

産婦人科領域における cefluprenam の臨床的検討

長 南薫・宮川善二郎・清水 篤・野嶽 幸正

昭和大学藤が丘病院産婦人科*

国井 勝昭

国井産婦人科病院

新しい注射用セファロsporin系抗生物質 cefluprenam (CFLP) について、産婦人科領域で臨床的検討を行い、以下の結果を得た。子宮内膜炎 2 例、産褥子宮内感染 3 例、子宮旁結合織炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 2 例の計 9 例の産婦人科感染症に対し、原則として本剤 1 回 1.0 g、1 日 2 回 4～9 日間静脈内投与し治療を行った。臨床効果は著効 1 例、有効 6 例、無効 2、有効率 77.8%であった。細菌学的には 6 例中消失 3 例、菌交代 2 例、一部消失 1 例であった。また 6 例より *Escherichia coli* 5 株、*Enterococcus faecalis*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Bacteroides fragilis*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*、*Peptostreptococcus* sp.、各 1 株の 6 菌種計 10 株が分離され、*E. faecalis*、*E. coli* 各 1 株の 2 株が存続したが他は消失し、消失率 80%であった。副作用はなく、1 例に GPT の軽度上昇が認められたが、無処置で正常域値に復した。以上の成績から産婦人科領域における本剤の有用性が示唆された。

Key words: cefluprenam, 産婦人科領域感染症, 臨床効果

Cefluprenam (CFLP) は、エーザイ株式会社で開発された新しい半合成注射用セファロsporin系抗生物質である^{1,3)}。

本剤は、 β -ラクタメースに安定で結合親和性が小さく、広域の抗菌スペクトルを有し、殺菌作用を発揮する^{1,3)}。また、各種実験的感染治療実験においても優れた効果が認められている²⁾。

吸収、排泄については、血清蛋白結合率が低く、ほとんどが遊離体として存在し、組織移行が良好で、そのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄される^{3,4)}。

我々は本剤について産婦人科領域で、臨床効果、副作用を検討した。

1. 対象および方法

1992 年 4 月より 1993 年 3 月までの間に、昭和大学産婦人科および関連施設に来院した産婦人科的感染症 9 例を対象とした。その内訳は Table 1 に示すように、子宮内膜炎 2 例、産褥子宮内感染 3 例、子宮旁結合織炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 2 例である。投与方法は、原則として 1 回 1～2 g、1 日 2 回点滴静注または静注した。投与期間は 4～9 日間におよんだ。他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

臨床効果は、起炎菌の消長、自覚症状の変化、検査成績の変化などから総合的に判定し、3 日以内に菌の消失および症状、検査所見の著大な改善が得られた場合を著効とし、症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有

効、自他覚症状の改善、菌の消失が明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は、菌の消失したものは陰性化、菌量、菌種の減少は減少とし、菌種の変化は菌交代、変化のないものは不変とした。

3. 疾患別臨床効果 (Table 1)

子宮内膜炎は 2 例で、case no. 1 は妊娠第 10 週自然流産後に発症した症例で前投薬として Bacampicillin (BAPC) が投与されているが無効で、39℃の発熱、WBC 18,800、ESR 115 mm/h、CRP 7+等の症状があり、本剤 4 日間投与で改善し有効であった。no. 2 は妊娠第 17 週胎児死亡、流産後発熱の症例で前投薬はなく、本剤 5 日間投与で有効であった。産褥子宮内感染は 3 例 (no. 3, 4, 5) あり、no. 4 と no. 5 は分娩後 2～5 日に発症したもので、前投薬として no. 3 はアミノ配糖体、no. 4 は BAPC が投与されているが無効である。本剤 5～8 日間投与により、no. 4 は著効、no. 3, 5 は有効と判定された。no. 6 は子宮筋腫、膣脱で膣式子宮全摘、膣脱手術後約 10 日で発症した子宮旁結合織炎で膣断端部より多量の排膿があり、本剤を 9 日間使用したが改善がみられず、無効と判定された。no. 7 は化膿性付属器炎、子宮筋腫、骨盤腹膜炎で子宮全摘を行い、ドレーンを設置した症例で術後 cefpiramide (CPM) が投与されているが無効で膣断端部より排膿した子宮旁結合織炎で、本剤 7 日間投与したが改善されず無効と判定された。no. 8, 9 はバルトリン腺膿瘍で no. 8 は切開を併用し、no. 9 は自潰排膿しているが本剤 4～7 日間投与で治癒し有効であった。

Table 1. Clinical efficacy of cefluprenam in gynecological infections

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms (Before→After)	Examined material	Duration (g×times×days) (Total)(g)	Clinical findings						Advers reaction	Clinical effect	Bacteriological effect	Laboratory findings	
							Fever	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP	L. abd. pain	Tender-ness					
1	32	Endometritis	G. 10W Abortion	(-)→N. F. R.	Ut. cont.	1×2×4 (8)	B	39.0	18,800	115	7+	+	+	—	good	unknown	—
							A	36.5	6,700	98	8+	—	—				
2	33	Endometritis	G. 17W Foetal death	<i>A. calcoaceticus</i> , <i>E. coli</i> → <i>E. avium</i> , <i>S. epidermidis</i>	Ut. cont.	1×2×5 (9)	B	38.4	15,600	40	3+	+	+	—	good	replaced	—
							A	36.4	8,700	26	2+	—	—				
3	22	Puerperal intrauterine infection	Delivery	(-)→(-)	Ut. cont.	1×2×5 (9)	B	38.6	24,100	65	6+	+	+	—	good	unknown	—
							A	36.8	7,400	100	6+	—	—				
4	30	Puerperal intrauterine infection	Delivery	<i>E. coli</i> →(-)	Ut. cont.	1×2×3 1×1×2 (8)	B	38.7	9,300	55	3+	+	+	—	excellent	eradicated	—
							A	36.6	8,400	58	1+	—	—				
5	27	Puerperal intrauterine infection	Delivery	<i>P. asaccharolyticus</i> → <i>A. xylosoxydans</i> <i>P. prevotii</i> , <i>B. bivius</i>	Ut. cont.	1×2×8 (16)	B	38.3	18,100	45	—	+	+	—	good	replaced	—
							A	36.2	9,400	82	2+	—	—				
6	50	Parametritis	Hysteromyoma Hysterectomy	<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> sp. → <i>B. fragilis</i> <i>Porphyromonas</i> sp., <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i>	Pus	1×2×9 (18)	B	37.3	8,300	72	2+	+	+	—	poor	partially eradicated	—
							A	36.8	6,200	37	—	—	—				
7	40	Parametritis	Hysteromyoma Adnexitis Pelveoperitonitis Hysterectomy	(-)→(-)	Pus	2×1×7 (14)	B	37.7	9,600	62	3+	+	+	—	poor	unknown	GPT _{29→49→15}
							A	36.4	11,100	46	1+	+	+				
8	43	Bartholin gland abscess	—	<i>E. coli</i> →(-) <i>B. fragilis</i>	Pus	1×2×4 (8)	B	37.6	8,200	21	1+			—	good	eradicated	—
							A	36.7	4,200	21	1+						
9	39	Bartholin gland abscess	—	<i>E. coli</i> →(-)	Pus	1×2×7 (14)	B	37.6	8,700	64	7.0			—	good	eradicated	—
							A	36.6	6,800	20	0.5						

B: before, A: after

NFR: non-fermentative rod

G: gravida

Ut. cont.: uterus content

以上を総計すると、9例中著効1例、有効6例、無効2例の結果であった。

4. 細菌学的効果 (Table 1)

治療前、細菌が検出されて細菌学的効果が判定できたのは6例で、子宮内膜炎2例は菌交代1例、不明1例、産褥子宮内感染3例は、消失1例、菌交代1例、不明1例、子宮旁結合織炎2例は部分消失1例、不明1例、バルトリン腺膿瘍2例は2例とも消失で、総括すると、9例中消失3例、菌交代2例、部分消失1例、不明3例であった。また6例より *Escherichia coli* 5株、*Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp. 各1株の6菌種計10株が分離され、*E. faecalis*, *E. coli* 各1株の2株が存続したが他は消失し、消失率80%であった。

5. 副作用

本剤使用による副作用はまったくなかった。臨床検査値は、no. 7子宮旁結合織炎の1例でGPTの軽度上昇(29→49→15)があり、投与終了後無処置で正常域値に復した (Table 2)。

6. 総括

以上の臨床成績を総括すると、CFLPは産婦人科領域の感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用は少なかった。

7. 考察

CFLPはエーザイ株式会社で開発された注射用セファロsporin系抗生物質で、広域の抗菌スペクトルを有し、強力な抗菌活性を示す。

特に *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は flomoxef とほぼ同様であり、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては ceftazidime の約2倍の抗菌力を示し、*E. faecalis* に対してはセファロsporin剤でもっとも強く、piperacillin と同等の抗菌活性を示すなどの抗菌活性上の特徴を持っている¹⁾。さらに、体内動態や感染動物実験成績も良好であり²⁻⁴⁾、これらの特徴から臨床的有用性が期待される。今回、我々は産婦人科における性器感染症を対象として本剤の臨床的検討を行い、臨床効果、細菌学的効果、副作用等を検討した。

近年の産婦人科的感染症からは、グラム陰性桿菌をはじめとし、グラム陽性菌、嫌気性菌等が多種類検出されており、しかも複数菌であることが多い。本剤はこれらの菌種の多くに対して良好な抗菌活性を示し、特に本領

Table 2. Laboratory findings before and after cefluprenam treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	469	12.7	41.3	18,800	17.3	13	4	131	17	1.4
	A	411	11.4	39.6	6,700	14.4	19	13	132	9	1.2
2	B	412	12.6	38.6	15,600	22.9					
	A	388	11.5	36.9	8,700	17.3	40	21	154	11	0.9
3	B	373	9.9	31.8	24,100	13.7	14	5	327	7	1.0
	A	349	9.2	29.8	7,400	24.1	14	7	343	11	0.9
4	B	361	9.5	31.4	9,300	25.3					
	A	382	10.1	33.8	8,400	28.7	14	3	212	14	1.1
5	B	564	16.8	51.8	18,100	14.7	21	13	412	12	0.6
	A	425	13.0	38.9	9,400	20.7	18	18	273	11	1.0
6	B	318	9.2	28.3	8,300	44.6	15	11	129	14	0.9
	A	360	10.2	33.1	6,200	29.1	18	16	113	14	0.8
7	B	436	12.3	39.6	9,600	43.3	41	29	87	9	0.8
	A	451	12.6	40.7	11,100	41.5	55	49	96	9	0.7
8	B	381	10.9	36.9	8,200	32.3	16	9	131	12	0.7
	A	367	10.9	35.1	4,200	27.0	16	10	120	14	0.7
9	B	450	13.5	41.9	10,700	25.4	12	11	144	8.5	0.4
	A	463	13.9	43.4	6,800	33.2	14	10	127	10.2	0.7

B: Before, A: After

域で検出頻度の高い, *S. aureus*, coagulase negative Staphylococci (CNS), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus* spp. *E. faecalis* 等に対して良好な感受性を示すことから, 本剤の細菌学的効果は期待できるものと考えられる。

また, 子宮各部位や骨盤死腔液への移行については, 良好な移行が認められ, 多くの感受性菌の MIC 値をカバーする値が得られたことから, 感染局所における抗菌活性は期待できることを示している⁴⁾。

臨床成績については, 産婦人科的感染症に対し, 1回 1.0 g 1日 2回投与で, 疾患別臨床効果は 9例中 7例が有効以上であり, 疾患別細菌学的効果は 6例中 5例で起炎菌が消失した。新薬シンポジウムにおける集計成績では 91.1%の有効率, 87.2%の細菌学的効果が得られているが, 我々の成績はこれと同傾向であり, 基礎的成績と

も一致するものといえることができる。副作用としては, 軽度の GPT 上昇例を経験した。シンポジウムにおける集計では 4.6%に副作用が認められ, 検査値異常変動は 10.5%に認められたが, これは, 他の同系薬剤と同程度と考えられ, 同様の注意を要するものとする。

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) E 1077 説明書: エーザイ株式会社
- 4) 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

Clinical studies on cefluprenam in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Zenjiro Miyakawa, Atsushi Shimizu, Yukimasa Notake

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital

1-30, Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama, 227 Japan

Katsuaki Kunii

Kunii Hospital

The newly developed cephalosporin antibiotic, cefluprenam (CFLP), was evaluated for its clinical efficacy and bacteriological effect in obstetric and gynecological infections, and following results were obtained. CFLP was given to 9 cases of obstetric and gynecological infections at a daily dose of 2.0 g for 4–9 days. The clinical efficacy was 77.8 % (7/9), and eradication rate against isolated organisms was 80 % (8/10). No side effects and slightly elevation of GPT were found in one case. From these findings, CFLP is considered to be a useful antibiotic against obstetric and gynecological infections.