

産婦人科領域における cefluprenam の臨床的検討

小橋 勇二・工藤 尚文

岡山大学医学部産科婦人科学教室*

平井 武

岡山協立病院産婦人科

坂口 幸吉

水島協同病院産婦人科

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質 cefluprenam (CFLP) について産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。産婦人科感染症 18 例に対し総量 1~18 g の CFLP を使用した結果、著効 1 例、有効 12 例、無効 2 例、判定不能 3 例の成績を得た。また、投与前後で分離菌の消長を追跡し得た 5 例での細菌学的効果は消失 2 例、菌交代 3 例であった。副作用は 18 例中 2 例に発疹が発現した。臨床検査値異常は 1 例に肝機能検査異常が認められたが、輸血の影響も考えられた。

Key words: cefluprenam, 産婦人科感染症, 臨床効果

産婦人科領域では *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性菌や *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 等のグラム陰性菌および *Prevotella bivia*, *Bacteroides* 属等の嫌気性菌が注目すべき菌種である¹⁾。

今回、我々はエーザイ株式会社で開発されたグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する新しいセフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) について、産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を加える機会を得たので報告する。

1992 年 7 月から 1993 年 1 月まで岡山大学医学部付属病院とその関連施設の産婦人科に入院し、同意の得られた感染症患者 18 例を対象とした。症例の内訳は子宮内膜炎 5 例、子宮留膿腫 2 例、子宮付属器炎 5 例、子宮付属器炎疑い 1 例、骨盤腹膜炎 3 例、骨盤死腔炎 1 例およびリンパ嚢胞感染症 1 例であった。

CFLP の投与方法は原則として 1 回 1 g を 1 日 2 回、4~9 日間点滴静注した。総投与量は最大 18 g であった。

臨床効果の判定は、発熱、自発痛、圧痛、局所発赤、腫脹などの臨床症状および CRP、白血球数、ESR などの炎症反応の推移で判定した。

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

有効：3 日以内に改善の傾向を示し治癒に至った場合

無効：3 日経過しても改善の傾向がみられないか悪化した場合

ただし手術、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。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長により、消失、減少または一部消失、菌交代、不変、不明の 5 段階とした。細菌学的検査のための検体は、子宮内感染については子宮内分泌物、子宮付属器炎および骨盤腹膜炎については可能な限りダグラス窩穿刺液としたが、不可能な場合は上行感染であることから子宮内分泌物でも可とした。また、臨床検査値については、CFLP 投与前後で血液一般、肝機能、腎機能、尿検査を実施し異常変動の有無および本剤との関連性を判定した。

CFLP の臨床成績一覧表を Table 1 に示した。症例 No. 12, 13 および 18 は、投与日数不足のため臨床効果判定から除外した。子宮内膜炎 5 例は有効、子宮留膿腫 2 例中有効 1 例、無効 1 例、子宮付属器炎 4 例は有効、骨盤腹膜炎 3 例中著効 1 例、有効 2 例、骨盤死腔炎の 1 例は無効であった。以上 15 例中著効 1 例、有効 12 例、無効 2 例で 86.7% の高い有効率が得られた (Table 2)。細菌学的検査は、実施した 17 例中 15 例が子宮内腔より採取した子宮内分泌物、1 例はダグラス窩穿刺液、1 例は膿であった。細菌学的効果は投与前の起炎菌判明例 5 例について検討した。5 例中消失 2 例、菌交代 3 例であり、菌種でみると *Staphylococcus* sp. 1 株、*S. agalactiae* 2 株、*Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans* 1 株および *E. coli* 1 株の 5 株が消失した。安全性については全 18 例で検討した (Tables 1, 3)。随伴症状は 2 例に出現し、症例 12 では 2 日間の投与で前腕・頸部・前胸部

Table 1. Clinical summary of 18 cases of treated with cefluprenam

Case	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Dosage g × times × days	Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
					before	after			
1	23	Endometritis	—	1 × 2 × 7	<i>A. xyloxydans</i>	<i>E. avium</i>	replaced	good	—
2	41	Endometritis	—	1 × 2 × 5	<i>Staphylococcus</i> sp.	(—)	eradicated	good	—
3	32	Endometritis	—	1 × 2 × 7	(—)	<i>A. xyloxydans</i>	unkown	good	—
4	24	Endometritis	—	1 × 2 × 8	NF	(—)	unkown	good	—
5	30	Endometritis	—	1 × 2 × 7	NF	NT	unkown	good	—
6	52	Pyometra	—	1 × 2 × 4	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. pyogenes</i> <i>E. avium</i>	replaced	poor	—
7	78	Pyometra	Cerebral infarction	1 × 2 × 5	<i>E. coli</i>	<i>E. avium</i>	replaced	good	—
8	27	Uterine adnexitis	—	1 × 2 × 7	(—)	NT	unkown	good	—
9	26	Uterine adnexitis	—	1 × 2 × 7	(—)	(—)	unkown	good	—
10	25	Uterine adnexitis	—	1 × 2 × 7	NF	NF-GNR	unkown	good	—
11	29	Uterine adnexitis	—	1 × 2 × 7	(—)	(—)	unkown	good	—
12	33	Uterine adnexitis	—	1 × 2 × 2	(—)	(—)	unkown	unevaluable	Eruption
13	25	Suspicious of uterine adnexitis	—	1 × 1 × 1	NF	NT	unkown	unevaluable	Unevaluable
14	23	Pelvic peritonitis	—	1 × 2 × 8	<i>S. agalactiae</i>	(—)	eradicated	excellent	—
15	23	Pelvic peritonitis	Unclassified collagen tissue disease	1 × 2 × 5	(—)	NT	unkown	good	—
16	28	Pelvic peritonitis	—	1 × 2 × 9	NF	(—)	unkown	good	—
17	61	Pelvic cellulitis	DM Posttransfusion liverfunction failure	1 × 2 × 5	NT	NT	unkown	poor	GPT·ALP· γ -GTP·LAP ↑
18	51	Infectious lymphocyst	Carcinoma of uterine cervix	1 × 1 × 1	<i>S. saprophyticus</i>	NT	unkown	unevaluable	Eruption

NF-GNR: glucose non-fermenting gram negative rods NT: not tested DM: diabetes mellitus NF: normal flora

Table 2. Clinical efficacy of cefluprenam

Disease	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Endometritis	5		5		5/5
Pyometra	2		1	1	1/2
Adnexitis	4		4		4/4
Pelvic peritonitis	3	1	2		3/3
Pelvic cellulitis	1			1	0/1
Total	15	1	12	2	13/15 (86.7%)

に癢痒を伴う発疹が出現し本剤の投与を中止した。中止後2日目に無処置で発疹は消失した。症例18では点滴終了直後より全身性の皮疹が出現し本剤投与を中止した。

強力ミノファージェンC[®] 1A, ソルコーテフ[®] 100 mgを静注し2~3時間後に消失した。臨床検査値の異常変動は1例に認められた。異常変動が認められた症例17はS-GPT・ALP・ γ -GTP・LAPの上昇がみられたが輸血の既往もあり本剤との関連性は断定できず「関連あるかも知れない」と判定した。

産婦人科領域感染症の起炎菌は好気性グラム陰性桿菌が主体であり、これらの感染症に対しては抗菌スペクトルや毒性等からペニシリン系、セファロスポリン系、ニューキノロン系抗菌剤が広く用いられている。今回使用したCFLPはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く抗菌活性を有するセファロスポリン系抗生物質で、

Table 3. 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	458	12.1	37.2	9,800	38.7	17	16	298	11.1	0.6
	A	446	11.9	36.0	7,100	29.5	18	18	250	7.7	0.6
2	B	414	12.9	38.0	12,200	38.0	10	8	6.1*	12.2	—
	A	423	13.2	39.2	4,100	39.2	15	14	8.1*	13.0	0.7
3	B	318	11.0	33.1	10,000	41.6	22	17	168	9.5	0.4
	A	316	11.1	32.9	6,100	63.7	13	15	129	12.2	0.6
4	B	458	12.5	38.8	15,100	31.1	22	22	349	9.9	0.6
	A	461	12.8	38.5	8,300	36.6	17	15	282	10.5	0.7
5	B	325	10.8	31.4	11,500	28.1	17	7	194	11.6	0.6
	A	376	12.5	35.6	11,600	51.4	13	8	160	10.0	0.7
6	B	417	11.6	35.9	7,600	32.8	20	7	10.6*	—	—
	A	406	11.4	34.9	9,700	32.1	18	6	10.2*	11.3	0.7
7	B	326	9.6	30.4	5,800	18.9	14	11	13.9*	20.3	1.3
	A	302	8.9	27.6	6,000	17.8	12	8	11.4*	6.5	1.1
8	B	448	12.9	39.1	11,600	20.0	24	17	154	9.6	0.6
	A	437	12.6	37.3	7,500	26.6	32	27	135	4.5	0.5
9	B	433	13.4	39.8	15,700	18.8	18	8	94	14.9	0.6
	A	449	14.1	42.0	8,000	23.8	18	14	101	12.5	0.8
10	B	318	9.6	29.6	4,900	18.9	19	8	96	16.1	0.6
	A	376	11.9	35.0	4,900	23.4	20	8	99	11.7	0.7
11	B	362	12.2	35.6	11,900	20.8	17	12	97	12.6	0.7
	A	392	13.2	38.5	4,600	21.6	14	8	98	10.0	0.7
12	B	408	12.3	36.9	8,500	20.0	12	6	5.5*	8.8	0.7
	A	403	12.2	36.4	4,000	23.4	8	3	6.1*	11.9	0.7
13	B	423	13.0	38.7	6,700	19.3	15	7	103	12.3	0.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	B	492	13.9	42.5	10,800	22.8	19	14	89	8.2	0.6
	A	442	13.1	38.1	6,200	21.4	19	11	88	8.5	0.7
15	B	389	12.3	36.0	13,200	20.6	—	—	—	—	—
	A	381	12.0	34.7	8,300	30.7	14	10	55	12.7	0.5
16	B	412	12.7	38.2	11,700	16.7	15	11	86	9.1	0.7
	A	384	11.9	35.7	5,700	14.3	13	13	84	8.3	0.6
17	B	324	10.0	29.4	11,100	26.3	18	15	117	18.1	0.9
	A	268	8.5	24.8	9,300	38.2	24	51	564	9.2	0.5
18	B	338	10.3	31.1	15,900	39.1	34	37	274	10.6	0.8
	A	272	8.6	25.0	22,700	42.8	15	15	184	7.9	0.7

B: Before, A: After

*KA-U

MIC₉₀ でみると methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* には 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *S. agalactiae* 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *E. faecalis* 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *E. coli* 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *K. pneumoniae* 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ など他のセファロsporin系抗生物質に比較し強い抗菌力を示す^{2,3)}。また各種細菌産生の β -lactamase に安定で、かつ結合親和性がきわめて小さい。さらに血清蛋白結合率は 11.8% と低値であり、0~24 時間の尿中回収率は 90.5% と高く、ほとんどが遊離体として存在し優れた生体内活性が期待できると言われている⁴⁾。性器組織および骨盤死腔液中への移行性も良好であり⁴⁾、産婦人科領域の感染症に対し有用性が期

待できる。

我々は今回 18 例の症例で検討したが著効 1 例、有効 12 例、無効 2 例、判定不能 3 例で有効率 86.7% と満足できる成績が得られた。細菌学的効果は 2 例消失、3 例菌交代で投与前起炎菌はすべて除菌され本剤の抗菌スペクトルおよび抗菌力を反映していた。副作用は 2 例、臨床検査値の異常変動は 1 例に認められたが、重篤なものはない。

以上の検討成績より、CFLP は産婦人科領域感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 玉舎輝彦, 伊藤邦彦, 渡辺邦友: 産婦人科領域感染症 (岡田弘二, 松田静治編)。P 20, 医療ジャーナル社, 大阪, 1988
- 2) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Gotoh S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37: 60~66, 1993
- 3) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36: 589~597, 1992
- 4) 熊澤浄一, 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

Cefluprenam in obstetrics and gynecology

Yuji Kobashi, Takafumi Kudo

Department of obstetrics and gynecology, Okayama University Medical school
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Takeshi Hirai

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Kyoritsu Hospital

Koukichi Sakaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Mizushima Kyodo Hospital

Clinical efficacy of cefluprenam (CFLP), a new cephem antibiotic, was studied in 18 patients with gynecological infections. Eighteen cases consisting of 5 endometritis, 2 pyometra, 5 uterine adnexitis, 1 suspicious of uterine adnexitis, 3 pelvic peritonitis, 1 pelvic cellulitis and 1 infectious lymphocyst were administered 2 g CFLP daily by intravenous drip infusion. The clinical effects of CFLP were excellent in 1, good in 12, poor in 2 and unevaluable in 3 cases. Overall efficacy rate was 86.7%. Adverse drug reactions were observed in 2 cases. Abnormal laboratory findings were recognized in 1 case.