

産婦人科領域における cefluprenam 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学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) 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、CFLP 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度、女性性器組織内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、投与直後で $80.6 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後で $30.1 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後で $19.9 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ と漸減し 6 時間後で $4.1 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。骨盤死腔液中濃度は投与直後で $7.6 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後で $24.7 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後で $26.6 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ とピーク値であり以降漸減し、6 時間後で $10.9 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ であった。組織内濃度については、投与後 13~90 分で検討し、各時間で末梢血濃度の 37%~112% の値を示した。臨床検討では、産褥子宮内感染 1 例、骨盤死腔炎 1 例に本剤投与を行った結果、2 例ともに有効であった。細菌学的には 1 例から *Prevotella bivia* と *Proteus mirabilis* が、1 例から methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Enterococcus faecium* および *Bacteroides fragilis* が分離され、MRSA 以外はすべて消失した。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。以上の成績より CFLP は産婦人科領域感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

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

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された新規な半合成セファロsporin 製剤であり、7 位側鎖には fluoromethoxyimino 構造を配した aminothiazole 基を、3 位には propenyl 構造を介して N-ethyl-N-methyl glycnamide 基を有している。

本剤は *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は flomoxef (FMOX) とほぼ同様であり、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては ceftazidime (CAZ) の約 2 倍の強い抗菌力を示すほか、婦人科の悪性腫瘍でもしばしば起炎菌となる *Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属などにより抗菌活性を示し、また嫌気性菌にも良好な抗菌力のあることが報告されている¹⁻³⁾。

今回我々は産婦人科領域における CFLP の基礎的ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

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同意を得た患者の婦人科疾患で行われる 4 例の単純子宮全摘術にあたり、CFLP 1.0 g を生理食塩水 20 ml 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。これら検体は測定まで -30°C 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あらかじめ同意の得られた症例で子宮癌のため行われた広汎子宮全摘術に際して本剤 1.0 g (9 例) を生理食塩水 100 ml にて溶解し 30 分かけて静脈投与した。

投与終了後、終了後 1/2 時間、終了後 1 時間、終了後 2 時間、終了後 4 時間、終了後 6 時間後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とり測定まで凍結保存した。

CFLP 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 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ 、性器組織は $<0.1 \mu\text{g/g}$ であった。

2. 結果

血清および性器組織移行

CFLP の 1.0 g 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 に示した。

末梢静脈血清における濃度は投与後 13 分で $58.7 \mu\text{g/ml}$ であり、25 分で $64.1 \mu\text{g/ml}$ 、50 分で $42.2 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間 30 分では $41.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

子宮動脈血清では静脈血清と比較しそれぞれの時間でほとんど同じ値であった。

各性器組織への移行についてみると卵管、卵巢、内膜、筋層、頸部、腔部のそれぞれの部位で、投与後約 30 分 (25 分) の値 (ともに $\mu\text{g/g}$ 以下同様) は 51.5, 25.8, 検体無し, 38.3, 44.1, 35.6 であった。

* 〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465

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

Case no.	Age	B.W. (kg)	Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
				peripheral vein	uterine artery	myometrium	endo myometrium	portio vaginalis	cervix uteri	ovary	oviduct
1	39	48	13	58.7	69.1	32.8	22.9	—	22	—	38.2
2	64	50	25	64.1	69.1	38.3	—	35.6	44.1	25.8	51.5
3	50	51	50	42.2	55.5	27.4	impossible	47.1	39.3	impossible	31.4
4	47	46	90	41.1	38.5	26.3	17.7	36.5	18.3	—	16.8

投与後約1時間(50分)では順に31.4, 測定限界以下, 測定限界以下, 27.4, 39.3, 47.1であり, 投与後1.5時間では卵巣を除いて順に16.8, 17.7, 26.3, 18.3, 36.5であった。

各組織での濃度にはばらつきがあるが筋層, 腔部, 卵管などによく移行しており, 血清中濃度にたいする比率は最低37.5%から最高111.6%であった。

骨盤死腔液への移行はTable 2およびFig.1に示した。

CFLP, 1.0 g, 30分間投与での血清中濃度は投与終了時(0時間), 終了後1/2時間, 終了後1時間, 終了後2時間, 終了後4時間, 終了後6時間の平均値($\mu\text{g/ml}$)で

それぞれ時間順に, 80.6, 43.3, 30.1, 19.9, 9.1, 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7.6, 19.1, 24.7, 26.6, 16.5, 10.9となった。

各時間での平均の骨盤死腔液中濃度の血清中濃度に対する比はそれぞれ順に9.4%, 44.1%, 82.1%, 133.7%, 181.3%, 265.9%であった。

投与終了後2時間で骨盤死腔液中濃度が静脈血清中濃度より高くなり, 以後は静脈血清中濃度に対して約2倍程度の高い骨盤死腔液移行がみられた。

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臨床試験参加の同意の得られた2例の産婦人科領域感染症を対象として行った。

症例は産褥子宮内感染と子宮頸部腺癌による広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎であり, 感染症の重症度はともに中等症と判定された症例である。

患者の年齢は31歳および29歳であり, 体重は50.0 kgおよび37.0 kgであった。

CFLPの投与法は点滴投与であり, 1.0 gを生理食塩水100 mlに溶解し60分間での点滴静注投与を1日2回行った。投与日数は5日間および10日間で, 総投与量は10.0 gと19.0 gであった(Table 3)。

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。

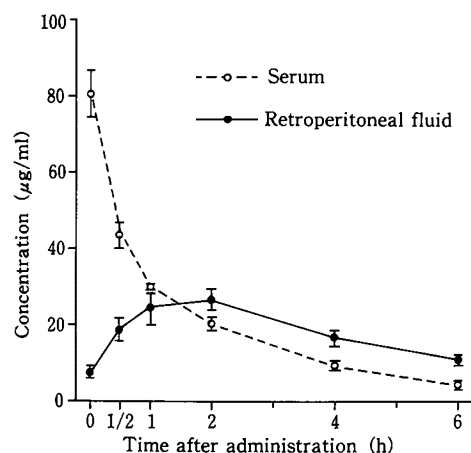


Fig. 1. Concentration of cefluprenam in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g dose (n=9).

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

Case no.	Age	Serum ($\mu\text{g/ml}$)						Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)					
		0 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	0 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	63	64.2	33.8	27.8	21.7	12.4	7.0	4.6	16.5	26.0	26.0	20.2	12.5
2	68	71.6	61.3	31.3	18.2	9.5	3.8	9.7	25.1	42.7	36.1	23.4	11.1
3	51	86.1	35.7	30.5	17.6	7.2	3.7	12.7	33.2	37.4	35.1	14.7	6.4
4	60	82.5	35.9	26.6	13.0	5.2	3.0	14.5	24.9	30.8	22.6	9.9	4.1
5	52	73.5	38.3	28.6	17.9	8.08	3.41	6.01	13.6	22.1	31.2	20.0	13.7
6	46	86.4	44.4	29.9	19.3	7.71	2.63	—	—	—	—	—	16.5
7	29	124	57.9	31.0	32.5	8.8	5.27	5.8	17.7	18.6	26.0	20.7	10.4
8	51	52.8	40.2	30.3	15.8	7.72	2.98	6.34	18.5	14.9	13.6	9.51	9.09
9	67	84.7	42.1	34.9	22.9	15.1	5.15	1.18	3.62	4.77	22.1	13.2	14.6
Mean		80.6	43.3	30.1	19.9	9.1	4.1	7.6	19.1	24.7	26.6	16.5	10.9
±S.E.		±6.2	±3.1	±0.7	±1.7	±0.9	±0.5	±1.5	±2.9	±4.1	±2.5	±1.8	±1.2

Table 3. Clinical response of cefluprenam in gynecological infections

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Pretreatment	Treatment (g × times/day × days)	Isolates (before ↓ after)	Bacteriological response	Clinical response	Remarks
1	31	Puerperal endometritis	CCL	1 × 2 × 5	<i>P. bivia</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	eradicated	good	—
2	29	Parametritis	FMOX	1 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>E. faecium</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA)	partially eradicated	good	—

CCL: cefaclor, FMOX: flomoxef, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 4. 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	441	12.8	39.1	10,600	28.1	11	9	155	9	0.4
	A	438	12.8	38.2	7,400	23.9	13	9	161	10	0.4
2	B	365	11.1	32.8	17,700	24.3	10	5	101	4	0.6
	A	384	11.5	34.1	11,900	46.9	12	10	142	6	0.6

B: Before, A: After

2. 臨床効果および細菌学的効果

臨床効果の判定では産褥子宮内感染、骨盤死腔炎いずれも有効であった。

2症例の前投薬はそれぞれ感染予防として投与されていた cefaclor (CCL) および FMOX であり、ともに無効と判定され、本剤に変更されて有効と判定された。

2症例の細菌学的検査では産褥子宮内感染で子宮内より検出された *Prevotella bivia*, *Proteus mirabilis* はともに消失した。

一方骨盤死腔炎では骨盤死腔分泌物から本剤投与前に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis* の3菌種が検出された。本剤による治療開始後 *E. faecium*, *B. fragilis* は消失したが MRSA のみが臨床効果有効であったが残存した。

本剤の細菌学的効果は、グラム陽性球菌2株では *E. faecium* 消失, MRSA 存続, グラム陰性菌1株 (*P. mirabilis*) は消失, また嫌気性菌2株 (*P. bivia* および *B. fragilis*) はいずれも消失であった。

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。本剤投与前後の臨床検査値を Table 4 に示した。

その結果、臨床検討で本剤を投与した2例において自他覚的な副作用の発現は見られなかった。

また臨床検査値についても本剤投与前後に異常な変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

産婦人科感染症の治療には現在のところその広い抗菌スペクトラムと殺菌作用、高い選択毒性を有することによる安全性などが理由になって β-ラクタム系抗生物質、なかでもセフェム剤が第一選択薬として用いられることが多い。

そしてセフェ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、的確で有効な治療のためには β-ラクタム系抗生物質の使用も薬剤それぞれの特徴を生かしたものがこれまで以上に重要となっている⁴⁻⁶⁾。

今回我々が検討した CFLP は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広くバランスのよい抗菌活性を示すとされ、*S. aureus* に対しては FMOX と同程度、*Enterococcus faecalis* に対してはセフェム剤で最も強く、*P. aeruginosa* に対しては CAZ の約2倍の抗菌力を持つとされる。また産婦人科感染症での重要な起炎菌である嫌気性菌や子宮癌など婦人科悪性腫瘍術後の感染症でしばしば検出される *Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属などの弱毒グラム陰性桿菌にも優れた抗菌力を示すことなどが第42回日本化学療法学会総会(福岡)の新薬シンポジウムでも報告されており、本剤の産婦人科領域での有用性が期待された³⁾。

基礎的検討として性器組織移行の検討を行ったが、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、多くの産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。

また本剤 1.0 g の投与での骨盤死腔液移行の検討では、30 分の点滴投与の終了後 2 時間で骨盤死腔液中濃度が静脈血清中濃度を上回っており、以後の時間においては血清中濃度の 2 倍程度の移行を示していた。

以上のような性器組織および骨盤死腔液への移行の検討から本剤の優れた移行が観察され、CFLP は一般産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。

基礎的検討に基づいて 2 例であるが臨床検討を行った。臨床成績の検討は産婦人科感染症でもっともしばしば見られるものである産褥子宮内感染症と子宮頸部腺癌に対する広汎子宮全摘術後の骨盤死腔炎（子宮癌術後の子宮傍結合織炎）に本剤を用いて行った。

その結果臨床効果はともに有効であった。また細菌学的効果ではグラム陽性菌 2 株、グラム陰性菌 1 株、嫌気性菌 2 株の計 5 株が本剤投与前に検出されたが、投与終了後には MRSA の 1 株を除いてすべて消失した。

最後に安全性の検討では基礎的検討、臨床的検討のいずれの例においても本剤に起因すると考えられる自他覚的副作用はなく、また臨床検査値の異常変動も認めなかった。

今回の臨床的検討は 2 例と少数であるがいずれの症例に対してもよい細菌学的効果と臨床効果が得られ、安全

性の検討でも問題は認めなかった。

本剤の産婦人科領域における感染症治療薬剤の 1 つとしての有用性とその位置づけについては今後のさらなる臨床的検討を必要とするが、今回の基礎的検討結果からみてもそのような臨床的検討を積み重ねる価値は十分あると考えられた。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 589~597, 1992
- 2) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 60~66, 1993
- 3) 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
- 4) 岡田弘二, 保田仁介: 各科領域における抗生剤の使用状況変化と問題点—産婦人科領域の立場から。化学療法の領域 9: 689~695, 1993
- 5) 岡田弘二: 産婦人科領域感染症, 難治性感染症とその対策 (上田 泰, 清水喜八郎編) 99~119, メディカルジャーナル社 (東京) 1987
- 6) 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について。産婦人科の実践 39: 555~560, 1990

Fundamental and clinical studies of cefluprenam in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto, Hiroji Okada

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

Fundamental and clinical studies of cefluprenam (CFLP), newly developed cephalosporin, were performed, and following results were obtained. In the fundamental study, concentrations of CFLP in the serum, female genital organs and retroperitoneal exudate were examined after the intravenous infusion of CFLP. When 1.0g of CFLP was administered by one shot iv injection, peripheral blood concentration of CFLP were 58.7 $\mu\text{g/ml}$ to 41.1 $\mu\text{g/ml}$ at 13 to 90 minutes after administration. In these cases, CFLP penetrated into the female genital organs at levels 37.5% to 111.6% those of peripheral blood concentration. Peripheral blood concentration of CFLP were determined to 80.6 $\mu\text{g/ml}$ to at the termination of drip infusion of 1.0 g of CFLP over a period of 30 minutes, and gradually decreased thereafter. Concentration of CFLP in retroperitoneal exudate reached there maximum levels, 26.6 $\mu\text{g/ml}$, at 120 minutes after drip infusion. In a clinical study, CFLP was administered to 2 patients with obstetrical and gynecological infections such as puerperal endometritis and parametritis following the radical hysterectomy. Clinical efficacy was good in both cases. Bacteriologically, 5 organisms were isolated and except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 4 were eradicated. No side effects were observed, and no abnormal change of laboratory data was observed.