Cefclidinの産婦人科領域における基礎的・臨床的検討

平林光司，岡田悦子
国立福山病院　産婦人科*

新しいセフェム系抗生物質cefclidin (CFCL)について基礎的・臨床的検討を行い，以下の成績を得た。1）CFCL 1gを1時間点滴静注し，血清中濃度，骨盤内臓器濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。末梢静脈血清中濃度は投与終了後6分で74.9μg/mlを示し，以後漸減し，約6時間で5.0μg/mlであった。骨盤内臓器濃度は投与終了後14分で31.5～45.6μg/g，約5時間で2.0～3.6μg/gの濃度が得られた。骨盤死腔液中濃度は投与終了後漸次増加し，1時間で51.7±12.6μg/mlで最高となり，以後漸減し，12時間で5.5±4.8μg/mlとなった。本剤の良好な組織移行性が認められた。2）産婦人科領域の感染症患者6例に本剤1～2g 1日2回5～8日間点滴静注した。子宮留膿腫2例，子宮付属器炎1例，骨盤腹膜炎1例，リンパ嚢胞化膿症2例の計6例の臨床効果は著効1例，有効4例，無効1例であった。細菌学的効果は消失3例，減少または一部消失2例，不明1例であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words：Cefclidin, 産婦人科領域，感染症，組織移行，臨床成績

Cefclidin (CFCL)はエーザイ株式会社で合成開発された新規な半合成の注射用セフェム系抗生物質である。本剤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スペクトルを有し，従来の第三世代セフェム系抗生物質で問題とされていた緑膿菌，*Acinetobacter calcoaceticus*，エンテロバクター属，シトロバクター属に対し，より強い抗菌力を発揮することが認められている。また，本剤は各種細菌が産生するβ-lactamaseに対し安定でかつ結合親和性が極めて小さい[1]。本剤は静注，点滴静注により高い血中濃度が得られ，β相の半減期は1.85時間であり24時間以内に85.7%が尿中に排泄され，代謝を受けないことが確認されている[2]。

今回，我々は産婦人科領域における本剤の基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので，その成績を以下に報告する。

I．基礎的検討

1．方法

1）血清中および骨盤内臓器濃度

子宮筋腫のため単純子宮全摘手術を実施した患者を対象にあらかじめinfovmed consent を口頭で行い本剤を投与した。投与方法は手術開始前にCFCL 1gを300mlの生理食塩水に溶解し，患者の肘静脈内に1時間かけて点滴静注した。手術時，子宮動脈の結紮直前に子宮動脈血を採取し，同時に肘静脈血を採血した。血液検体は採血後直ちに血清を分離し測定までの間-20℃に凍結保存した。検体採取時間は本剤投与終了後6分から342分までである。摘出した卵管，卵巣，子宮内膜，子宮体部筋層，子宮頸部および子宮腟部から，それぞれ約1gの組織片を採取し，生理食塩水で洗浄し，測定までの間-20℃で凍結保存した。

2）血清中および骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘術施行後，骨盤腔内の腹膜外腔に経腟的にT-チューブドレーンを留置した上で本剤1gを生理食塩水300mlに溶解し，1時間かけて点滴静注し，末梢静脈血および骨盤死腔液を経時的に採取した。検体採取時間は本剤投与終了直後および投与終了後15,30分，1，2，3，6，12時間とした。採取した検体は両者共遠心分離し，その上清を濃度測定までの間-20℃で凍結保存した。

3）濃度測定

血清中，骨盤内臓器ならびに骨盤死腔液中のCFCL濃度測定は三菱油化ビーシーエルにてHPLC（高速液体クロマトグラフィー）法により測定した。組織試料の希釈は1/15Mクエン酸緩衝液(pH5.0)で行った。検出限界は血清・死腔液では0.2μg/ml 組織では0.2μg/gであった。

4）結果

(1)血清中および骨盤内臓器濃度

CFCL 1g点滴静注時における血清中および骨盤内

*〒720　広島県福山市沖野上町4-14-17

Table 1. Serum and tissue concentration of cefclidin after 60 minutes D. I. administration of 1g

No.	Age. (y)	B. W. (kg)	Time (min.)	Serum (μg/ml)		Uterus (μg/g)				Oviduct (μg/g)	Ovarium (μg/g)
				Uterine artery	Cubital Vein	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis		
1	43	55.0	6	77.4	74.9	48.7	50.5	30.8		83.5	30.1
2	43	51.0	9	60.9	60.6	30.90	28.20	41.30		25.30	28.40
3	61	54.0	14	61.7	61.0	34.5	45.6	43.4	41.7	35.3	31.5
4	41	55.0	18	60.6	61.9	42.50	38.80	37.20		41.40	28.80
5	40	62.0	35	32.2	32.5	10.10	9.97	7.77		15.90	12.60
6	43	51.0	40	40.5	40.7	9.8	14.4	15.6	21.9	15.1	17.1
7	46	63.0	44	35.7	35.6	13.8	21.1	18.0		8.48	23.3
8	53	60.0	50	32.9	32.7	11.00	9.58	19.80		9.27	12.40
9	44	48.0	52	39.9	38.6	12.20	9.73	8.88		14.80	
10	48	54.0	55	30.8	32.8	8.7	14.9	14.4	24.6	15.1	18.0
11	36	56.0	71		28.5	3.03	6.23	5.34		9.21	12.30
12	47	76.0	98		21.4	4.29	3.14	5.54		5.86	6.95
13	42	49.0	100	17.5	16.9	9.4	5.3	8.1	2.9	6.1	11.3
14	36	56.0	102		29.3	2.56	5.93	4.50		4.89	
15	53	42.0	142		23.8	6.69	9.11	9.38		10.30	9.26
16	50	53.0	217		19.3	7.11	6.90	6.66		10.10	8.37
17	53	60.0	232	9.6	9.7	6.79	7.23	6.80		3.90	7.03
18	45	50.0	235	8.8	8.8	4.83	3.44	4.16		5.75	3.72
19	48	43.0	292	5.6	5.6	2.7	2.0	2.1	3.6	2.8	3.1
20	43	56.0	342	4.9	5.0	2.45	3.33	2.93		5.05	4.38

Table 2. Concentration of cefclidin in serum and pelvic dead space exudate after 60 minutes D. I. administration of 1g

Serum

No.	Age (y)	B. W. (kg)	Concentration of cefclidin (μg/ml)							
			0min.	15min.	30min.	1hr.	2hr.	3hr.	6hr.	12hr.
1	54	72	74.3	48.1	34.5	25.5	14.5	8.4	2.9	0.5
2	56	63	65.7	44.6	13.2	26.7	15.2	10.6	3.4	0.8
3	48	59	81.0	58.6	45.4	30.6	17.7	9.6	2.7	0.5
4	53	55	102.2	70.2	50.3	41.9	26.4	16.9	5.7	0.9
5	50	56	91.9	66.3	51.1	39.5	22.1	14.0	4.6	0.7
Mean ±S. D.			83.0 ±14.4	57.6 ±11.1	38.9 ±15.8	32.8 ±7.5	19.2 ±5.0	11.9 ±3.5	3.9 ±1.3	0.7 ±0.2

Pelvic dead space exudate

No.	Age (y)	B. W. (kg)	Concentration of cefclidin (μg/ml)							
			0min.	15min.	30min.	1hr.	2hr.	3hr.	6hr.	12hr.
1	54	72	28.8	44.1	45.4				30.0	14.0
2	56	63	33.4	51.8	45.6	44.5	31.4	23.2	15.2	3.2
3	48	59	6.0	15.4	29.4	38.3	33.7	29.7	21.0	2.0
4	53	55	3.5	50.6	56.5	57.8	48.0	34.5	17.6	4.1
5	50	56	41.1	60.6	62.8	66.1	48.9	39.8		4.3
Mean ±S. D.			22.6 ±16.9	44.5 ±17.3	47.9 ±12.7	51.7 ±12.6	40.5 ±9.2	31.8 ±7.1	21.0 ±6.5	5.5 ±4.8

Table 3. Clinical summary treated with cefclidin

Case No.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms		Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
				Before	After	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	81	Pyometra	Endometrial cancer (Stage III) —recurrence—	*E. coli* *P. anaerobius*	(−)	1×2	5	10	Good	Eradicated	−
2	69	Pyometra	Uterine cervical cancer (Stage IVa)	CNS(++) *P. tetradius*	CNS(+)	1×2	5	10	Good	Decreased or Partially eradicated	−
3	37	Adnexitis	Sterilitas	N. D.	N. D.	1×2	5	10	Excellent	Unknown	−
4	66	Pelvic peritonitis	Ovarian cancer (stage III)	*P. asaccharolyticus*	(−)	1×2	5	10	Poor	Eradicated	
5	43	L-Lymphocystitis	Uterine cervical cancer (stage Ib)	*P. anaerobius*(++)	*P. anaerobius*(+)	2×2	8	32	Good	Decreased	−
6	53	L-Lymphocystitis	Endometrial cancer (stage I)	*E. coli* CNS	(−)	2×2	8	32	Good	Eradicated	−

CNS : coagulase negative *staphylococcus* N. D. : not done

Table 4. Laboratory findings before and after cefclidin treatment

Case No.		RBC (×10⁴/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Pt (×10⁴/mm³)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Serum creat. (mg/dl)
1	B	315	10.4	30.3	7400	22.2	51	64	7.9	15	1.2
	A	319	10.5	30.6	11100	28.0	34	49	10.4	12	1.0
2	B	306	9.9	28.6	4500	9.4	14	9	7.2	12	0.5
	A	281	9.4	26.9	5700	9.1	16	10	6.9	11	0.8
3	B	463	13.4	39.3	16000	23.1	12	10	5.6	11	0.7
	A	435	12.7	35.5	7000	24.2	16	11	8.0	15	0.9
4	B	255	8.9	25.5	10100	21.1	13	7	6.9	26	1.0
	A	230	8.1	22.6	5300	6.2	19	6	9.7	26	1.0
5	B	388	12.4	35.2	11200	22.5	56	27	6.1	9	0.8
	A	372	11.8	33.1	5500	48.5	24	32	9.6	10	0.8
6	B	309	10.5	29.2	14700	39.6	23	9	5.0	11	0.8
	A	304	10.3	28.1	8300	48.2	10	13	7.1	17	1.1

B : before, A : after

臓器濃度の実測値をTable 1に一括して示し，末梢静脈および子宮動脈血清中濃度をFig. 1に骨盤内臓器濃度をFig. 2にそれぞれ示した。

末梢静脈血清中におけるCFCLの濃度は投与終了後6分で74.9μg/mlを示し，以後漸減し，投与終了後1時間で32.8μg/ml，4時間で8.8μg/ml，約6時間で5.0μg/mlであった。子宮動脈血清中濃度は末梢静脈血清中濃度と同様の濃度推移を示した。骨盤内臓器濃度は各組織間で多少の差を認めるものの，投与終了後14分で31.5～45.6μg/g，1時間で8.7～24.6μg/g，5時間で2.0～3.6μg/gの濃度が認められた。この値は大部分の菌種のMIC_{80}を凌駕する濃度であった。

(2) 骨盤死腔液中濃度

末梢静脈血清中および骨盤死腔液中におけるCFCL濃度の実測値をTable 2に，また両者の経時的濃度推移をFig. 3に示した。骨盤死腔液中濃度は投与終了直後

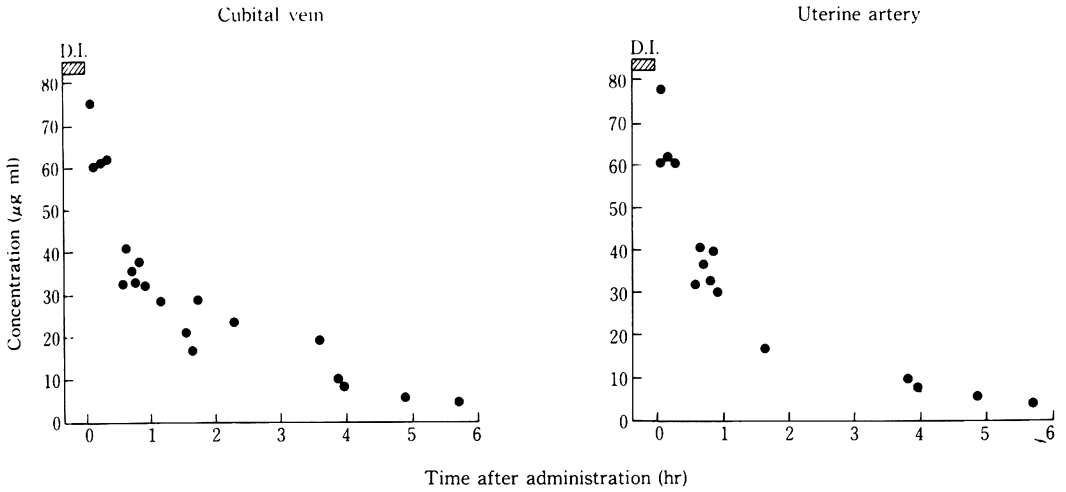

Fig. 1. Serum concentration of cefclidin after 60 minutes D.I. administration of 1g

および投与終了後15,30分，1，2，3，6，12時間でそれぞれ22.6±16.9μg/ml（平均±S.D.），44.5±17.3μg/ml, 47.9±12.7μg/ml, 51.7±12.6μg/ml, 40.5±9.2μg/ml, 31.8±7.1μg/ml, 21.0±6.5μg/ml, 5.5±4.8μg/mlを示した。

II．臨床的検討

1．対象

対象は1988年9月から1990年10月までに国立福山病院産婦人科に入院した種々の感染症患者6例を対象とした。感染症の内訳は子宮留膿腫2例，子宮付属器炎1例，骨盤腹膜炎1例，リンパ嚢胞感染2例であった。年齢は37歳から81歳におよんでいる。

2．投与方法

投与方法は1回1ないし2gを1日朝・夕2回点滴静注で連続5～8日間使用した。

3．臨床効果の判定

臨床症状，検査所見の推移から著効，有効，無効，判定不能の4段階で判定を行った。

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

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

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善しない場合

判定不能：判定不能症例

但し，手術，切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず有効とした。

4．成　績

Table 3に本剤投与症例の年齢，診断名，基礎疾患，分離菌，投与量，投与期間，総投与量，臨床効果，細菌学的効果および副作用その他の有無を示した。

疾患別臨床効果は子宮留膿腫2例中有効2例，子宮付属器炎1例は著効，骨盤腹膜炎の1例は無効，リンパ嚢胞化膿症2例はいずれも有効であった。骨盤腹膜炎の症例は基礎疾患に卵巣癌（III期）があり，本剤5日間投与するも38℃以上の発熱が続き，自覚症状も変わらず無効と判定した。しかし，分離菌である*Peptostreptococcus asaccharolyticus*は消失した。また，難治性のリンパ嚢胞化膿症2例に対し，いずれも有効であったことは注目される。以上6例の産婦人科感染症に対して本剤の投与を行った結果，著効1例，有効4例，無効1例の成績を得た。細菌学的効果は6例中消失3例，減少または一部消失2例，不明1例の成績であった。菌種別では5菌種8株が検出された。CNS 2株中消失1株，減少1株，*Escherichia coli* 2株は消失，*Peptostreptococcus anaerobius* 2株中消失1株，減少1株，*P.asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus tetradius*各1株はともに消失した。すなわち8株中6株が消失した。

5．副作用・臨床検査値異常

副作用・臨床検査値異常は認められなかった。なお，Table 4に本剤投与前後の血液一般，肝機能および腎機能等の臨床検査値の変動を示した。

III．考　察

抗生物質の組織移行は極めて重要で，感染部位での組織内濃度と投与量，投与方法および時間的経過との関連で明らかになれば感染症治療の大きな指針となる。

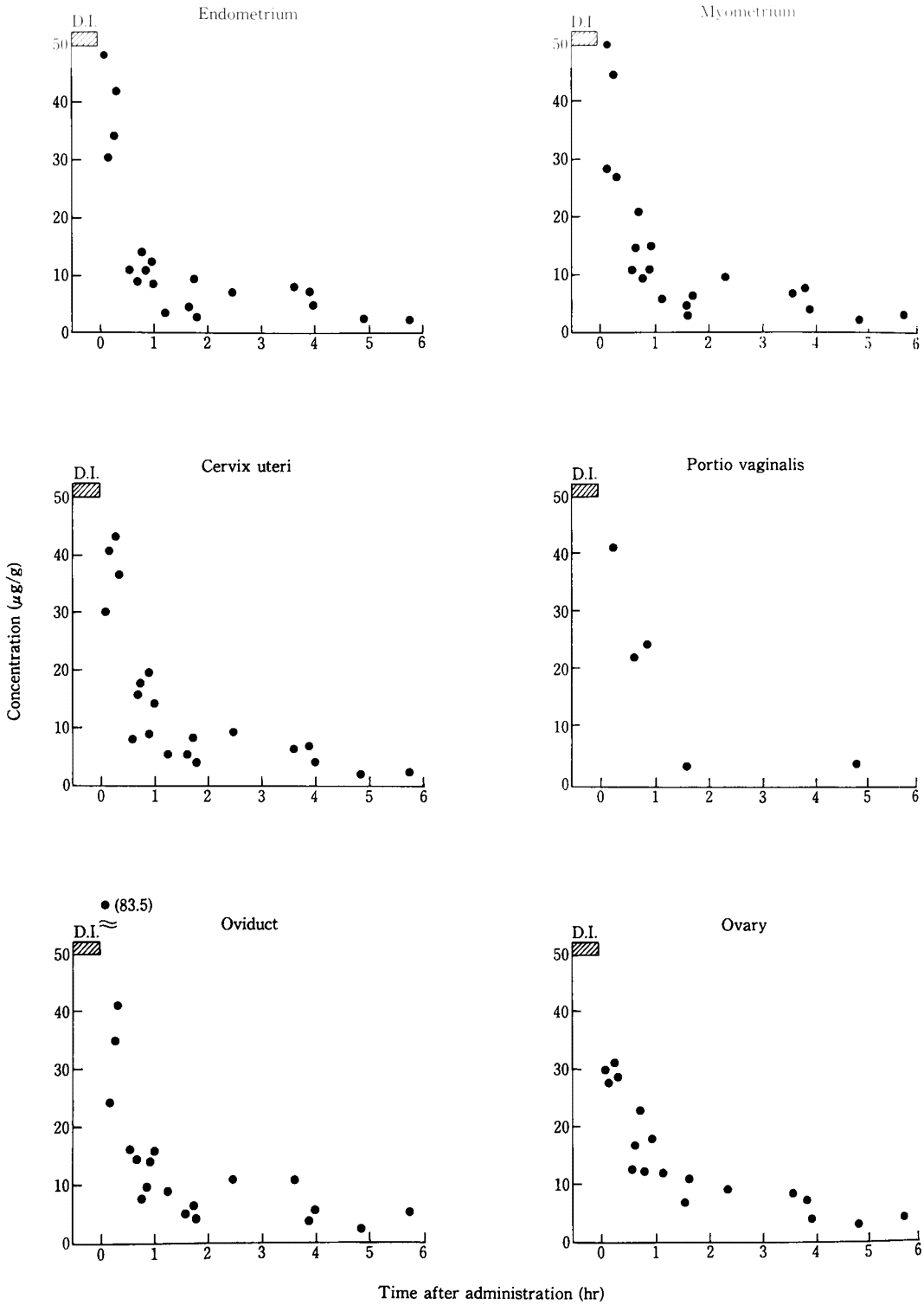

Fig. 2. Tissue concentration of cefclidin after 60 minutes D.I. administration of 1g

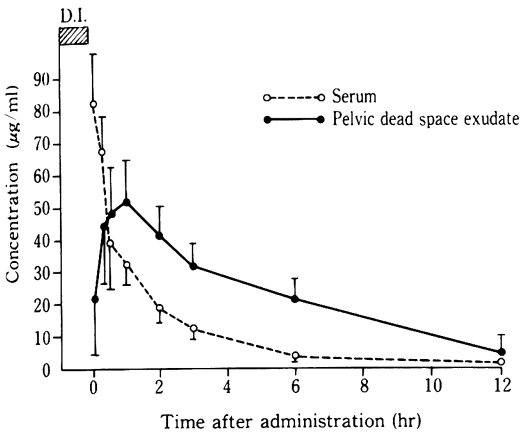

Fig. 3. Concentration of cefclidin in serum and pelvic dead space exudate after 60 minutes D.I. administration of 1g (Average, N=5)

今回我々は骨盤内臓器および骨盤死腔液への本剤の移行性を検討し，CFCL 1gを1時間点滴静注した場合の各組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

骨盤内各臓器への組織移行はセフェム剤の中でも比較的速やかで，高い濃度が得られ，またこの濃度が長時間持続することが判明した。すなわち約5時間後においても2.0～3.6μg/gの濃度が得られた。骨盤死腔液中への移行も極めて速やかかつ良好であり，点滴静注終了後1時間で51.7±12.6μg/mlと最高濃度を示し，その後緩やかな減少を示した。12時間後においても5.5±4.8μg/mlと高い濃度を維持していた。これらの組織内濃度，骨盤死腔液中濃度の値は長時間経過しても各種臨床分離菌のMIC_{80}を上回ることから，十分な治療効果が期待できると考えられた。

臨床成績は投与対象が重篤な基礎疾患を有する患者でありながらも，本剤の強い抗菌力と極めて良好な組織移行性を反映して，1日1g 2回，5～8日間投与でありながら，6例中5例が有効以上であった。特にリンパ嚢胞化膿症に対し全例有効であったことは注目に値する。細菌学的効果においても8株中6株が消失，2株が減少し，本剤の抗菌スペクトルの特徴を良く反映した結果が得られた。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績からCFCLは1日2g（朝・夕2回投与）点滴静注で産婦人科領域感染症に治療効果が期待できる抗生物質であると考えられた。

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）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

CEFCLIDIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Koji Hirabayashi and Etsuko Okada
Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital
4-14-17 Okino Kamimachi, Fukuyama, Hiroshima 720, Japan

We conducted basic and clinical studies on the new cephem antibiotic cefclidin (CFCL).

1) One gram of CFCL was administered by 1-h i.v. drip infusion, and concentrations in the pelvic organs and pelvic dead space exudate were measured. Various tissue concentrations were 31.5～45.6 μg/g at 14 min. and they were detected in all tissues at 2.0～3.6μg/g about 5h after the end of infusion.

2) CFCL was administered to 6 patients with gynecological and obstetric infections by i.v. drip infusion at a dose of 1～2g, twice daily for 5～8 days. Diagnoses were pyometra in 2 patients, adnexitis in 1, pelvic peritonitis in 1, and lymphocystis in 2.

Treatment was excellent in 1 patient, good in 4 and poor in 1. Bacteriological effects showed enadication in 3 cases, decreased or partial eradication in 2 and unknown in 1.

3) No remarkable adverse reaction or abnormal laboratory findings were observed.