

## 産婦人科領域における cefluprenam の基礎的・臨床的検討

高杉 信義<sup>1)</sup>・服部 守志<sup>1)</sup>・佐世 正勝<sup>1)</sup>・中田 雅彦<sup>1)</sup>・平林 啓<sup>1)</sup>・田村 博史<sup>1)</sup>  
 富士岡 隆<sup>1)</sup>・志磨 のぶ<sup>1)</sup>・加藤 紘<sup>1)</sup>・成松 昭夫<sup>2)</sup>・伊東 武久<sup>2)</sup>・森岡 均<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>山口大学医学部産科婦人科学教室\*

<sup>2)</sup>徳山中央病院産婦人科

<sup>3)</sup>済生会下関総合病院産婦人科

山口大学医学部産婦人科および2関連病院で、cefluprenam (CFLP) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討: ① CFLP 1 g 点滴静注後の女性性器組織内 CFLP 濃度は、各性器組織で同様な推移の減衰曲線を示した。実測最高値は投与後 40~155 分にあり、各組織中の CFLP 濃度は子宮動脈 54.4  $\mu\text{g/ml}$ 、肘静脈 57.0  $\mu\text{g/ml}$  であり、子宮筋層 28.4  $\mu\text{g/g}$ 、内膜 17.2  $\mu\text{g/g}$ 、膣部 61.0  $\mu\text{g/g}$ 、頸部 32.0  $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 36.2  $\mu\text{g/g}$ 、卵管 25.9  $\mu\text{g/g}$  であった。またすべての臓器で投与 240 分後 6  $\mu\text{g/g}$  以上 (40 分後の子宮内膜 1.2  $\mu\text{g/g}$  を除く)、293 分後 2  $\mu\text{g/g}$  以上であった。性器組織内移行率は子宮動脈血清中濃度の平均 60% 以上であった。②骨盤死腔液への移行は、投与後漸次増加し 4 時間後に最高値 19.4  $\mu\text{g/ml}$  となった。その後は徐々に減少し 12 時間後 11.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。肘静脈血清中濃度との比較では、投与後 2~4 時間で濃度が逆転し、以後骨盤死腔液の方が著しく高値となった。

2. 臨床的検討: ①産婦人科領域感染症 12 例のうち 1 例が脱落症例であり、残り 11 例を解析対象とした。内訳は、産褥子宮内膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 1 例、骨盤腹膜炎 2 例、子宮付属器炎 4 例、およびバルトリン腺膿瘍 2 例であった。その結果、CFLP の臨床効果は、有効 9 例、無効 2 例であり、有効率は 81.8% (9/11) となった。②起炎菌 6 株中、消失 3 株、減少 1 株、菌交代 1 株、不変 1 株であった。③安全性の検討では、副作用または臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、CFLP は産婦人科領域感染症に対して、有用な薬剤であることが示唆された。

**Key words:** cefluprenam, Infection, Obstetrics & Gynecology

新規注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) は、エーザイ株式会社で開発された新規半合成注射用セファロスポリン剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してきわめて幅広く、バランスの良い抗菌活性を示し、殺菌的に作用する。また、CFLP は血清蛋白結合率が低くほとんどが遊離体として存在し、さらに生体内で代謝されることがきわめて少なく未変化体として尿中に排泄されるため、優れた生体内効果が期待できる<sup>1)</sup>。

今回、産婦人科領域における CFLP の基礎的・臨床的検討をする機会を得、若干の知見を得たので報告する。

なお、CFLP の化学構造式を Fig. 1 に示したが、

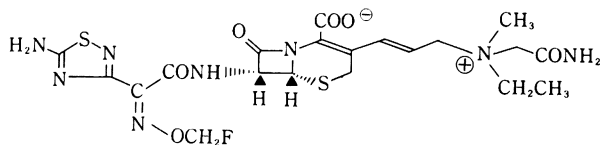


Fig. 1. Chemical structure of cefluprenam.

CFLP は 3 位には propenyl 構造を介して N $^{\alpha}$ -ethyl-N $^{\alpha}$ -methyl glycinamide 基を有し、また 7 位側鎖には fluoromethoxyimino 構造を配した aminothiadiazole 基を有している。

## 1. 材料と方法

山口大学医学部産科婦人科および関連病院 2 施設において、1992 年 5 月より 1993 年 1 月までの 9 か月間に、以下の検討を行った。

### 1. 基礎的検討

#### ① 女性性器組織内移行

CFLP の性器組織内移行の検討は、腎障害の認められない婦人科良性疾患で腹式単純子宮全摘術施行症例を対象とした。CFLP 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分間で点滴静注開始後、手術時両側子宮動脈を結紮した時期を採取時間とし、同時に子宮動脈血・肘静脈血を採血した。また標本摘出後、子宮筋層・内膜・膣部・頸部・卵巣・卵管をそれぞれ約 1.0 g 採取し、生理食塩水で洗浄し、血液を可及的に取り除きただちに凍結保存し、CFLP の組織内濃度測定に供した。

## ② 骨盤死腔液への移行

対象は、婦人科癌と診断され腎障害の認められない患者で、骨盤リンパ節郭清術を併施し骨盤死腔液が採取可能な症例とした。術後 CFLP 1 g を生理食塩水 100 ml にて溶解し、30 分間で点滴静注開始後、経時的に 1/4 時間、1/2 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間後、骨盤死腔内に設置したドレーンより死腔液を採取し、同時に肘静脈より採血した。検体はただちに遠沈し、死腔液上清および血清を凍結保存し、CFLP の濃度測定に供した。

## ③ 濃度測定法

CFLP 濃度は Bioassay 法により測定した。すなわち、測定方法は薄層ディスク法で、検定菌としては *Escherichia coli* ATCC 27166, 測定培地は Nutrient Agar, 組織試料の希釈は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で行った。測定限界は血清・死腔液・組織とも 0.1  $\mu\text{g/ml}$  または 0.1  $\mu\text{g/g}$  であった。

## 2. 臨床的検討

## ① 対象

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染、外生殖器感染などの産婦人科領域感染症とした。

## ② 投与方法

原則として、CFLP を 1 回 0.5 g または 1 g を 1 日朝

・夕 2 回点滴静注または静注とした。投与期間は、自覚的症状がほとんど消失する時期まで、または無効と判定する時期までとし、3~14 日間とした。また、本剤の有効性の判定に影響を与える他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド、ヒト免疫グロブリン製剤、G-CSF の併用は行わないこととした。

## ③ 観察項目

CFLP の投与前、投与中、投与後の自覚症状、一般血液検査 (赤血球数、白血球数、好酸球の比率、血小板数)、肝機能検査 (S-GOT, S-GPT, Al.Pase)、腎機能検査 (BUN, S-Creatinine)、CRP、赤沈値および分離菌の同定・薬剤感受性検査などによって、薬剤の有効性と副作用の有無について検討した。

## ④ 効果判定

臨床効果は、著効、有効、無効、判定不能に分け、その効果判定を次のように設定した。

1. 著効: 主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合
2. 有効: 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合
3. 無効: 主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合
4. 判定不能

Table 1. Concentration of cefluprenam in serum and tissue after intravenous administration of 1 g

No.	Age	B.W. (kg)	Time (min)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )				Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
				cubital vein		cubital vein	uterine artery	Myometrium	Endometrium	Portio	Cervix	Ovary	Oviduct
				15 min	30 min								
1	44	52	40	44.8	71.4	57.0	54.4	13.9	1.2	61.0	32.0		
2	47	63	55	44.5	31.5	31.5	39.0	17.9	17.2	18.7	20.2	21.8	25.8
3	45	52	56	44.0	88.0	42.1	49.4	18.6	15.7	25.0	22.9	15.4	22.4
4	48	60	145	29.8	63.3	18.1	18.3	6.1	8.2	14.6	9.2		
5	40	70	153	10.7	48.7	14.4	3.1	4.5	6.2	7.2	5.4	5.7	
6	52	64	155	45.9	78.1	22.3	23.1	28.4	13.5	21.6	17.6	36.2	25.9
7	47	61	160	40.5	59.9	13.2	13.1	9.9	6.6	13.8	13.0		
8	39	53	240	36.9	60.9	14.6	13.4	8.9	12.3	17.9	12.8		
9	43	47	252	73.5	62.4	6.7	16.1	3.4	4.5	2.3	3.8	4.7	4.3
10	32	39	273	69.7	76.1	7.5	8.1	5.3	5.6	6.1	3.8		
11	42	62	283	109.0	85.0	10.9	7.6	2.8	3.8	5.2	5.0		
12	41	50	293	41.6	72.5	9.5	8.5	7.5	6.5	6.3	9.6		

ただし、手術・切開など外科的療法を併用して著効であったものは、著効とはせず有効とした。

細菌学的効果は、①消失、②減少または一部消失、③菌交代、④不変、⑤不明の5分類で判定した。

有用性の判定は、患者の背景、臨床効果、細菌学的効

果、安全性を総合的に勘案し、①きわめて有用、②有用、③有用性なし、④判定不能の4分類で判定した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 血清中 CFLP 濃度および CFLP の女性性器組織内移行成績 (Table 1, Figs. 2, 3)

対象は、子宮筋腫症例 11 例、子宮筋腫と子宮内膜症の合併症例 1 例の計 12 例であり、平均年齢は 43.3 歳 (32~52 歳)、平均体重は 56.1 kg (39~70 kg) であった。CFLP 1 g 30 分点滴注開始後子宮動脈結紮までの時間は 40 分~293 分であり、その血清中および性器組織内 CFLP 濃度の実測値を Table 1 に示した。

CFLP 投与後の子宮動脈血清中濃度は、40 分後最高値の 54.4  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後漸減し投与 153 分後の 3.1  $\mu\text{g/ml}$  を除くと、投与 283 分後 7.6  $\mu\text{g/ml}$  の最低値となった。肘静脈血清中濃度は、子宮動脈血清中濃度の平均 128% であり、ほぼ同様な値で推移していた。

性器組織内移行では、ばらつきは大きいが各性器組織ではほぼ同様な推移の減衰曲線を示し、実測最高値は投与後 40~155 分にあった。その CFLP 組織内濃度は子宮筋層 28.4  $\mu\text{g/g}$ 、内膜 17.2  $\mu\text{g/g}$ 、膣部 61.0  $\mu\text{g/g}$ 、頸部 32.0  $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 36.2  $\mu\text{g/g}$ 、卵管 25.9  $\mu\text{g/g}$  であった。またすべての性器組織で投与 240 分後 6  $\mu\text{g/g}$  以上 (40 分後の子宮内膜 1.2  $\mu\text{g/g}$  を除く)、293 分後 2  $\mu\text{g/g}$  以上であった。性器組織内移行率は子宮動脈血清中濃度の平均 60% 以上であった。

2) 骨盤死腔液への CFLP の移行成績 (Table 2, Fig. 4)

対象は、広汎子宮全摘術を施行した 9 例、準広汎子宮全摘術を施行した 8 例、および腹式単純子宮全摘術+旁大動脈・骨盤リンパ節郭清術を施行した 3 例の計 20 例であり、平均年齢は 49.7 歳 (38~67 歳)、平均体重は 56.0

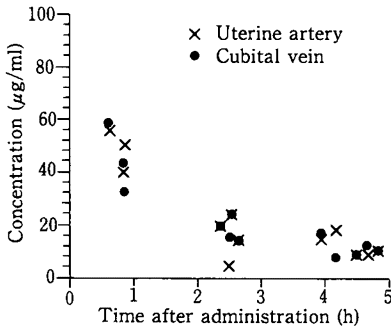


Fig. 2. Serum concentration of cefluprenam after intravenous administration of 1 g.

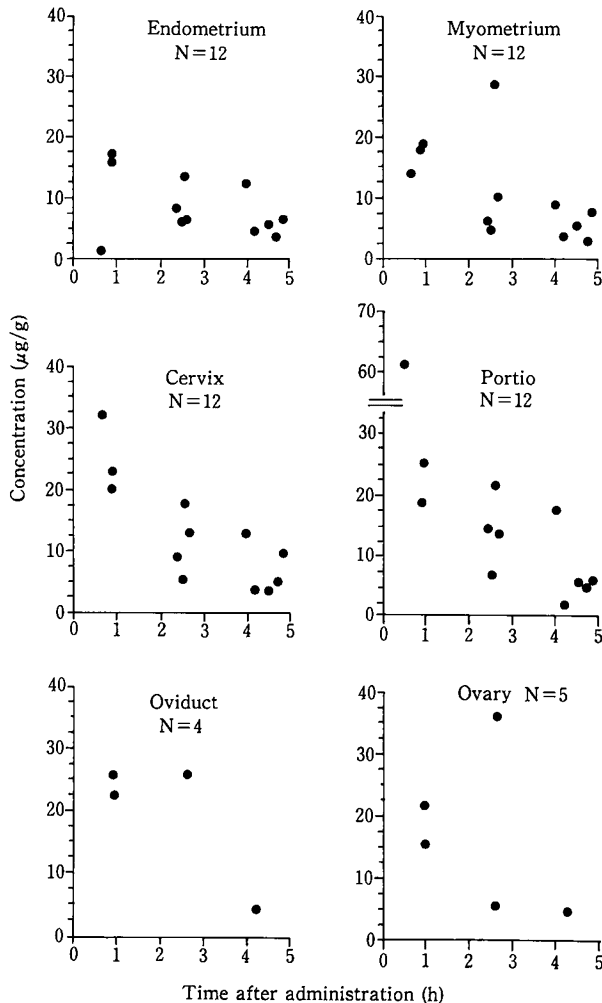


Fig. 3. Tissue concentration of cefluprenam after intravenous administration of 1 g.

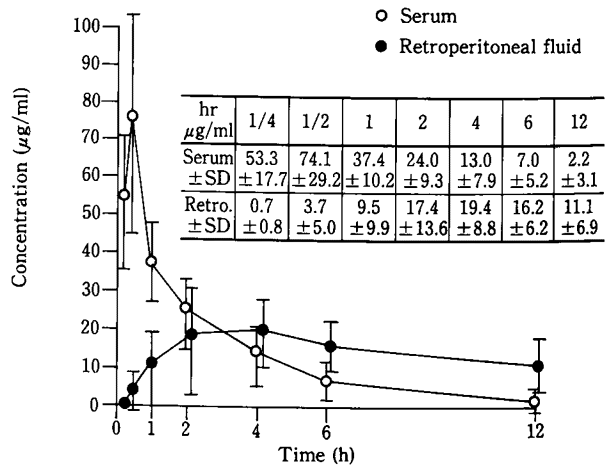


Fig. 4. Concentration of cefluprenam in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1 g.

Table 2. Concentration of cefluprenam in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1 g

Case	B.W.	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )								Retroperitoneal fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		1/4	1/2	1	2	4	6	12 (h)	1/4	1/2	1	2	4	6	12 (h)	
1	42	50	72.5	150.0	50.8	29.0	11.6	6.3	1.7		0.4	12.0	37.7	25.9	18.8	11.1
2	55	41	30.7	89.5	44.5	32.0	18.0	8.6	1.5	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	19.3	17.5	9.6
3	42	57	54.2	96.3	46.5	44.7	32.7	24.2	6.3	<0.1	4.9	12.3	15.8	26.1	20.0	27.0
4	58	37	72.6	79.7	44.4	39.5	33.1		13.4			29.9	51.5	36.7	34.2	26.5
5	57	62	35.4	55.3	41.4	25.4	10.2	7.1	1.6	<0.1	2.6	2.9	16.7	28.9	23.7	25.7
6	62	44	60.2	100.0	52.0	38.0	19.8	14.5	6.5	1.5	19.8	34.3	31.9	26.6	23.3	9.9
7	59	52	37.6	64.4	36.3	28.9	13.7	7.2	1.8	<0.1	<0.1	1.4	10.1	15.3	5.9	11.3
8	43	55	73.0	69.1	41.6	17.1	8.5	2.9	0.3	0.3	2.3	9.5	16.6	17.8	14.8	9.9
9	51	58	37.2	59.8	36.3	13.2	4.9	2.4	0.3	<0.1	<0.1	0.3	7.9	11.4	11.0	3.9
10	40	58	28.2	30.0	31.5	17.6	7.2	3.6	0.5	2.6	2.9	3.5	9.7	17.7	14.3	7.1
11	38	53	58.7	89.5	46.4	21.5	8.5	3.5	0.5	0.5	7.5	15.9	34.6	24.0	19.0	5.3
12	45	60	43.6	67.8	17.5	6.3	2.7		0.4	0.1		24.7	33.4	32.4	15.7	7.2
13	38	52	34.7	54.4	32.7	17.7	7.7	2.8	0.6		0.2	0.7	4.2	11.6	12.6	6.8
14	64	55	51.7	70.6	27.3	24.2	13.0	10.4	2.2	<0.1	0.5	2.3	6.9	20.4	17.8	14.4
15	44	62	82.9	50.2	32.2	17.9	8.8	4.3	0.6		6.2	13.1	19.6	25.3	14.4	5.1
16	51	77	59.8	50.9	24.7	17.9	13.1	5.1	1.2	<0.1	1.7	5.0	5.3	13.1	13.4	6.9
17	47	70	40.4	54.0	25.7	21.5	8.1	4.8	0.7	0.2	1.5	3.5	6.0	6.0	9.2	8.0
18	67	56	37.9	136.0	54.8	28.1	19.2	8.8	2.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	6.3	11.5
19	52	64	67.1	74.3	37.8	23.6	11.3	7.0	1.3	0.3	1.3	5.0	8.3	11.7	15.4	9.0
20	38	56	87.3	39.7	23.7	14.9	7.3	2.9	0.4	<0.1	<0.1	4.4	14.4	16.8	16.0	4.9
Mean			53.3	74.1	37.4	24.0	13.0	7.0	2.2	0.7	3.7	9.5	17.4	19.4	16.2	11.1
SD			17.7	29.2	10.2	9.3	7.9	5.2	3.1	0.8	5.0	9.9	13.6	8.8	6.2	6.9

kg (37~77 kg)であった。CFLP 1 g 30分点滴静注開始後の肘静脈血清中濃度は、性器組織内移行成績の子宮動脈および肘静脈血清中濃度とおおむね同様であり、平均値の最高は投与終了直後の1/2時間後74.1  $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し投与1時間後37.4  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後24.0  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後13.0  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後7.0  $\mu\text{g/ml}$ 、12時間後2.2  $\mu\text{g/ml}$ であった。

骨盤死腔液への移行は、投与後漸次増加し平均値の最高は4時間後の19.4  $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し投与12時間後11.1  $\mu\text{g/ml}$ であった。

肘静脈血清中濃度との比較では、投与後2~4時間で濃度が逆転し、以後骨盤死腔液の方が著しく高値となった。

## 2. 臨床的検討 (Tables 3, 4)

産婦人科領域感染症と考えCFLPを投与したのは12例であり、それらの年齢、体重、診断名、投与方法、細菌検査結果、臨床効果、細菌学的効果、副作用、有用性をTable 3に示した。症例3の子宮内膜炎は、下腹部痛はあるものの感染症状不明確のため脱落症例としたので、解析対象は11例となり、その内訳は産褥子宮内感染2例、子宮旁結合織炎1例、骨盤腹膜炎2例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺膿瘍2例であった。

解析対象11例の平均年齢は39.0歳(20~68歳)、平均

体重は50.4 kg (38.5~57.0 kg)であった。投与方法はすべて1回投与量1 gで1日2回の点滴静注で、投与日数は平均5.9日(4~8日)であり、総投与量は平均11.1 g (8~14 g)となった。

解析対象11例に対する臨床効果は、有効9例、無効2例であり、有効率は81.8% (9/11)であった。その内訳は、産褥子宮内感染2例中有効1例・無効1例、子宮旁結合織炎有効1例、骨盤腹膜炎2例中有効1例・無効1例、子宮付属器炎有効4例、バルトリン腺膿瘍有効2例であった。すなわち、無効例は産褥子宮内膜炎1例と骨盤腹膜炎1例の計2例であり、その他はすべて有効であった。

細菌学的効果は、6株中消失3株、減少1株、菌交代1株、不変1株であった。

投与全症例12例での安全性の検討は、抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準<sup>2)</sup>により行ったところ、CFLP投与による副作用、臨床検査値異常は、認められなかった。

最後に、有用性の検討では、臨床効果と同様の結果となり、有用9例、有用性なし2例となった。

## Ⅲ. 考 察

CFLPはWatanabe et al.<sup>3)</sup>、Toyosawa et al.<sup>4)</sup>および横田<sup>5)</sup>が報告しているように $\beta$ -lactamaseに対してき

Table 3. Clinical effects of cefluprenam against obstetrical and gynecological infections

case no.	Age (y)	Body weight	Infectious disease (Underlying disease)	Cefluprenam				Isolated organism		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effect	Utility
				route	daily dose	duration (days)	total dose	before	after				
1	27	54.5	Puerperal endometritis	DI	1×2	5	10	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> decreased	good	decreased	(-)	Satisfactory
2	34	49.0	Puerperal endometritis	DI	1×2	7	12	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	poor	persisted	(-)	Unsatisfactory
3	40	68.0	Endometritis	DI	1×2	6	12	(-)	(-)	unevaluable	unknown	(-)	Unevaluable
4	32	38.5	Parametritis	DI	1×2	8	14	NT	<i>A. denitrificans</i> subsp <i>xylosoxydans</i>	good	unknown	(-)	Satisfactory
5	54	55.0	Pelvic peritonitis (Ovarian cancer)	DI	1×2	7	14	NF	<i>E. faecium</i> $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	poor	unknown	(-)	Unsatisfactory
6	68	57.0	Pelvic peritonitis	DI	1×2	6	12	CNS	<i>E. avium</i>	good	replaced	(-)	Satisfactory
7	57	51.5	Uterine adnexitis	DI	1×2	6	12	<i>S. epidermidis</i>	NF	good	eradicated	(-)	Satisfactory
8	42	54.0	Uterine adnexitis (Pyosalpinx S/O ovarian abscess)	DI	1×2	5	10	NF	NT	good	unknown	(-)	Satisfactory
9	36	46.0	Uterine adnexitis	DI	1×2	6	12	NF	NF-GNR	good	unknown	(-)	Satisfactory
10	37	57.0	Uterine adnexitis	DI	1×2	5	8	(-)	<i>E. faecium</i>	good	unknown	(-)	Satisfactory
11	22	50.0	Bartholin's abscess	DI	1×2	6	10	<i>P. bivia</i>	(-)	good	eradicated	(-)	Satisfactory
12	20	42.0	Bartholin's abscess	DI	1×2	4	8	<i>S. aureus</i>	(-)	good	eradicated	(-)	Satisfactory

NF: normal flora, NT : not tested

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, NF-GNR: glucose non-fermentative gram negative rods

Table 4. Laboratory findings before and after cefluprenam treatment

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Pt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	315	9.7	29.5	11,100	39.8	16	18	388	8	0.6
	A	348	10.4	32.2	5,500	46.7	19	13	331	9	0.7
2	B	238	8.0	24.2	7,700	33.7	11	8	258	6.4	0.7
	A	271	9.4	27.2	11,600	57.9	12	8	228	12.0	0.6
3	B	482	14.3	43.8	9,000	31.5	11	18	24	11	1.0
	A	490	14.4	44.5	7,300	32.0	17	19	32	13	1.1
4	B	401	10.6	32.6	4,700	19.9	21	13	122	6	0.5
	A	345	9.5	28.5	4,100	25.3	22	31	119	9	0.5
5	B	414	12.3	37.3	6,800	23.2	14	7	130	21.0	0.7
	A	346	10.2	30.5	6,000	30.1	16	6	117	11.4	0.71
6	B	374	11.7	33.8	14,500	25.0	14	6	143	13.0	0.64
	A	368	11.2	33.3	6,400	38.2	15	6	121	12.4	0.65
7	B	464	14.9	42.0	10,400	25.4	18	16	180	13.2	0.67
	A	440	14.1	39.9	3,700	25.2	13	13	161	13.5	0.47
8	B	387	12.7	36.0	10,700	19.3	16	14	94	9.9	0.63
	A	385	12.5	35.8	10,300	19.1	15	8	69	7.0	0.51
9	B	426	12.4	36.6	11,100	15.7	12	9	77	10.2	0.54
	A	411	11.7	35.6	4,300	14.4	14	9	80	10.1	0.53
10	B	382	11.6	33.4	16,900	44	10	6	219	13.8	0.5
	A	394	12.0	34.3	12,300	45.3	15	8	230	15.0	0.6
11	B	406	12.6	35.7	5,600	22.4	14	11	119	3.6	0.49
	A	466	14.6	40.7	5,700	24.1	33	38	113	11.0	0.53
12	B	429	13.9	40.4	5,900	28.7	21	19	104	12.2	0.53
	A	431	14.0	40.8	5,800	27.9	18	16	110	6.3	0.45

B: Before, A: After

わめて安定であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有する。特にグラム陽性菌でのMIC<sub>90</sub>の値は、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*は0.78 µg/mlでflomoxefとほぼ同様でcefpirome (CPR) より2倍抗菌力が優れ、また *Enterococcus faecalis*は12.5 µg/ml (MIC<sub>50</sub>は1.56 µg/mlおよび4.0 µg/ml) であるが、CPRやceftazidime (CAZ) より少なくとも4倍以上の抗菌力が認められセファロsporin剤でもっとも強い。グラム陰性菌でのMIC<sub>90</sub>の値は、ほとんどのEnterobacteriaceaeは0.78 µg/ml以下であり、強い抗菌力を有している。さらに、一般的に高いMICの *Pseudomonas aeruginosa*は25 µg/mlおよび16 µg/ml (MIC<sub>50</sub>は3.13 µg/mlおよび2.0 µg/ml)を示したが、CPRやCAZより2~4倍抗菌力が優れ、その他第三世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* spp. および *Citrobacter* spp.に対しても抗菌力が優れていた。

CFLP 1 g 静注後の血中濃度に関して、齋藤の報告<sup>6)</sup>によればCFLP 1 gを30分~1時間の点滴静注した際の血中濃度は、投与終了直後に最高値60~70 µg/mlを示し、血中消失半減期は約2時間であった(この中には我々の症例も含まれている)。また子宮、子宮付属器、骨盤死腔液への移行濃度は20~30 µg/ml(g)で、血漿中濃度に対する移行率は25~40%であった。我々の成績では、CFLP組織内最高濃度は17.2 µg/g~61.0 µg/gであるが、すべての性器組織で投与240分後6 µg/g以上、293分後2 µg/g以上であり、移行率は子宮動脈血清中濃度の平均60%以上で非常に良好であった。骨盤死腔液への移行も、投与後漸次増加し平均値の最高は4時間後の19.4 µg/mlで、以後漸減し投与12時間後11.1 µg/mlであり、齋藤の報告<sup>6)</sup>よりいくぶん低いが、いずれにしても産婦人科領域感染症には十分臨床効果が期待できる成績であった。

産婦人科領域感染症に対するCFLPの臨床効果は、我々の症例を含む松田の報告<sup>7)</sup>によれば、子宮付属器炎

92.6% (25/27)、子宮内感染96.2% (51/53)、骨盤内感染83.3% (25/30)、外生殖器感染90.9% (10/11)で、総計では91.1% (113/124)であった。我々の成績は、81.1%といくぶん低値であるが、ほぼ満足できる結果であった。細菌学的効果について松田<sup>7)</sup>は、グラム陽性菌81.4% (35/43)、グラム陰性菌92.9% (26/28)、嫌気性菌93.3% (14/15)で、総計では87.2% (75/86)であったと報告している。我々の検討では、起炎菌が6株と少数であり、また消失しなかったのが *E. coli*と *E. faecalis*の2株であり、CFLPがもっとも抗菌力を発揮できる菌株であるので、さらに症例を増やして検討すべきであろう。

安全性に関して、齋藤<sup>6)</sup>は副作用4.6% (54/1,170)、臨床検査値の異常変動10.5% (118/1,124)と報告している。幸い我々の症例には、1例も認められず、安全に投与できた。

以上より、産婦人科領域感染症に対して、CFLPは有用性が期待できる薬剤であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) E 1077 説明書: エーザイ株式会社
- 2) 日本化学療法学会副作用基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 3) Watanabe et al.: *In Vitro* Evaluation of E 1077, a New Cephalosporin with a Broad Antibacterial Spectrum, *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 589~597, 1992
- 4) Toyosawa et al.: *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activity of E 1077, a Novel Parenteral Cephalosporin, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 60~66, 1993
- 5) 横田 健: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, E 1077. p 11~38, 1994
- 6) 齋藤 玲: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, E 1077. p 39~56, 1994
- 7) 松田静治: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, E 1077. p 87~90, 1994
- 8) 齋藤 玲: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, E 1077. p 99~105, 1994

## Clinical study on cefluprenam in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi<sup>1)</sup>, Moriyuki Hattori<sup>1)</sup>, Masakatsu Sase<sup>1)</sup>, Masahiko Nakata<sup>1)</sup>,  
Kei Hirabayashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Tamura<sup>1)</sup>, Takashi Fujioka<sup>1)</sup>, Nobu Shima<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Katoh<sup>1)</sup>, Akio Narimatsu<sup>2)</sup>, Takehisa Itoh<sup>2)</sup>, Hitoshi Morioka<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamaguchi University  
1144 Kogushi, Ube City, Japan

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Tokuyama Central Hospital

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

We performed basic and clinical studies on cefluprenam (CFLP), a newly developed cephem antibiotics, in obstetric and gynecological fields and obtained the following results.

1) The levels of CFLP in the serum of the uterine artery and cubital vein were 54.4  $\mu\text{g/ml}$  and 57.0  $\mu\text{g/ml}$  in the maximum, respectively at 40 min., after the beginning of CFLP 1 g drip infusion for 30 min., and then declined gradually. The tissue concentrations of CFLP in genital organs ranged from 17.2  $\mu\text{g/ml}$  to 61.0  $\mu\text{g/ml}$  in the maximum after CFLP 1 g drip infusion, followed by a gradual decline, and remaining above 2  $\mu\text{g/ml}$  for about 5 hours. The concentration of CFLP transferred into retroperitoneal fluid was reached at the maximum level of 19.4  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours after CFLP 1 g drip infusion, then declined and remained at 11.1  $\mu\text{g/ml}$  for 12 hours.

2) In our clinical study, CFLP was administered to 11 patients with obstetrical and gynecological infection. The clinical results were good in 9 cases and poor in 2 cases, showing the total effective rate of 81.8%. No clinical adverse reactions were observed in any cases.

These results indicate that CFLP is effective for obstetrical and gynecological infection.