

産婦人科領域における cefluprenam の臨床的検討

吉永 光裕・永田 行博

鹿児島大学医学部産科婦人科*

何澤 智恒

鹿児島県立鹿屋病院産婦人科

木場 正博

国立都城病院産婦人科

上田 哲平

鹿児島県立大島病院産婦人科

新しい注射用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行った。産婦人科領域感染症患者 11 例に CFLP を使用し以下の成績を得た。

- 1) 臨床効果は、11 例中 5 例著効、5 例有効および 1 例除外で 10 例すべて有効以上であった。
- 2) 細菌学的効果は、10 例中 8 例より菌が分離され 7 例消失、1 例減少であった。
- 3) 安全性については、1 例に下痢が発現したが、処置にて本剤の投与は継続可能であった。臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績より、本剤は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。

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

我々は、エーザイ株式会社で開発された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使用する機会を得たのでその成績について報告する。

対象は 1992 年 7 月から 1993 年 2 月までの間に鹿児島大学医学部附属病院産科婦人科および関連病院の産婦人科に入院し、同意の得られた感染症患者 11 例であった。症例の内訳は子宮内膜炎 5 例、卵管留膿腫 1 例、骨盤腹膜炎 2 例、ダグラス窩膿瘍 1 例および骨盤死腔炎 2 例であった。ただし骨盤死腔炎の 1 例はヒト免疫グロブリン製剤併用のため解析からは除外とした。

CFLP の投与方法は 1 回 1g を 1 日 2～3 回、5～15 日間点滴静注した。総投与量は 10～30g であった。

臨床効果の判定は、発熱、自発痛、圧痛などの自他覚症状および CRP、白血球数、ESR などの炎症所見の推移で判定した。

著効：主要自他覚症状および炎症所見が 3 日以内に改善し治癒に至った場合

有効：主要自他覚症状および炎症所見が 3 日以内に改善の傾向を示し治癒に至った場合

無効：主要自他覚症状および炎症所見が 3 日を経過し

ても改善の傾向が認め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。

臨床検査値については、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 の臨床成績一覧を Table 1 に示した。症例 11 は、ヒト免疫グロブリン製剤併用のため除外し、臨床効果および細菌学的効果は、10 例で解析した。臨床効果は、子宮内膜炎 5 例中著効 4 例、有効 1 例、卵管留膿腫 1 例は有効、骨盤腹膜炎は 1 例著効、1 例有効、ダグラス窩膿瘍 1 例は有効、骨盤死腔炎 1 例は有効であった。10 例中著効 5 例、有効 5 例で全例有効以上の有効率 100% の成績が得られた。細菌学的効果は、10 例中 8 例より CFLP 投与前に菌が分離同定され 8 例中 7 例で菌は除菌された。1 例は減少であった。投与前分離菌は、*Staphylococcus* sp. 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Enterococcus faecalis* 3 株、*Streptococcus agalactiae* 1 株、*Corynebacterium* sp. 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Burkholderia cepacia* 2 株、*Bacteroides fragilis* 1 株お

Table 1. Clinical summary of ten patients with cefluprenam treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Treatment (g×times×days)	Isolates (MIC: µg/ml)		Bacteriological response	Clinical response	Remarks
					before	after			
1	76	Endometritis	Carcinoma of uterine cervix (IIIa)	1×2×9	<i>B. cepacia</i> (6.25)	(-)	eradicated	excellent	-
2	30	Endometritis	Molar Pregnancy	1×2×6	<i>K. oxytoca</i> (0.05) <i>E. faecalis</i> (6.25)	(-)	eradicated	excellent	-
3	28	Endometritis	-	1×2×7	<i>B. cepacia</i> (100)	(-)	eradicated	good	Diarrhea
4	42	Endometritis	-	1×2×14	<i>S. epidermidis</i> (0.2) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78) <i>Staphylococcus</i> sp. (0.39)	(-)	eradicated	excellent	-
5	33	Endometritis	-	1×3×5	(-)	(-)	unknown	excellent	-
6	31	Pyosalpinx	-	1×2×5	<i>S. agalactiae</i>	(-)	eradicated	good	-
7	24	Pelvic Peritonitis	Ectopic Pregnancy	1×3×3 1×2×3	<i>E. faecalis</i> (3.13) <i>P. acnes</i> (0.1)	(-)	eradicated	excellent	-
8	17	Pelvic Peritonitis	Recurrent carcinoma of ovary	1×2×15	(-)	NT	unknown	good	-
9	44	Douglas abscess	-	1×2×9	<i>E. faecalis</i> (6.25)	<i>E. coli</i> (≤0.025) <i>E. faecalis</i> (6.25)	decreased	good	-
10	69	Pelvic cellulitis	Panhysterectomy	1×2×10	<i>B. fragilis</i> (>100)	NF	eradicated	good	-
11	76	Pelvic cellulitis	Carcinoma of uterine cervix (IIIa)	1×2×14	<i>E. avium</i> (100) α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (>100)	<i>E. avium</i> (100)	partial eradicated	good	-

NT: not tested, NF: normal flora

よび *Propionibacterium acnes* 1 株の計 12 株であった。12 株中 *E. faecalis* 1 株の減少を除きすべて消失した。グラム陽性菌 6 株に対する CFLP の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は、0.2~6.25 であり、特に *E. faecalis* には、3.13, 6.25, 6.25 で、セフェム剤の中では感受性は高かった。グラム陰性菌に対しては、*K. oxytoca* 0.05, *B. cepacia* 6.25, 100, 嫌気性菌では、*P. acnes* 0.1 および *B. fragilis* >100 であった。安全性については、全 11 例で検討した (Tables 1, 2)。随伴症状は 1 例に投与開始後 2 日目に下痢が出現したが、塩酸ロペラミド 2 T×3 日で消失し、その間本剤の投与は継続された。消失後も 3 日間本剤を投与したが、以後下痢の出現は認められなかった。投与中の随伴症状のため、関連あるかも知れないと判定した。臨床検査値の異常変動は、まったく認められなかった。

我々が今回検討した 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ェム系抗生物質であり、MIC₉₀ でみると *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. agalactiae* 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Escherichia coli* 0.025 $\mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus* spp. 1.56 $\mu\text{g/ml}$ など従来の第

三世セフェム剤に比し同等あるいはそれ以上の抗菌力を示す^{1,2)}。さらに各種細菌産生の β -lactamase に安定で、かつ結合親和性がきわめて小さい。また、血清蛋白結合率は 11.8% と低値であり、尿中に 90% 以上が遊離体として回収される。すなわち、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³⁾。抗生物質の組織移行は、感染部位の異なる種々感染症への適応、投与量、投与方法を決定するのに重要なファクターであり治療の指針となる。本剤の多施設共同研究で得られた組織移行濃度は、骨盤死腔液で 1 g 投与の 12 時間後でも 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上、子宮体部で 65~1 $\mu\text{g/g}$, 付属器で 35~4 $\mu\text{g/g}$ の値を示し、産婦人科領域で注目すべき *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌, *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属などのグラム陰性桿菌の MIC₉₀ 値を十分に上回ることから、治療効果は十分期待できると考えられた³⁾。

臨床成績は、投与対象が中等症および重症の感染症患者であったが、本剤の強い抗菌力と良好な組織移行を反映し、全例有効以上であったこと、また副作用として下痢が 1 例に出現したものの安全性には特に問題となる点

Table 2. Laboratory findings before and after cefluprenam treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	331	9.4	29.4	11,100	22.7	55	24	3.9*	14.8	1.4
	A	358	10.4	31.4	9,500	33.9	27	13	7.3*	9.0	1.2
2	B	320	9.7	29.8	8,600	27.4	18	16		8.1	0.3
	A	379	11.5	36.1	6,900	38.2	33	25		9.3	0.4
3	B	354	10.4	33.5	5,200	17.9	13	6	103	8.4	0.4
	A	367	11.0	34.8	5,400	28.5	11	9	114	10.8	0.5
4	B	431	12.4	37.9	14,000	28.5	13	10	169	9.3	0.4
	A	401	11.4	35.3	5,400	30.4	19	44	150	10.3	0.6
5	B	404	11.9	34.9	10,600	16.9	20	14	120	6.8	0.3
	A	340	10.2	29.4	5,400	17.3	35	28	101	8.5	0.4
6	B	440	11.5	35	15,200	37.2	11	8	108	8.9	0.4
	A	445	11.8	36	5,800	46.2	13	15	85	11.6	0.7
7	B	340	10.0	31.1	13,700	23.6	15	10		8.6	0.4
	A	374	10.7	34.3	6,400	29.6	23	24		4.3	0.4
8	B	365	10.3	32.1	7,900	33.6	15	4	13*	12.0	0.5
	A	300	8.8	28.0	6,800	34.0	15	16	29.8*	21.4	1.1
9	B	286	8.3	27.6	5,600	53.9	19	15	12.3*	16.2	0.5
	A	393	11.6	36.8	5,700	45.0	12	5	7.2*	8.1	0.7
10	B	283	9.6	29.1	8,400	15.6	14	13	4.3*	8.9	0.6
	A	268	9.2	27.9	8,900		12	9	5.2*	17.1	0.7
11	B	253	8.1	24.1	12,600		21	7	3.8*	17.7	2.3
	A	288	9.3	26.8	6,000		60	32	4.7*	8.1	1.0

B: Before, A: After, *: KA unit

がなかったことから、本剤は産婦人科領域の感染症に対し有効な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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*: Jan. 60~66. 1992
- 2) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. 589~597, 1992
- 3) 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

Mitsuhiro Yoshinaga, Yukihiro Nagata

Department of obstetrics and gynecology, Faculty of Medicine Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Tomotsune Kazawa

Department of obstetrics and gynecology, Prefectural Kanoya Hospital

Masahiro Koba

Department of obstetrics and gynecology, Miyakonojo National Hospital

Teppey Ueda

Department of obstetrics and gynecology, Prefectural Ohshima Hospital

Cefluprenam (CFLP), a new injectable cephalosporin, was investigated in 11 patients with obstetric and gynecological infection by d.i.v. at a dose of 1g, b.i.d. or t.i.d. for 5-15 days. Eleven patients consisted of endometritis in 5 cases, pyosalpinx in 1, pelvic peritonitis in 2, douglas abscess in 1 and pelvic cellulitis in 2. The clinical effects of CFLP were excellent in 5 cases, good in 5 and dropped out in 1. The overall efficacy rate was 100%. Bacteriological effects showed eradication in 7 cases, decreased in 1, unknown in 2. Adverse drug reaction recognized in 1 case and no abnormal laboratory findings was observed.