

## 産婦人科領域における cefclidin の基礎的・臨床的検討

保田仁介, 山元貴雄, 岡田弘二

京都府立医科大学 産婦人科\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefclidin (CFCL) の基礎的, 臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

基礎的検討として, CFCL 1.0g one shot 静注時における血清中濃度, 女性性器組織濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤の末梢静脈血清中濃度は, 投与後約30分で平均65.1 $\mu$ g/mlを示し, 以後漸減し, 1時間45分で27.6 $\mu$ g/mlであった。女性性器組織内濃度は各時間共で末梢静脈血中濃度に対し約50~70%の移行を示した。骨盤死腔液中濃度は投与後1, 6時間でそれぞれ平均44.7 $\mu$ g/ml, 12.6 $\mu$ g/mlであり, いずれの時間でも末梢静脈血清中濃度より高い値であった。

臨床検討では, 子宮内膜炎1例, 骨盤腹膜炎2例, 骨盤死腔炎3例, 骨盤膿瘍1例, 計7例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行った結果, 著効2例, 有効4例であり, 無効は骨盤膿瘍例であった。細菌学的効果は12株中消失6株, 存続5株, 不明1株で, 除菌率54.5%であった。なお, 存続5株中3株は *Enterococcus* 属であった。本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

**Key words** : Cefclidin, 産婦人科領域感染症, 組織移行

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社で開発された新規な半合成注射用セフェム剤であり, 3位および7位側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinuclidine基および5-amino1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基が導入された薬剤である。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, ブドウ糖非發酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* や, 第3世代セフェム剤にも耐性菌の多い *Enterobacter* や *Citrobacter* にも抗菌力が優れているとされている<sup>1)</sup>。

今回CFCLの産婦人科領域における基礎的, 臨床的検討を行いその有用性について検討したので報告する。

## I. 血清, 性器組織および骨盤死腔液への移行性の検討

### 1. 方法

性器組織移行の検討においては婦人科疾患で行われる単純子宮全摘術患者 (11例) に, CFCL 1.0g を生理食塩水20mlに溶解し末梢静脈より5分間にて静注した。

術中, 子宮動脈結紮時に末梢静脈血および子宮動脈血を採取し, ただちに血清分離した。性器組織としては卵管, 卵巢, 子宮内膜, 体部筋層, 子宮頸部, 子宮腔部を採取, 生理食塩水にて洗浄し血液を除去した。これらの検体は測定まで-30℃にて凍結保存した。

骨盤死腔液への移行の検討においては子宮癌のため行われた6例の広汎子宮全摘術後に本剤1.0gを生理食塩水20mlにて溶解し5分間かけて静脈投与した。

投与終了後1, 2, 4, 6時間後 (1例は8時間後も採取) に末梢静脈血および術中後腹膜腔に留置したドレーンより骨盤死腔液をそれぞれ採取した。静脈血はただちに血清分離し, 骨盤死腔液は遠沈後の上清を取り測定まで凍結保存した。

CFCLの測定法は高速液体クロマトグラフィー (HPLC法) にて測定した。なお測定限界は血清および骨盤死腔液では0.2 $\mu$ g/ml, 性器組織は0.2 $\mu$ g/gであった。

### 2. 結果

#### 血清および性器組織移行

CFCLの1.0g静注投与時における血清および各性器組織中濃度をTable 1およびFig. 1, 2に示した。

末梢静脈血清における濃度は投与後約30分で平均65.1 $\mu$ g/ml, 50分で平均42.5 $\mu$ g/mlであり, 約1時間15分で平均39.0 $\mu$ g/ml, 1時間45分で27.6 $\mu$ g/mlであった。子宮動脈血清では静脈血清のそれぞれの時間で平均65.2, 45.5, 39.7および23.8 $\mu$ g/mlであり両者の値はほぼ同じであった。各性器組織への移行について

\*〒602 京都市上京区河原町広小路梶井町465

みると卵管、卵巣、内膜、筋層、頸部、膣部のそれぞれの部位で、投与後約30分の平均値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は36.7, 35.2, 36.4, 32.7, 47.8, 36.6であり、1時間15分後の平均値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は39.8, 26.1, 27.6, 20.4, 28.7, 27.4などであった。各組織での濃度には差があるが有意な差ではなくほぼ同様の移行で、血清中濃度に対する比率は約50~70%程度と考えられた。骨盤死腔への移行はTable 2, Fig. 3に示した。

血清中濃度は投与後1, 2, 4, 6時間の平均値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ31.8, 18.2, 7.5, 4.1であり、一方骨盤死腔液での平均値 ( $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ44.7, 35.1, 21.3, 12.6でいずれの時間帯においても骨盤死腔液中濃度が高く、2時間以降では静脈血清濃度の約2~3倍の高い移行がみられた。

## II. 臨床的検討

### 1. 検討対象症例および投与方法

臨床的検討は京都府立医科大学付属病院産婦人科に

入院した7例の産婦人科領域感染症を対象として行った。患者の年齢は37歳から77歳であり、体重は41kgから66kgであった。症例の内訳は子宮内膜炎1例、骨盤腹膜炎2例、子宮癌による広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎3例、子宮頸癌再発例における骨盤膿瘍1例であり、結果をTable 3にまとめて示した。なお7例のうち5例は基礎疾患として悪性腫瘍を持っていた。

CFCLの投与法は全例点滴投与であり、1.0gまたは2.0gを生理食塩水100mlに溶解し30分間での点滴静注投与を1日2回行った。投与日数は5日間から10日間までで、総投与量は9.0gから24.0gであった。

臨床効果の判定は主要な自他覚的症状が3日以内に著しく改善し治癒にいたった場合を著効。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日経過しても改善しない場合を無効として判定した。

### 2. 臨床効果

臨床効果の判定では子宮内膜炎は著効、骨盤腹膜炎

Table 1. Serum and tissue concentration of cefclidin after intravenous administration of 1.0g dose

Case No.	Name	Time (min)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
			Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	M. U.	3	66.2	66.1			58.1	24.4	52.2	47.2
2	Y. F.	4	127.4	158.4	43.7	13.0	19.6	11.8	30.4	31.7
3	F. Y.	28	80.3	76.3	43.2	49.4		30.7	40.3	26.1
4	K. S.	30	54.5	56.7	44.2	51.0		51.0	67.5	45.6
5	M. M.	32	61.7	62.2	19.1	19.3	32.4	27.7	28.3	
6	M. A.	35	63.9	65.7	40.3	21.2	40.3	21.2	55.0	38.2
7	M. N.	48	41.3	47.4	28.0		46.1	27.1	33.3	16.8
8	M. K.	50	43.7	43.5	16.9	12.7	14.5	12.0	15.1	18.7
9	U. Y.	70	41.4	39.8	44.9		29.2	18.7	29.5	24.0
10	E. S.	85	36.7	39.6	34.7	26.1	26.0	22.1	27.9	30.8
11	E. I.	105	27.6	23.8	8.0	7.0	6.9	6.9	6.3	7.8

Table 2. Concentration of cefclidin in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose

Case No.	Name	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )					Retroperitoneal fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr
1	F. S.	33.2	13.6	4.7	1.7		52.4	60.2	32.1	22.1	
2	M. S.	45.2	34.2	19.1	10.8		67.8	59.6	44.2	28.0	
3	K. N.	29.6	13.0	5.6	3.8		21.6	18.7	8.1	5.3	
4	F. N.	28.9	13.3	5.4	2.3		42.2	28.3	13.8	9.6	
5	J. Y.	29.0	14.1	4.7	1.9	0.7	40.0	26.8	11.7	4.1	1.7
6	A. K.	25.1	20.9	5.6	4.1		44.3	16.9	17.8	6.8	
Mean $\pm$ S. D.		31.8 $\pm$ 7.0	18.2 $\pm$ 8.4	7.5 $\pm$ 5.7	4.1 $\pm$ 3.4	0.7	44.7 $\pm$ 15.2	35.1 $\pm$ 19.7	21.3 $\pm$ 14.0	12.6 $\pm$ 10.0	1.7

Table 3. Clinical results of cefclidin

Case No.	Age (y)	B. W. (kg)	Diagnosis	Cefclidin				Isolates	MIC (μg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
			Underlying disease	Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)					
1	39	51	Endometritis (-)	D. I.	1×2	6	12	<i>S. agalactiae</i>	0.39	Eradicated	Excellent	—
2	77	44	Pelvic peritonitis Uterine corpus cancer	D. I.	1×2	6	11	<i>P. anaerobius</i>		Eradicated	Excellent	—
3	45	47	Pelvic peritonitis Post hysterectomy	D. I.	1×2	5	9	<i>E. lentum</i>	1.56	Unknown	Good	—
4	50	41	Parametritis Uterine corpus cancer	D. I.	1×2	10	20	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>		Partially eradicated	Good	—
5	38	66	Parametritis Uterine cervical cancer	D. I.	1×2	8	14	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	100 >100	Partially eradicated or decreased	Good	—
6	45	43	Parametritis Uterine cervical cancer	D. I.	2×2	6	24	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>		Decreased	Good	—
7	37	44	Pelvic abscess Recurrence of uterine cancer intra pelvic mass(+)	D. I.	1×2	8	16	<i>E. faecium</i>		Unchanged	Poor	—

Table 4. Clinical effect of cefclidin classified by clinical isolates

Isolates		No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate
			Excellnt	Good	Poor	
Monicrobial infection	<i>S. agalactiae</i>	1	1			1/1
	<i>E. faecium</i>	1			1	0/1
	<i>P. anaerobius</i>	1	1			1/1
	<i>E. lentum</i>	1		1		1/1
	Sub total	4	2	1	1	3/4
Polymicrobial infection	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	1		1		1/1
	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	1		1		1/1
	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	1		1		1/1
	Sub total	3	0	3	0	3/3
	Total	7	2	4	1	6/7

2例はそれぞれ著効および有効であり、骨盤死腔炎の3例も全例有効であった。子宮頸癌再発症例の骨盤膿瘍では無効で、全体としてはCFCL投与7例のうち6例が有効以上であった。重症度別の有効率は子宮内膜炎の1例および骨盤腹膜炎の2例は中等症であり、他の4例は重症であった。中等症での臨床効果は3例が全例有効以上であり、重症例での臨床効果は4例中3例が有効であった。

Table 5. Bacteriological response to cefclidin

			No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate(%)
Aerobes	G(+)	<i>S. aureus</i>	2	1	1	1/2
		<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
		<i>E. faecalis</i>	3	1	2	1/3
		<i>E. faecium</i>	1		1	0/1
	Sub total		7	3	4	3/7
	G(-)	<i>K. pneumoniae</i>	1		1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>		1	1		1/1	
Sub total		2	1	1	1/2	
Anaerobes	G(+)	<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
		<i>E. lentum</i>	1	0(1)*		—
		Sub total		2	1(1)*	0
	G(-)	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/1
		Sub total		1	1	0
Total			12	6(1)*	5	6/11 ( 54.5)

( )\* : Unknown

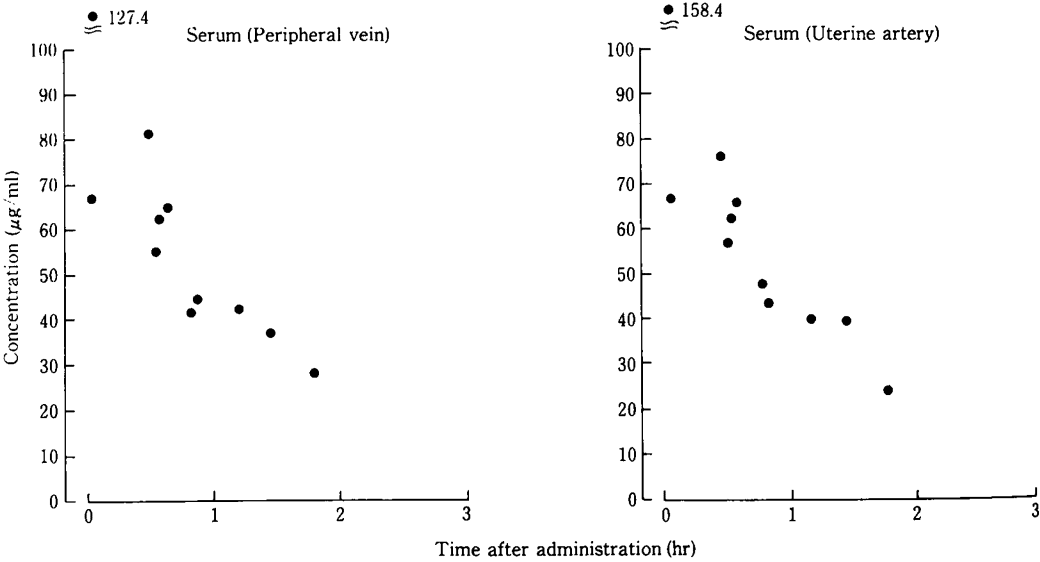


Fig. 1. Serum concentration of cefclidin after intravenous administration of 1.0g dose

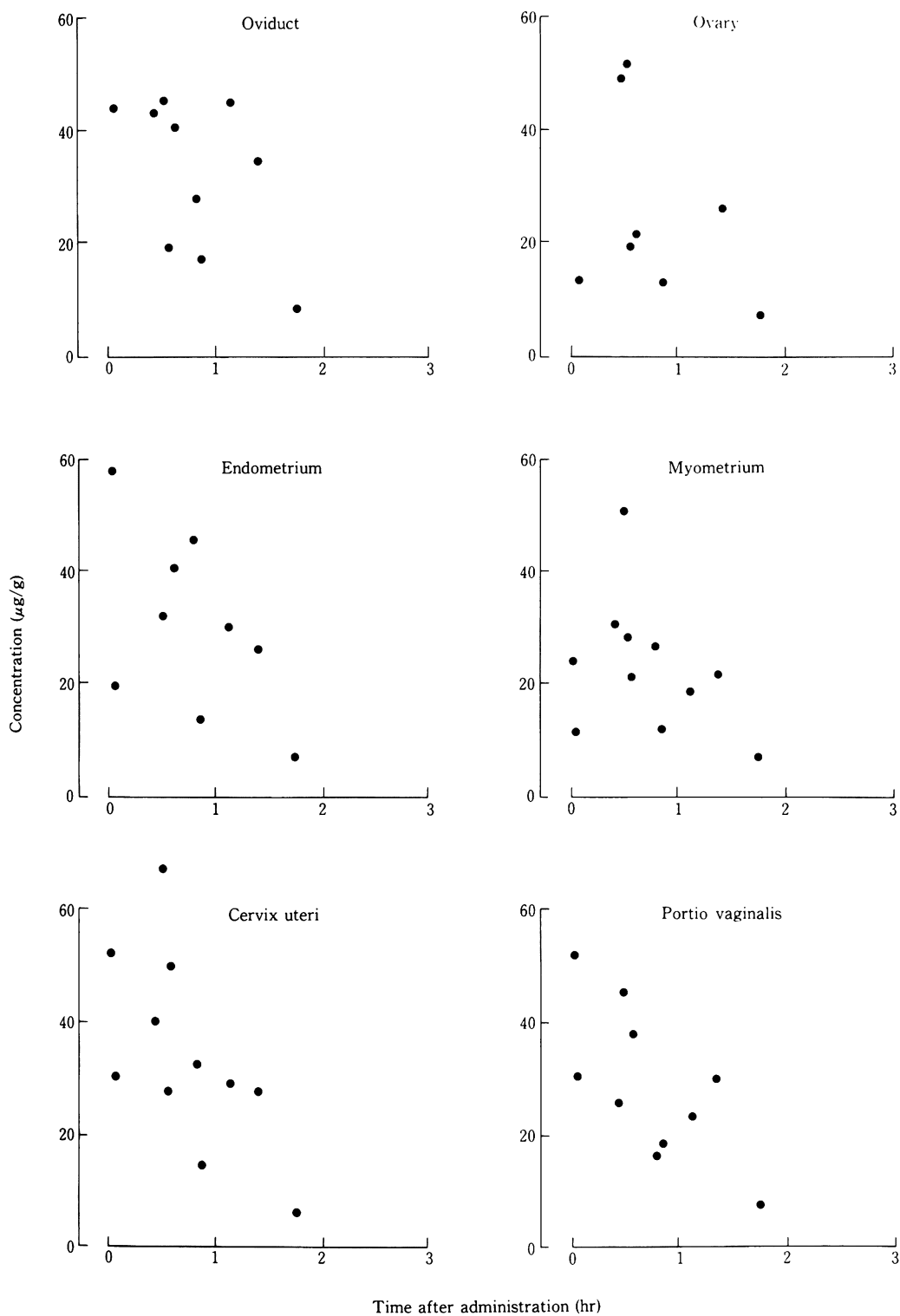


Fig. 2. Tissue concentration of cefclidin after intravenous administration of 1.0g dose

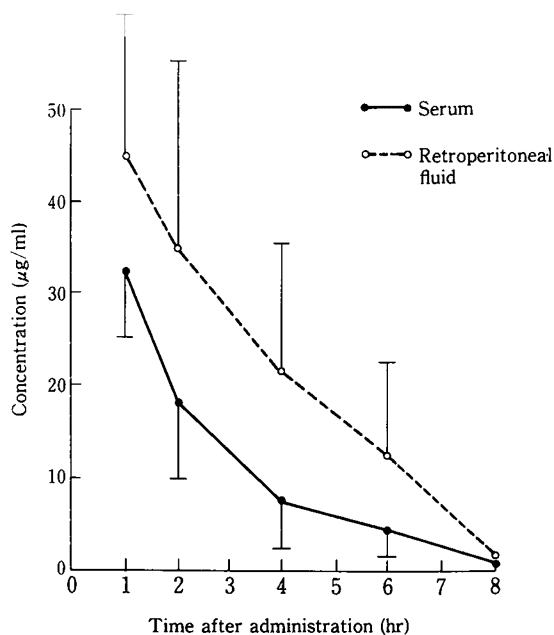


Fig. 3. Concentration of ceftidion in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose (n=6)

分離菌別臨床効果をTable 4に示した。単独菌が分離された症例では4例中2例が著効、1例が有効、無効1例であった。無効例は*Enterococcus faecium*の分離された骨盤膿瘍であった。2菌種以上が分離された3症例での臨床効果はいずれも有効であった。

Table 5は分離菌別細菌学的効果を示したものである。好気性グラム陽性菌での除菌は *Streptococcus agalactiae* 1株, *Staphylococcus aureus* 2株中1株, *Enterococcus faecalis* 3株中1株であった。また*E. faecium*は存続した。陽性菌全体では7株中3株の除菌であった。グラム陰性菌では*P.aeruginosa* 1株は除菌され, *Klebsiella pneumoniae* 1株は菌数減少したが除菌されなかった。陰性菌全体では2株中1株の消失であった。嫌気性菌では全例除菌された。

### 3. 臨床検討における副作用および臨床検査値の異常

副作用の発現の有無については特に留意して観察した。また本剤投与による臨床検査値の変動について血液一般, 肝機能, 腎機能検査を行い検査値異常の発現の有無についても検討した。

臨床検討で本剤を投与した7例において自他覚的な副作用の発現は1例もなかった。また本剤に関係する

と考えられる臨床検査値の異常も見られなかった。

### III. 考 察

産婦人科感染症における治療には現在のところその広い抗菌スペクトルと殺菌作用, 高い選択毒性を有することによる安全性などの理由によってセフェム系抗生物質が第一選択薬として用いられることが多い。そしてβ-ラクタム剤の使用の増加につれて菌の感受性の低下や耐性菌の増加も著しくなっており, 薬剤それぞれの特徴を生かした使用法が必要となっている<sup>2-4)</sup>。

今回我々が検討したCFCL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においてその抗菌力, 体内動態, 臨床成績が報告された。

それによるとCFCLの抗菌力は殺菌的であり, グラム陽性菌, 陰性菌に広い抗菌スペクトルを有するが, 特に臨床分離株に対する抗菌力では悪性腫瘍を背景に持つ患者でしばしば見られる*P.aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*など難治性の菌に対してceftazidimeより優れていた。

我々の行った本剤1.0g静脈投与による婦人性器組織移行ではその移行性は良好で, 婦人科感染症の起炎菌のMICをカバーできると考えられた。また骨盤死腔液への移行は投与後1, 2, 4, 6時間のいずれにおいても血清濃度より高く, 本剤は一般婦人科感染症や骨盤死腔炎などの治療において臨床上有用であろうと考えられた。

臨床成績については子宮内膜炎1例, 骨盤腹膜炎2例, 骨盤死腔炎3例, 骨盤膿瘍1例の計7例で検討した。結果は子宮内膜炎, 骨盤腹膜炎, 骨盤死腔炎は著効および有効であり, *E.faecium*の検出された骨盤膿瘍のみが無効であった(7例中6例有効)。また細菌学的効果はグラム陽性菌7株では3株消失し, グラム陰性菌2株では1株, *P.aeruginosa*が消失し, 嫌気性菌は全例除菌された。

一般に女性内生殖器感染症は嫌気性菌やグラム陰性桿菌を主体とした複数菌感染が多く, さらに今回の検討では背景因子に悪性腫瘍を持った症例が多く含まれていたが臨床検討の成績は良好であり, また自他覚的副作用および本剤に関係すると考えられる臨床検査値の異常も見られなかった。

以上の基礎的, 臨床的検討からCFCLは婦人科領域の性器感染症および術後感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

## 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) 初田和勝, 保田仁介, 岩破一博, 藤原葉一郎, 沢田重成, 山元貴雄, 岡田弘二: 細菌学的検討による子宮癌術後の骨盤死腔炎の予防について。産婦人科の実際 39: 555~560, 1990
- 3) 岡田弘二, 保田仁介: 最近の抗生物質とその使い方。産婦人科の実際 38: 1157~1161, 1989
- 4) 岡田弘二: 産婦人科領域感染症, 難治感染症とその対策。p.99, メディカルジャーナル社, 東京, 1987

## CEFCLIDIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
465 Kajii-cho Hirokoji-Agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

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

The concentrations of CFCL in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after a single i.v. administration of 1g were examined.

The peripheral serum level was 65.1 $\mu$ g/ml(mean) at 30 min, and decreased to 27.6 $\mu$ g/ml at 1.75 h after administration.

CFCL penetrated into the female genital organs at 50-70% levels of antecubital venous blood concentrations.

The concentrations in retroperitoneal fluid were 44.7 $\mu$ g/ml(mean) and 12.6 $\mu$ g/ml(mean) at 1h and 6h, respectively. Thus, those levels were higher than serum levels at any time.

In a clinical trial, CFCL was administered to 7 patients affected with obstetric and gynecological infections (1 case with endometritis, 2 with pelvic peritonitis, 3 with parametritis and 1 with pelvic abscess). The results were as follows: 2 cases were judged as excellent, 4 as good, and 1 poor case was pelvic abscess.

Bacteriologically, 12 organisms were isolated clinically in 7 patients with an eradication rate of 54.5%.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.