLは産婦人科感染症に対して有用な薬剤であると思われる。

### 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) 高瀬善次郎 : 産婦人科領域感染症 化学療法ハンドブック. 上田泰, 清水喜八郎編. 永井書房. 大阪(1986) P289
- 3) 茂田博行, 鈴木敏巨, 植村次雄, 水口弘司 : 産婦人科領域における6315-S(Flomoxef)の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 35 : S-1 1217, 1987
- 4) 水口弘司, 植村次雄, 関 紀子 : 婦人科細菌感染症とその細菌種. *産科と婦人科* 35(4) : 442-445, 1986
- 5) 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

## CEFCLIDIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Tsuguo Uemura, Masahiko Ishikawa, Takeshi Suzuki and Hiroshi Minaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine Yokohama City University  
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Jun Mohri and Naoyuki Suzuki

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Southern District Yokohama Hospital

We performed basic and clinical studies on cefclidin, a new injectable cephem antibiotic, and obtained the following results.

The concentration of the drug in retroperitoneal fluid was measured in five patients after a 60-min drip infusion of 1.0g. The concentrations attained the mean peak of  $31.3 \pm 8.2 \mu\text{g/ml}$  in 2h, and remained at  $8.7 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$  for 8h.

The clinical investigation was performed on five patients with obstetric and gynecological infections. Judged from clinical responses, the efficacy rate was 100%.

Remarkable side effects were not found. Abnormal laboratory data were a transient false positive reaction of direct Coombs' test in one case.