

産婦人科領域における Cephapirin に関する研究

張 南薫・深田守克・吉江正己・蔵方宏昌・佐藤 勲・藤山武久

昭和大学医学部産婦人科学教室

(主任 中山徹也教授)

まえがき

Cephapirin (以下 CEP) は米国ブリストル・ラボラトリーで開発された新しい合成セファロsporin C 系抗生物質である。本物質は一般名 Cephapirin sodium, 化学名 Sodium 7-[α -(4-pyridylthio)-acetamido]-cephalosporinate で $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ の分子式を有する白色結晶性粉末である¹⁾。本物質に関するこれまでの報告では, *in vitro*, *in vivo* において広い抗菌スペクトルを有する抗生物質であることが明らかにされている。

われわれは本剤について産婦人科領域において検討を加えたので報告する。

実験方法

細菌に対する感受性測定試験は, 患者分離株および保存株を日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法によつて測定した。

体液内濃度測定は, *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とする寒天平板 Disc 法で, 標準曲線は pH 7.2 の磷酸緩衝液を使用した。

臨床試験は昭和大学病院産婦人科においておこなつた。

感受性試験成績

Klebsiella 9株, *E. coli* 9株, *Proteus* 6株, *Serratia marcescens* 4株 (保存株), 黄色ブ菌 12株, *Pneumoc.* 6株 (保存株), *Strept. hemolyticus* 6株, *Enteroc.* 6株, 合計 58 株の CER および CEP に対する MIC を測定し, 比較検討した。Table 1 に示すように, *Klebsiella* では, CER は 3.13~25 mcg/ml にバラついており, CEP も同傾向で, 両者に大差がない。*E. coli* は, CER は 3.12 mcg/ml にほぼ感受性が集中しているが, CEP は 6.25~25 mcg/ml にバラついており, CER がややよい。*Proteus* は耐性株は CER, CEP とも同傾向であり, 感性株は CER 3.12, CEP 6.25 mcg/ml である。*Serratia* は両者とも耐性である。黄色ブ菌は CER は 0.1 mcg/ml に集中しているが, CEP は 0.2~0.78 mcg/ml に分散している。*Pneumoc.*, *Strept. hemolyticus*, *Enteroc.* は両者ともほぼ同じ MIC であつた。

血中濃度

産褥婦人を対象とし, 筋注, 静注, 点滴静注後の血中濃度を経時的に測定した。

1回 1.0g 筋注後の血中濃度は Table 2 のように 30分値 9.6~16 mcg/ml, 平均 12.8 mcg/ml でピーク値で

Table 1 Susceptibility of various organisms to CER and CEP

Organism	Total	M.I.C. (mcg/ml)																			
		>100	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.4	0.2	0.1	0.05	0.02	0.01					
		CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP				
<i>Klebsiella</i>	9					3	3	3	3												
<i>E. coli</i>	9					3		3	3	3	6										
<i>Proteus</i>	6	3	3							3	3										
<i>Serratia marcescens</i>	4	4	4																		
<i>Staph. aur.</i>	12									3		4	3	4	8						
<i>Pneumoc.</i>	6															1	1				
<i>Strept. hemolit.</i>	6															6	6				
<i>Enteroc.</i>	6					6	6								3	6	3				
Total	58	7	7			9	12	3	6	3	9	12	3		4	3	4	8	3	13	10

Table 2 Serum levels of CEP after intramuscular and intravenous administration of 1.0 g in women

Dosis	Age	B.W.	0.5 hrs	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
1.0 g i.m.	24 ♀	65	mcg/ml 9.60	5.30	2.50	1.75	0.4
1.0 g i.m.	26 ♀	59	16.0	3.60	1.35	0.50	trace
1.0 g i.v.	28 ♀	70	6.9	1.28	0.72	trace	trace
1.0 g i.v.	26 ♀	65	30.5	3.12	trace	trace	trace

あり、1時間値は 3.6~5.3 mcg/ml, 平均 4.45 mcg/ml である。Half-life はほぼ 50 分前後である。6時間値はひじょうに低値となり 0.2 mcg/ml 程度となる。平均値の消長は Fig. 1 のとおりである。

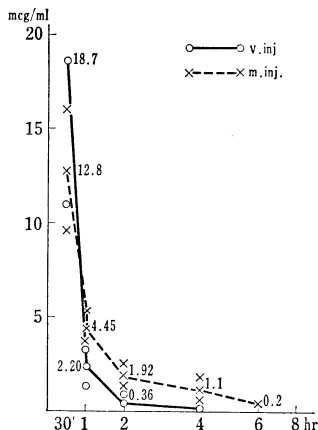
1回 1.0g 静注後の血中濃度は Table 2 のように 30分値 6.9~30.5 mcg/ml, 平均値 18.7 mcg/ml である。1時間値は急速に下降し 1.28~3.12 mcg/ml で、平均 2.20 mcg/ml であり、以後消失は速く 4 時間で測定不能となる。平均値の消長は Fig. 1 のとおりである。

点滴静注後の血中濃度、1回 5.0g 点滴後の血中濃度は Fig. 2 のように、30分値 67 mcg/ml, 1時間値 34 mcg/ml, 2時間値 6.5 mcg/ml, 4時間値 2.5 mcg/ml, 6時間値 1.8 mcg/ml, 8時間値 0 で、急カーブで消失する。

尿中排泄

血中濃度測定と同一症例について尿中排泄を測定すると、Fig. 3 に示すとおり、排泄は速やかで、6時間内の排泄率は 1g 静注例では 36.828~64.385%, 平均 50.6% であり、1g 筋注例では 37.092~37.3%, 平均 37.196% である。

Fig. 1 Serum levels of CEP after intramuscular and intravenous administration of 1.0 g in women.



臍帯血・羊水中移行濃度

分娩前の妊産婦で感染予防の適応のある症例 13 例に CEP 1回 1g 筋注 (7例), 1g 静注 (5例), 点滴静注

Fig. 2. Serum levels of CEP after intravenous drip infusion of 5.0 g in women.

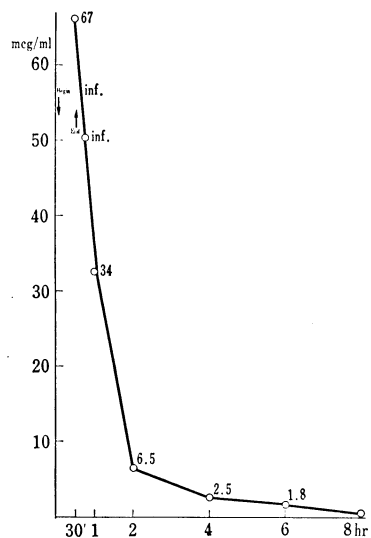


Fig. 3 Urinary excretion rate of CEP after intramuscular and intravenous administration of 1.0 g in women.

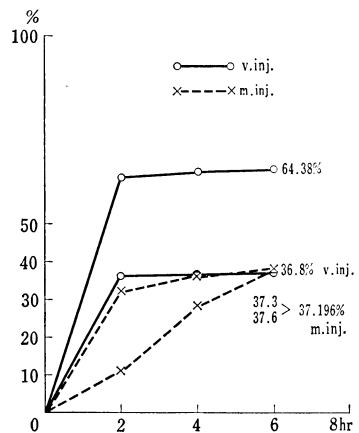
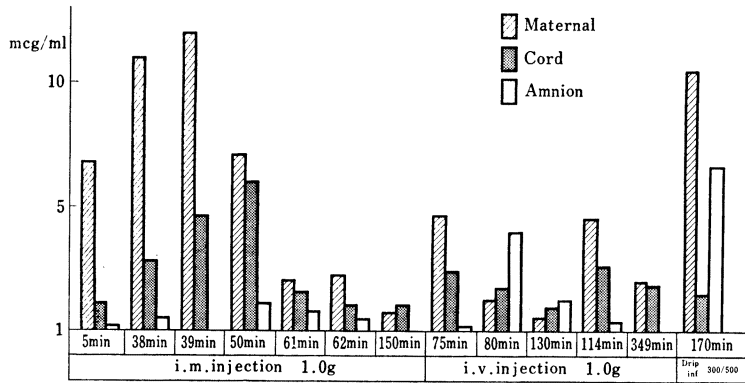


Fig. 4 Transmission of CEP into fetoplacental circulation.



（1例）の投与を行ない、分娩時母体および臍帯血、羊水を採取して CEP の濃度を測定し、比較検討した。Fig. 4 に示すように、投与後 5 分～349 分の種々の時間帯内に母体の 20～80% の濃度が臍帯内に移行することが認められ、羊水中にはバラツキが多いが、種々の濃度の移行が認められた。

臨床成績

臨床治験例 9 例のうちわけは、Table 3 のとおりで、骨盤腹膜炎 1 例、骨盤死腔炎 1 例、流産後または産褥、術後の子宮内膜炎 7 例、腎盂腎炎 1 例である。これらの症例から *E. coli* 5 株、*Klebsiella* 1 株、*Enteroc.* 4 株、*Enterobacter* 1 株、*Hafnia* 1 株、計 12 株を検出している。投与量および方法は、1 回 1g 筋注 1 日 2 回に点滴 1 回 2～4g、または静注 1 回 2g を併用投与し、投与期間は 5～19 日間、投与量は 9～88g に及んだ。この結果、骨盤死腔炎の 1 例がやや有効であったほかは、8 例とも有効例であった。Fig. 5 は、骨盤腹膜炎から汎腹膜炎になった症例の経過図である。本例は、子宮卵管造影術施行後に発生した骨盤腹膜炎で、Sigmamycin, ABPC, CER, CP 等が投与されたが効果がなく、CEP を 1 日 6g（筋注 1g 2 回、点滴 4g 1 回）投与して、下熱の傾向がみられ、投与後 8 日目に開腹して排膿し、膿汁から検出さ

れた *E. coli* は当初、検出されたものと同一で、感受性も変化のないところから、ひきつづきこの CEP を投与して治癒させた例である。本例は 88g という大量を投与したが副作用はなく、諸検査成績にも使用前後に変化は認められなかった。その他の症例においても著明な副作用はなかったが、筋注後の注射部痛は 9 例中 6 例に明らかな訴えがあり、注射部疼痛は明らかである。ただし、注射後の発赤、浸潤、硬結等はなかった。その他の生化学的变化は、検査所見上からは認められなかった。

考 察

CEP は、Cephalosporanic acid から誘導された広域スペクトラムの殺菌的作用を有する抗生物質である。その抗菌力はほぼ Cephalothin に一致するものであると文献的に認められている。われわれは、産婦人科臨床分離株の感受性をしらべる目的で、MIC を測定し、CER と比較したが、CEP はグラム陰性桿菌に対しては、バラツキが多く、CER が集中的であるに比し、対照的であった。報告によれば、CEP の MIC は *Klebsiella* では 12.5 mcg/ml を中心にその前後に集つており、*E. coli* では 6.3 mcg/ml に集中しているとされているが、私の成績はおおむねこれに一致しているものとする。黄色ブ菌に対しては 0.2～0.78 mcg/ml に分散していたが、これは文献にみられる報告とほぼ一致しており、CEP の感受性の山は、ブ菌については CER と CET の中間に位するものと思われる。

吸収・排泄に関しては、研究会における報告はおおむね、CEP は CET と同傾向の吸収排泄態度を示すと報告しており、吸収は速やかで、筋注後 30 分～1 時間で血中濃度のピークに達し、静注では 30 分以内にピークに達することが認められた。その濃度は 1.0g 筋注で 10～15 mcg/ml 前後であることが報告で認められているが、われわれの成績もこれと一致している。

Fig. 5 Pelvic peritonitis (H. Y. 30 y.)

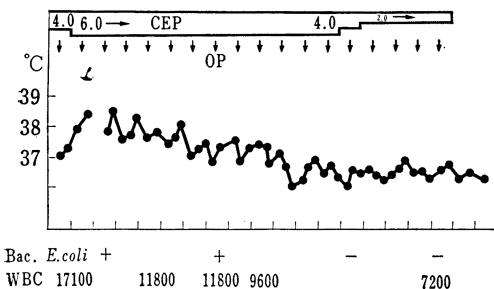


Table 3 Clinical trial of cephalirin in obstetrical and gynecological infection

No.	Age, body weight	Disease	Isolated organisms	Sensitivity	Dosis			Clinical effect	Side effects	Remarks
					Daily dose	Administered days	Total dosis (g)			
1	33 y 44.5 kg	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i>	CER(##) ABPC(##) TC(##) CP(##) SM(##) KM(##) GM(##) CBPC(##)	Drip. inf. 4.0 g i.m. 1 g × 2	18	88	Good	no	Sigamycin ABPC. CER CP. failed. Op. at 7 th day.
2	27 y 41 kg	Endometritis post abortus	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	ABP(+) CER(##) SM(+) KM(##) TC(-) CP(-) CL(##) NA(##) ABPC(+) CER(##) SM(+) KM(##) TC(-) GM(##)	Drip. inf. 2.0 i.m. 1 g × 2	19	82	Good	Breastpain Pain at injected pl.	ABPC failed
3	24 y 55 kg	Endometritis post op.	<i>E. coli</i> <i>Enteroc.</i>	CET(##) CER(##) CEZ(##) ABPC(-) TC(-) CP(-) KM(##) CET(-) CER(-) CEZ(-) CP(##) GM(##) CBPC(##)	i.m. 1 g × 2	10	20	Good	pain at injected place	
4	24 y 64.5 kg	Endometritis, post abortus	negative		int.v. 2-g inf. m. 1 g × 2	8	34	Good	pain	CP failed
5	35 y 44 kg	Endometritis, Pyelonephritis	<i>Enteroc.</i> <i>E. coli</i>	ABPC (##) CER(+) SM(+) TC (-) CP (-) ABPC(##) CER(##) SM(+) KM(##) TC(-)	i.m. 1 g × 2	13	26	Good	pain	CBPC failed
6	31 y 74.5 kg	Metroendometritis puerperalis	negative		Drip. inf. 2.0 g i.m. 1 g × 2	10	36	Good	pain	
7	25 y 38 kg	Endometritis	negative		i.m. 1 g × 3	9	9	Good	pain	
8	53 y 65 kg	pelvic peritonitis post op.	<i>Enteroc.</i> <i>Hafnia</i> <i>Enterobacter</i>	ABPC(##) CER(+) CET(+) TC(##) CP(##) ABPC(-) CER(-) ABPC(-) CER(-)	Drip. inf. 4.0 g i.m. 1 g × 2	5	30	Fair	no	
9	27 y 56 kg	Metroendometritis puerperalis	<i>E. coli</i> <i>Enteroc.</i>	ABPC(##) CER(##) SM(##) KM(##) TC(-) ABPC(##) CER(+) SM(-) TC(-) CP(+)	Drip. inf. 4.0 g i.m. 1 g × 2	8	31	Good	no	CP. failed

静注の場合は、吸収はより速くその濃度は18~30 mcg/ml 前後に達する。血中における消長は、消失も速いことが認められ、この傾向はCETと同様であった。排泄は、他のCephalosporin C系抗生物質と同じく腎を通じて行なわれ、尿中排泄率の高いことが報じられているが、われわれの成績もこれと一致しており、6時間内の排泄率は1.0g筋注で37%前後、1.0g静注で50%前後であったが、これは臨床的に有意義で、この特性は尿路感染症に効力を発揮することができる。

臨床成績に関しては、われわれの経験では9例の産婦人科的感染症に対して8例に効果を認めることができた。その投与方法は、筋注と点滴静注を併用投与したもので、1日量は筋注が2g、点滴投与が2~4gで合計4~6gになる。この量は、他のCephalosporin C系物質に比してやや大量であるが、本剤の血中動態、抗菌力、低毒性などから、症例によつて、大量使用の必要もあるものとする。われわれの経験では、この使用量では、副作用といえる所見は認めることがなかったが、本剤の低毒性は報告にも認められるところで、使用量にも関連して重要な特性といえよう。ただし、筋注後の注射部位の疼痛は、多くの症例に認められたので、これに対しては局所麻酔剤の併用等が行なわれているが一考を要するものと思われる。臨床使用成績は、CETとほぼ同様の効果があるものと認められ、産婦人科領域においても使用価値のあることは、胎盤、臍帯血中移行濃度の成績からも判断でき、生殖器内移行、胎児循環移行の成績は、これらの領域の感染治療に有用であることを物語っている。

む す び

Cephalosporin C系抗生物質 CEP について産婦人科領域において検討を行ない、結果を得た。産婦人科領域臨床例から分離した細菌類に対する発育阻止濃度を測定し、グラム陰性桿菌類に対してはCERとほぼ同程度、またはやや下廻る程度、グラム陽性球菌類はCERとほぼ同程度であることを認めた。吸収、排泄は良好で、吸収は速く、30分~1時間でPeakに達し、急速に消失して、尿中より大量に排泄されることを認めた。胎児、胎盤系には母体の20~80%の濃度の移行が認められた。産婦人科的感染症に対し、1日2~6gの使用で効果を認め、副作用はなかった。上記の諸成績から、産婦人科的感染症に対する臨床価値を認めた。

文 献

- 1) CHISHOLM, D.R.; F. LEITNER, M. MISIEK, G.E. WRIGHT & K.E. PRICE: Laboratory studies with a new cephalosporanic acid derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 244~246, 1970.
- 2) SHENG, K.T.; N.N. HUANG & V. PROMADHATTAVEDI: Serum concentrations of cephalothin in infants and children and placental transmission of the antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1964, 200, 1965.
- 3) GORDON, R. C., F. F. BARRETT, D. J. CLARK & M. D. YOW; Laboratory and pharmacologic studies of BL-P-1322 (Cephapirin sodium) in children. *Current Therapeutic Research*, Vol. 13, No. 6. 398~406, 1971.
- 4) Bristol Laboratories: BL-P-1322 資料.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEPHAPIRIN IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELDS

NANKUN CHO, MORIYOSHI FUKADA, MASAMI YOSHIYE, HIROMASA KURAKATA,
ISAO SATO and TAKEHISA FUJIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

Laboratory and clinical investigations were made on a new cephalosporanic antibiotic, cephapirin, in the field of obstetrics and gynecology.

The inhibitory concentrations of the drug were determined on a variety of bacteria isolated from obstetrical and gynecological patients, and it was found that CEP has antimicrobial activities nearly identical to, or a little less than cephaloridine (CER), against gram negative bacilli, and nearly identical to CER against gram positive cocci.

Absorption and excretion of CEP proved to be excellent; absorption was rapid and reached to peak levels within 30 minutes to 1 hour and excreted rapidly through kidney into urine. The maximum serum concentration of 15 mcg/ml was reached within 1 hour after intramuscular injection of 1.0 g and the urinary excretion rate was 37% within 6 hours and 50% after intravenous injection.

The transmission of the drug into fetoplacental circulation was approximately 20~80% of mother's level.

The drug was rated to be effective in the case of gynecological and obstetrical infections with daily dose of 2~6 g. No side effects were recognized.

CEP was judged to be clinically significant in obstetrical and gynecological infections from all the results described above.