

産婦人科における cefluprenam 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*

新開発の注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) の女性性器組織移行の検討と産婦人科感染症に対する臨床応用を試みた。本剤 1 g 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 3 例(産褥子宮内膜炎, 子宮内膜炎, バルトリン腺膿瘍)を対象に本剤 1 g を 1 日 2 回 4~6 日間投与した結果, 3 例ともに有効であった。細菌学的効果は 1 例消失, 1 例菌交代および 1 例不明であった。副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words: cefluprenam, 性器組織内移行, 産婦人科感染症, 臨床効果

婦人科の性器感染症における起炎菌のうちでグラム陽性菌は勿論, グラム陰性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。

したがって, 抗生剤もこれら菌種に対し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, 引続き抗菌力の増強, 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。

Cefluprenam (CFLP) は新しい注射用抗生物質であり, 黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトルを有し, 殺菌的に作用する。特にグラム陽性菌のうち *Enterococcus faecalis* に対しセファロsporin 系抗生物質の中でもっとも強い抗菌力を示し, ペニシリン系抗生物質と同等である。また, 第三世代セフェムに高度耐性を示す *Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属, さらにブドウ糖非醗酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* に対し優れた抗菌力を有する。各種細菌産生の β -lactamase に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約 1.9 時間で, 投与後 24 時間で活性体のまま 93% 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, CFLP 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

CFLP 1 g を 1 回点滴静注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全摘手術施行

症例 5 例で, 子宮動脈結紮時に子宮動脈および肘静脈より採血し, 血清分離後 -20℃ に凍結し濃度測定の試料とした。組織内濃度測定のため全別した子宮から子宮筋層, 子宮内膜, 子宮頸部, 子宮腔部ならびに卵管および卵巣を採取し, ただちに生理食塩水にて 2~3 回洗浄し附着血液を除き, 乾燥した滅菌ガーゼで軽く水を除去し -20℃ に凍結した。濃度測定は *Escherichia coli* ATCC 27166 を検定菌とした Bioassay 法(薄層ディスク法)で行った。検出限界は, 血清, 組織共に <0.1 g/ml または $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 試験成績

5 例の成績を Table 1, Fig. 1~2 に示す。本剤投与終了後材料採取までの時間は 30~202 分で, 子宮動脈血中濃度は 30 分後で 52.4 $\mu\text{g/ml}$, 75 分後で 32.2 $\mu\text{g/ml}$, 100 分後で 17.2 $\mu\text{g/ml}$, 165 分後で 9.4 $\mu\text{g/ml}$, 202 分後で 8.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。肘静脈血中濃度はほぼ同様の値を示した。子宮各組織内移行は投与終了 30 分後で 10.9~35.6 $\mu\text{g/g}$, 165 分後で 4.6~6.9 $\mu\text{g/g}$ であり 202 分後でも 0.8~6.0 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示し, 投与後早い時間に性器組織への移行がみられ血中濃度の 1/2~2/3 の濃度が得られた。本剤の性器組織への移行はスムーズでかつ良好な成績が得られた。

II. 臨床成績

1. 試験方法

1992 年 7 月より 1993 年 2 月までに江東病院産婦人科を受診した感染症患者のうち, 同意の得られた患者 3 例を対象に CFLP の投与を行った。症例の内訳は産褥子宮内感染, 子宮内膜炎およびバルトリン腺膿瘍の各 1 例であった。年齢は 27 歳から 42 歳で投与方法は 1 回 1 g を 1 日朝・夕 2 回点滴静注した。投与期間は 4~6 日間で総投与量は 8~12 g であった。

細菌学的検査は子宮内粘液および膿を材料として培養を行い, 細菌学的効果は検出菌の消長で消失, 減少また

* 〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Table 1. Concentration of cefluprenam in serum and tissue after 60 min. div of 1 g

Case no.	Age (y)	B.W. (kg)	Time (min.)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
				cubital vein	uterine artery	myometrium	endometrium	portio	cervix	ovary	oviduct
1	52	64	30	59.2	52.4	31.7	10.9	35.6	21.6	14.8	21.9
2	44	53	75	49.8	32.2	9.8	11.6	21.5	8.8	20.0	12.7
3	42	61	100	15.6	17.2	5.0	7.0	10.1	9.9	6.4	4.4
4	41	62	165	9.9	9.4	4.8	6.9	6.5	6.1	6.6	4.6
5	31	53	202	8.9	8.1	3.3	0.8	4.4	4.3	6.0	3.9

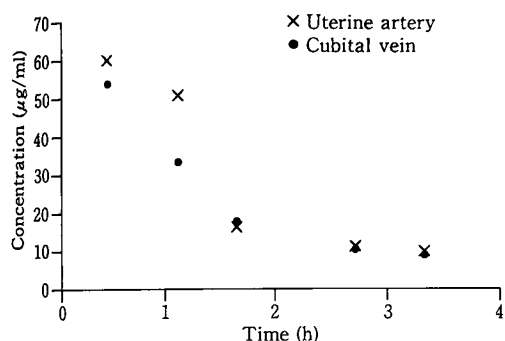


Fig. 1. Serum concentration of cefluprenam after intravenous administration of 1 g (n=5).

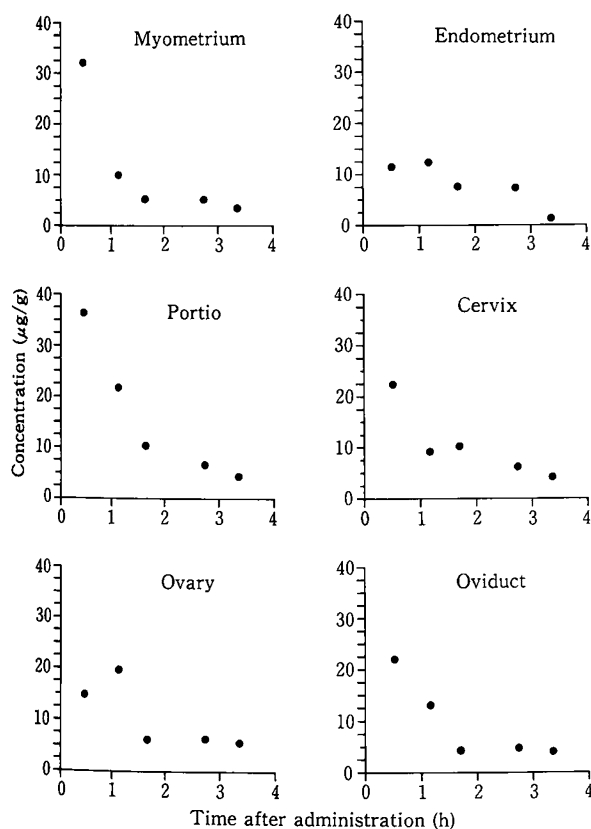


Fig. 2. Tissue concentration of cefluprenam after intravenous administration of 1 g (n=5).

は一部消失，菌交代，不変および不明の5段階で判定した。ただし，治癒に至り検査材料が採取不能の場合は消失とした。

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か悪化した場合。

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判定した。

2. 臨床成績

産婦人科感染症に対する CFLP の臨床的検討を3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。

症例1は産褥子宮内感染（子宮内膜炎）で，発熱，下腹部痛を訴え入院した。本剤投与翌日には解熱し，下腹部痛，子宮圧痛の消失，CRP の正常化を認め有効と判定した。起炎菌は coagulase negative Staphylococcus で投与後 *Prevotella* sp. に菌交代した。症例2は流産後子宮内膜炎で下腹部痛，発熱のため入院した。本剤投与開始日には解熱し，下腹部痛，子宮圧痛の消失を認め有効と判定した。細菌学的検査は実施し得なかった。症例3はバルトリン腺膿瘍でバルトリン腺の発赤，腫脹が認められた。本剤投与3日で発赤，腫脹は消失，白血球数も正常化した。著効を示したが外科的処置も併用したため有効と判定した。起炎菌は *E. coli* であったが投与後は検体採取不能で消失とした。

3. 副作用および臨床検査成績

3例共に副作用は認められなかった。臨床検査値の推移は Table 3 に示したように3例ともに異常変動は認められなかった。

Table 2. Clinical effect of cefluprenam in female genital infection

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Dosage route			Organisms		Note (Clinical response)	Efficacy	Side effect
				Daily dose (g) (Route)	Days	Total (g)	before	after			
1	27	54	Puerperal endometritis	1×2 (d.i.)	4	8	Uterus: CNS	<i>Prevotella</i> sp.	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 9,590→5,990 CRP 6.7→0.6	good	—
2	32	49	Endometritis	1×2 (d.i.)	4	8	N.T.	(—)	Fever ↓ Tenderness ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 5,990→7,050 CRP 1.7→(—)	good	—
3	42	47	Bartholin's abscess	1×2 (d.i.)	6	12	Pus: <i>E. coli</i>	(—)	WBC 12,070→5,340 CRP 4+→1+	good	—

CNS: coagulase negative staphylococcus

N.T.: Not tested

Table 3. Laboratory findings before and after cefluprenam treatment

Case no.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Pt (×10 ⁴ /mm ³)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	442	11.9	37.6	9,590	24.4	6	3	2.2	8.8	1.1
	A	436	11.2	39.3	5,990	30.5	9	4	2.0	10.1	0.9
2	B	410	12.8	38.4	5,990	19.3	20	15	1.2	8.9	0.8
	A	431	13.2	41.2	7,050	23.9	11	8	1.3	10.3	1.0
3	B	430	12.7	41.8	12,030	35.6	16	8	1.8	14.5	1.0
	A	391	11.7	37.4	5,340	29.3	12	8	1.4	11.5	0.9

B: before, A: after

Ⅲ. 考 察

近年β-ラクタム剤の開発がめざましく、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開発されており、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 CFLP 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6年6月の第42回日本化学療法学会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示し、特に従来のセフェム剤に比し *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* またグラム陰性菌に強い抗菌力を有している薬剤である。

我々は基礎的検討で、本剤1g点滴静注後の婦人性器組織移行を検討したが、移行性は良好であり、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、臨床上の有用性は十分予測できるものであった。

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慮すると、本剤のような広範囲スペクトルを有する薬剤の使用意義は高いものとする。我々は今回3例と少数

ではあったが臨床的検討を試みた結果、3例とも有効であり産婦人科領域の感染症への応用は十分期待できるものと思われる。また安全性に関しては、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。本剤の投与量は2g分2の静注または点滴静注が中等度感染症に対しての一般的用量と考えられる。

以上の基礎的、臨床的検討成績より、本剤は起炎菌が多様な産婦人科領域感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 島田 馨: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. E 1077, 福岡, 1994
- 2) Watanabe N et al: *In vitro* Evaluation of E 1077, a new Cephalosporin with a Broad Antibacterial Spectrum, Antimicrob. agents Chemother. 36: 589~597, 1992
- 3) Toyosawa T et al: *In vitro* and *In vivo* Antibacterial Activities of E 1077, a novel Parenteral Cephalosporin, Antimicrob. agents Chemother. 37: 60~66, 1993
- 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

Cefluprenam in the obstetric and gynecological field

Seiji Matsuda, Kinki Oh, Saburo Ando, 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 cefluprenam (CFLP), a new injectable cephem antibiotics, in the obstetric and gynecological field. It was found that CFLP penetrate sufficiently in the genital organs (various regions in the uterus, ovary and oviduct) after d.i.v. of 1 g.

Clinically CFLP was administered to 3 patients with obstetrical and gynecological infection at 2g daily for 4-6 days. Clinical efficacy was good in 3. Bacteriological response were eradicated in 1, replaced in 1 and unknown in 1. No adverse drug reaction and abnormal laboratory findings were recognized.