

【原著・臨床】

人工妊娠中絶術後の感染予防のための化学療法

藤原 葉一郎・中田 好則

京都第一赤十字病院産婦人科*

(平成13年4月5日受付・平成13年5月14日受理)

京都第一赤十字病院産婦人科にて1999年1月から2000年12月の間に人工妊娠中絶術を施行した156例につき、セフェム系抗菌薬 (cefotiam hexetil (CTM-HE) 600 mg/日 8例, cefoteram pivoxil (CFTM-PI) 600 mg/日 93例, cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 300 mg/日 8例) を4日ないし5日間投与した群 (109例) と、フルオロキノロン系抗菌薬 (tosufloxacin (TFLX) 450 mg/日) を4日ないし5日間投与した群 (47例) とに分け、術後感染症の発症の有無を比較検討した。セフェム投与群で8名 (7.3%)、フルオロキノロン投与群で2名 (4.3%) の合計10名 (6.4%) に子宮付属器の感染症発症を認め、抗菌薬の追加、再搔爬を必要とした。また156例中、子宮頸管部の *Chlamydia trachomatis* の検索が28例に施行され、5例 (17.8%) が陽性であり、これら5例はすべて術後の感染症を発症した10例に含まれた。さらに156例中、既婚者は85名、未婚者は71名であり、既婚者の11名、未婚者の17名に子宮頸管部の *C. trachomatis* の検索がなされ、陽性者はそれぞれ0例、5例 (29.4%) であった。これらから人工妊娠中絶術後の感染予防目的で投与する抗菌薬はセフェム系のものよりもフルオロキノロン系のものが望ましく、さらに未婚若年婦人におけるクラミジア感染症の蔓延が示唆されたことから、これら婦人において人工妊娠中絶術時にクラミジア感染症の検索を施行し適切な治療を施すことは、将来上行感染から引き続いて発症するとされている骨盤内感染症や不妊症の予防に重要であると考えられた。

Key words: セフェム系抗菌薬, フルオロキノロン系抗菌薬, 人工妊娠中絶術, クラミジア感染症

産婦人科領域において施行される小手術のひとつである人工妊娠中絶術は、術後に子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎などの感染症を発症する場合があるが、その成立には外陰、膣、子宮頸管部の常在菌の上行感染が強く関与している¹⁾。一般に手術は外来診察室で施行されることが多いために、術操作の際の外陰、膣内の消毒、殺菌がどうしても不十分になりがちであることから、術後感染予防のための抗菌薬投与は不可欠である。このため当院では術施行後、抗菌薬を原則として4日ないし5日間投与しているが、これら薬剤の術後感染症の予防効果につき検討した。

さらに子宮頸管部における感染微生物のひとつに *Chlamydia trachomatis* があげられる。近年、女性における無症候性のクラミジア感染症が増加²⁾しており、その初期感染部位は子宮頸管であり、非妊婦においては子宮頸管炎から引き続いて上行感染することによって生じる骨盤内感染症 Pelvic Inflammatory Disease (PID) やその結果としての卵管性不妊症³⁾が、妊婦においては子宮頸管炎に起因する新生児の垂直感染⁴⁾が問題とされている。幸い妊婦における垂直感染については、最近の諸機関による啓蒙のおかげで、妊娠初期の子宮頸管部クラミジアスクリーニング検査が浸透しつつあり、適切な薬剤投与によって、本人の治療と新生児への垂直感染は予防されつつある⁵⁾。しかし一方で非妊婦の場合は、無症候性であることから婦人科を受診する機会がなく治療が

遅れ、結果としてPIDや不妊症を主訴として受診し、はじめてクラミジア感染症が認識されることが少なくない。このため、人工妊娠中絶術は、婦人のクラミジア感染症の検索および治療のよい機会であると考えられ、術施行後に投与する抗菌薬の術後感染症の予防効果の検討に加えて、中絶術施行時におけるクラミジア感染症の診断、治療について検討した。

I. 対象と方法

当院において1999年1月から2000年12月の間に、母体保護法第14条第1項にもとづいて人工妊娠中絶術を施行した妊娠5週から19週の156例 (平均年齢27.4歳) につき、後方視的に術後の投与薬剤を検索した。術前日、全症例に子宮頸管拡張の目的でラミナリア[®]を挿入し、抗菌薬の投与を開始した。また当院では原則として妊娠12週未満の場合は外来管理、妊娠12週以上の場合は入院管理としている。これら156例を、セフェム系抗菌薬 (cefotiam hexetil (CTM-HE) 600 mg/日 8例, cefoteram pivoxil (CFTM-PI) 600 mg/日 93例, cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 300 mg/日 8例) を4日ないし5日間投与した群 (109例, 平均年齢27.3歳) と、フルオロキノロン系抗菌薬 (tosufloxacin (TFLX) 450 mg/日) を4日ないし5日間投与した群 (47例, 平均年齢27.5歳) とに分け、術後の子宮を中心とした感染症発症の有無を比較検討した。また併用薬として、

*京都府京都市東山区本町15-749

術後に子宮収縮剤マレイン酸メチルエルゴメトリン 0.75 mg/日、抗炎症剤プロナーゼ 54,000 単位/日、抗潰瘍剤グルタミン 1,485 mg/日を同日間投与した。

なお感染症発症の判定は、産婦人科感染症薬効判定委員会による効果判定法⁶⁾を参考にしうえて、原則として術翌日と術1週間後の時点での発熱、下腹部痛、内診による圧痛の有無、場合により血液検査による白血球数、CRP 値から判定した。

クラミジア感染症の検索については、子宮頸管部の *C. trachomatis* を核酸増幅法 polymerase chain reaction (PCR) 法により検索し、腔分泌物などの細菌学的検査については、検体を検体保存輸送用シードスワブ 2 号「栄研」[®]に採取後、当院検査室で実施した。

II. 成 績

人工妊娠中絶術施行翌日と1週間後の診察の間に、何らかの異常を訴えた、もしくは異常と判断された者は、156 例中 31 名 (19.9%) で、セフェム系抗菌薬投与群 109 例中 21 名 (19.3%)、フルオロキノロン系抗菌薬投与群 47 例中 10 名 (21.3%) であった。これら 31 例では、内診および超音波断層撮影装置にて子宮収縮不全を認め、胎盤遺残などの診断で再掻爬を必要としたものも含めて子宮収縮剤であるマレイン酸メチルエルゴメトリンを追加投与した。さらにこれらのなかで臨床所見、検査所見から明らかに子宮を中心とした感染症の発症が認められ、さらなる抗菌薬の追加や再掻爬を必要としたものが 10 名 (6.4%) みられ、そのうちセフェム系抗菌薬投与群では 109 名中 8 名 (7.3%)、フルオロキノロン系抗菌薬投与群では 47 名中 2 名 (4.3%) であった。その 10 名の臨床、検査所見に Table 1 に示す。10 例中 8 名が未婚者であった。臨床症状としては発熱は症例 9 のみの 1 例で、下腹部痛の訴えがあったもの 7 例、内診にて子宮底もしくは付属器に圧痛を認めたものは 10 例であった。腔分泌物の細菌培養検査が施行されたものが 5 例で、それらから *Lactobacillus* spp. 5 株、*Candida* spp. 2 株、*Staphylococcus aureus* 1 株、*Streptococcus* sp. 1 株、*Escherichia coli* 1 株が検出された。また 6 例において子宮頸管部の *C. trachomatis* が検索され 5 例が陽性であった。感染症に対する治療は、*C. trachomatis* が検出された症例については TFLX, clarithromycin (CAM) が投与され、検出されなかった症例については再度 CFTM-PI が投与された。*C. trachomatis* の検索がされなかった例ではそれぞれ TFLX, CFPN-PI が投与され軽快した。

156 例の中で、術前に腔分泌物細菌培養の検索がなされたのは 42 例で、のべ 60 株が検出され、その内訳を Table 2 に示す。グラム陽性球菌 10 株、グラム陽性桿菌 41 株、グラム陰性桿菌 4 株、真菌 5 株であった。腔分泌物細菌培養が施行された 42 例で、セフェム系抗菌薬を投与されたのは 26 例、フルオロキノロン系抗菌薬

を投与されたのは 16 例であった。

156 例の中で、子宮頸管部の *C. trachomatis* の検索が施行されたのはセフェム系抗菌薬投与群のうち 16 例、フルオロキノロン系抗菌薬投与群のうち 12 例の計 28 例であった。これらのなかで 5 例 (17.9%) が陽性であり、セフェム系抗菌薬投与群 16 例のなかでは 3 例 (18.8%) が、フルオロキノロン系抗菌薬投与群 12 例のなかでは 2 例 (16.7%) が陽性であった。さらに、これら 5 名はすべて、前回の術施行後に感染症の発症を認めた 10 例に含まれた。

また 156 例 (平均年齢 27.4 歳) 中、既婚者は 85 名 (平均年齢 31.4 歳)、未婚者は 10 歳台 14 名を含めて、14 歳から 36 歳までの 71 名 (平均年齢 21.9 歳) であった。これらのうち子宮頸管部の *C. trachomatis* の検索が施行されたのは、既婚者 85 名のうち 11 名で、陽性者は 0 例 (0%) であり、未婚者 71 名のうち 17 名で、陽性者は 5 例 (29.4%) であった。

なお薬剤投与による副作用と考えられるような臨床所見、検査所見はみられなかった。

III. 考 案

人工妊娠中絶術は、一般に外来診察室で施行されることが多いために、術操作前の外陰、腔内の消毒、殺菌がどうしても不十分になりがちである。このために外陰、腔、子宮頸管部の常在菌の上行感染が原因となり、術後に子宮内膜炎、卵管炎、骨盤腹膜炎などの感染症を発症する可能性があることから、術後の感染予防のために抗菌薬の投与は不可欠と考えられる。外陰、腔、子宮頸管の常在菌、特に腔内常在菌は、グラム陽性菌、陰性菌に加えて嫌気性菌、真菌など多種類にわたり^{7,8)}、これらが起炎菌となる可能性があるために、感染予防のために投与する抗菌薬はかなり広い抗菌スペクトルを有する必要がある。セフェム系抗菌薬はグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、腔内常在菌とされる種々の菌に対して抗菌活性を有する。特に今回使用した CTM-HE, CFTM-PI, CFPN-PI はセフェム系抗菌薬のなかでも β -ラクタマーゼに安定で優れた抗菌力を有するとされている。一方、新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬は、従来のグラム陰性菌にしか抗菌力をもたなかったキノロン薬と異なりグラム陽性菌にも十分な抗菌力を有し、さらに今回問題として検索した *C. trachomatis* に対しても十分な抗菌活性を有する。これらから今回、術後にセフェム系抗菌薬あるいはフルオロキノロン系抗菌薬を投与して、術後感染症の発症の予防を試みた。

今回の検討では、腔分泌物細菌検査の結果などから抗菌薬投与後の細菌学的な効果判定は施行していないが、セフェム系抗菌薬投与群では 109 名中 8 名 (7.3%) が、フルオロキノロン系抗菌薬投与群では 47 名中 2 名 (4.3%) が術後の子宮付属器感染症を発症したことから、明

Table 1. Clinical and laboratory features of postabortion infection (comparison of 2 groups, 1 given cepheids and 1 given fluoroquinolones)

Cepheids												
Age	Marital state	Week gestation & para	Antimicrobials	Fever	Abdominal pain	Tenderness	Vaginal flora	WBC (/ μ L)	CRP (mg/dL)	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Treatment	
1.	single	14 WG 2 G 0 P	cefteram pivoxil	(-)	(-)	uterine fundus	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Candida</i> sp.	not detected	not detected	(+)	tosufloxacin + curettage	
2.	single	7 WG 1 G 0 P	cefteram pivoxil	(-)	(+)	uterine fundus	not detected	not detected	not detected	not detected	cefcapeine pivoxil + curettage	
3.	single	17 WG 1 G 0 P	cefteram pivoxil	(-)	(-)	uterine fundus	not detected	not detected	not detected	not detected	cefcapeine pivoxil + curettage	
4.	single	12 WG 1 G 0 P	cefteram pivoxil	(-)	(-)	uterine fundus	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Candida</i> sp.	not detected	not detected	(+)	clarithromycin	
5.	single	7 WG 1 G 0 P	cefteram pivoxil	(-)	(+)	uterine fundus	<i>Lactobacillus</i> sp.	not detected	not detected	(-)	cefteram pivoxil	
6.	single	7 WG 3 G 1 P	cefcapeine pivoxil	(-)	(+)	uterine fundus	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp.	not detected	not detected	(+)	clarithromycin	
7.	married	14 WG 6 G 2 P	cefcapeine pivoxil	(-)	(+)	uterine fundus left adnexa	not detected	not detected	not detected	not detected	tosufloxacin	
8.	married	9 WG 3 G 2 P	cefteram pivoxil	(-)	(+)	uterine fundus	not detected	not detected	not detected	not detected	cefteram pivoxil	
Fluoroquinolones												
9.	single	8 WG 3 G 0 P	tosufloxacin	37.8°C	(+)	uterine fundus right adnexa	not detected	12,100	0.1	(+)	tosufloxacin	
10.	single	7 WG 1 G 0 P	tosufloxacin	(-)	(+)	left adnexa	<i>Lactobacillus</i> sp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	4,720	0.1	(+)	tosufloxacin	

Table 2. Bacteria detected in vaginal flora before curettage

	Strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Streptococcus</i> spp.	4
<i>Enterococcus</i> spp.	3
<i>Lactobacillus</i> spp.	40
<i>Corynebacterium</i> sp.	1
<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Candida</i> sp.	5

らかにフルオロキノロン系抗菌薬の方が術後感染症の予防効果が高かった。このことから人工妊娠中絶術後の感染予防のための抗菌薬としてはフルオロキノロン系抗菌薬のほうが好ましいと思われるが、しかしこれはセフェム系抗菌薬が *C. trachomatis* に対して抗菌力を有していないことから、当然の結果と考えられる。

Moller, et al.⁹⁾ は 943 例の人工妊娠中絶術施行予定患者を、子宮頸管クラミジア感染症の治療の有無によって 2 つのグループに分け、術施行後の acute PID の発症を比較検討し報告している。それによると術施行前後になら抗菌薬を投与されなかった 432 名のグループ 1 では、術前検査で子宮頸管部 *C. trachomatis* が陽性であった 23 例 (5.3%) のうち 5 名に acute PID が発症し、さらにこの 5 名全員で術後に *C. trachomatis* に対する IgG の上昇が有意に認められたのに対して、511 名のグループ 2 では、術前検査で 25 名 (4.9%) に *C. trachomatis* が陽性であったが、あらかじめ doxycycline (DOXY) 100 mg が 2 週間投与され、いずれも術後に PID を発症しなかった。これらのことから両グループ間には有意差が認められ、人工妊娠中絶術施行前におけるクラミジア感染症の検査とその治療の必要性を述べている。しかし一方で術後の PID 発症率からみると、クラミジア感染症を治療しなかったグループ 1 で 15 名 (3.5%) が、治療したグループ 2 でも 32 名 (6.3%) が PID を発症しており、クラミジア感染症を治療することによる術後 PID 発症減少が認められていない。このことは子宮内操作という外科的侵襲の結果として生じる子宮内感染症も含めた PID の起炎菌が、単に *C. trachomatis* だけではなくグラム陰性桿菌も含めた嫌気性菌など多菌種にわたることに起因している結果と考えられ、人工妊娠中絶術施行後 PID などの感染症発症の予防には、かつては広い抗菌スペクトルを有していたが、近年多くのグラム陽性菌、陰性菌の耐性化が進んでいるテトラサイクリン系の DOXY よりも、グラム陽性菌、陰性菌さらには *C. trachomatis* にも抗菌力を有するフルオロキノロン系抗菌薬の使用のほうが好ましいと思われる。

人工妊娠中絶術施行時には、術直前に子宮頸管拡張器によって段階的に子宮頸管を拡張し、あるいはあらかじめ

め前日にラミナリア[®]、ラミセル[®]といわれる子宮頸管拡張器を子宮頸管に挿入することによって、十分に子宮頸管を拡張した上で、子宮内操作を施行する。このように前日から子宮頸管拡張器を子宮頸管に留置する場合は、この操作だけで子宮内感染症を発症することもあり得るわけで、このために今回の検討で示してきたように、術前日の頸管拡張器挿入直後から抗菌薬の投与が必要とされる。この際の抗菌薬も、以上述べてきたような理由から、フルオロキノロン系のものが望ましいと考えられる。

近年、フルオロキノロン系抗菌薬の乱用と耐性菌の蔓延が問題とされている。本来、クラミジア感染症検査の結果が陽性の症例のみに抗クラミジア抗菌薬を投与すべきと思われるが、クラミジア感染症の検査結果判明に数日間を要することから、結果が判明する以前の段階で手術が施行されてしまうのは、人工妊娠中絶術をとりまく社会的諸事情などを考慮した場合、ある程度やむを得ないと考えられる。このようなことから、今回は薬剤の投与日数に関しては検討していなかったが、フルオロキノロン系抗菌薬の投与は、長期投与による耐性菌の発生を防止するためにも術前の子宮頸管拡張操作の日も含めて 4~5 日間で十分であり、術後にクラミジア感染症の結果が陽性と判明した場合のみ、フルオロキノロン系、もしくは *C. trachomatis* に抗菌力を有するマクロライド系、テトラサイクリン系抗菌薬の追加投与をすべきと思われる。

セフェム系抗菌薬を投与された群で、子宮頸管部の *C. trachomatis* が陽性であった 3 例はすべて術後に感染症を発症したわけであるが、これらはすべて陽性が判明した時点で *C. trachomatis* に抗菌力を有する TFLX や CAM を投与することで感染症は軽快した。このことから、術前のクラミジア感染法の有無の検索は必ず施行すべきで、陽性者に対しては適切な治療を施すことが肝要と考えられる。しかし一方で、フルオロキノロン系抗菌薬を投与された群で、子宮頸管部の *C. trachomatis* が陽性であった 2 例もいずれもが術後に感染症を発症し、TFLX をさらに追加することによって軽快している。検討症例数が少ないので確定したことは言いえないが、TFLX の投与期間が術後 4 ないし 5 日と短かったことと、子宮内操作により頸部に局限していた *C. trachomatis* を子宮腔、卵管に拡散させた結果、感染症が発症した可能性がうかがわれる。実際、Winkler B, et al.¹⁰⁾ は、PID 発症の原因として子宮内膜搔爬術により頸部に局限していた *C. trachomatis* を子宮腔内へ波及させる医原的要因もあると報告している。クラミジア感染症の治療は最低 1 週間以上の薬剤投与が必要であることから、子宮頸管部の *C. trachomatis* 陽性例については、術操作による子宮頸管部のクラミジア感染症の拡散を予防するといった観点から考えると、実際問題と

しては困難かもしれないが、あらかじめ十分な治療を施し、*C. trachomatis* が陰性化したことを確認した上で、子宮内操作を行うことの必要性が示唆された。

子宮頸管部の *C. trachomatis* が陽性で最終的に治療を施された5例において、その後の外来観察では子宮内感染症の再発をみていない。頸管部に *C. trachomatis* が存在する状態で子宮内操作が施行されたわけであるから、その操作によって子宮腔や卵管内に *C. trachomatis* が拡散された可能性が高く、その後有効な抗菌薬が投与されたとはいえ、今後妊娠を希望された場合、一時的にせよ *C. trachomatis* に暴露された子宮内膜、卵管内腔に起因する二次的な不妊症発症の可能性があり、今後とも注意深い観察が必要と思われる。

今回の検討では、156例中未婚者は71名で、このうち17名にクラミジア感染症の検索がなされ、5例が陽性であった。検討症例のなかでクラミジア感染症陽性者はすべてが未婚者であり、検討症例数が少ないとはいえ、近年指摘されているように未婚若年女性におけるクラミジア感染症蔓延の可能性が示唆された。このことから、人工妊娠中絶術施行という機会にクラミジア感染症の検査を施行し適切な抗菌薬を投与して治療を施すことは、これら婦人において将来、上行感染から引き続いて発症するとされている骨盤内感染症PIDや不妊症の予防に重要であると考えられた。

なお本論文の要旨は、第48回日本化学療法学会西日本支部総会(2000年12月)、京都にて発表した。

文 献

- 1) 春田道夫, 船渡孝郎, 中 義章, 他: 産婦人科領域感染症予防のための Ciprofloxacin, 人工妊娠中絶術を中心に。化学療法領域 12: 128~139, 1996
- 2) 松田静治: クラミジア感染症の疫学, 産婦人科クラミジア感染症。産科と婦人科 62: 619~625, 1995
- 3) 保田仁介: D. 付属器炎, PID. その他の女性感染症, 感染症各論, 女性と感染症(川名 尚 編)。新女性医学大系 10: 203~210, 中山書店, 東京, 1999
- 4) 松田静治: 妊婦のクラミジア感染症, 産科からみた周産期感染症, 周産期感染症'99。周産期医学 29: 49~53, 1999
- 5) 保田仁介, 藤原兼一郎, 岩破一博, 他: *Chlamydia trachomatis* 母子感染とその予防プログラムの有用性—13年間の評価と今後の課題—。京府立医大誌 105: 1179~1187, 1996
- 6) 藤原 篤, 占部 武: III. 産婦人科感染症の診断, 治療。産婦人科感染症(岡田弘二, 松田静治 編), 34~48, 医薬ジャーナル, 大阪, 1988
- 7) 玉舎輝彦: C. 嫌気性菌, II. 感染症の検査, 診断。感染症総論, 女性と感染症(川名 尚 編), 新女性医学大系 10, 39~46, 中山書店, 東京, 1999
- 8) Sweet R L, Gibbs R S: Clinical microbiology of the female genital tract. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. 3rd ed, 3~15, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995
- 9) Moller B R, Ahrons S, Laurin J, et al.: Pelvic Infection After Elective Abortion Associated with *Chlamydia trachomatis*. Obstet Gynecol 59: 210~213, 1982
- 10) Winkler B, Gallo L, Reumann W, et al.: Chlamydial endometritis. A histological and immunohistochemical analysis. Am J Surg Pathol 8: 771~778, 1984

Prophylactic antimicrobials against postabortion infection

Yoichiro Fujiwara and Yoshinori Nakata

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto First Red Cross Hospital, 15-749 Honmachi, Higashiyama-ku, Kyoto 605-0981, Japan

From January 1999 to December 2000, 156 women at between 5 and 19 weeks gestation underwent induced abortion at Kyoto First Red Cross Hospital. Subjects were divided into 2 groups based on antimicrobials administered postoperatively. Group 1 consisted of 109 women given cepheps for 4 or 5 days (cefotiam hexetil (CTM-HE) 600 mg/day in 8 cases, cefoteram pivoxil (CFTM-PI) 600 mg/day in 93 cases, and cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 300 mg/day in 8 cases). Group 2 consisted of 47 women given fluoroquinolones for 4 or 5 days (tosufloxacin (TFLX) 450 mg/day). Eight cases (7.3%) from group 1 and 2 (4.3%) from group 2 developed postabortion infection requiring additional antimicrobials and recurettage. *Chlamydia trachomatis* was sampled from the uterine cervix in 28 of the 156 and isolated from 5 (17.9%), all included in 10 cases of postabortion infection. *C. trachomatis* was sampled in 11 of 85 married women but not isolated and in 17 of 71 single women and isolated from 5 (29.4%). We concluded that fluoroquinolones are more desirable than cepheps for prophylactic antimicrobials against postabortion infection and that women, especially single, requesting abortion should be examined and treated for infection with *C. trachomatis* either before or, at the latest, in conjunction with abortion.