

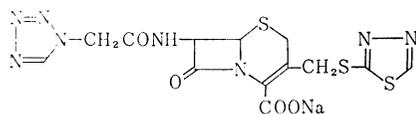
産婦人科領域における Ceftezole の基礎的、臨床的研究

松田 静治・佐野 慎一
 柏倉 高・古谷 博
 順天堂大学医学部産婦人科

近年 Cephalosporin 系抗生物質の進歩は著しく、すでに各種の注射剤、経口剤が登場している。すなわち、*Cephalosporium acremonium* が産生する Cephalosporin C は 7-aminocephalosporanic acid を有し、これを骨格として側鎖を変え、種々の合成 Cephalosporin が開発され、Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX) などが臨床使用に至っている。ここに登場した Ceftezole (CTZ) は CEZ の新しい類縁化合物の 1 つである。

本剤は Fig. 1 のような構造式を有しており、CEZ と同様に広い抗菌スペクトラムをもち、その作用は殺菌的で、抗菌力、吸収排泄、抗原性などは CEZ に類似している。いっぽう毒性 (亜急性、慢性) は弱く、催奇形作用のないことも認められている¹⁾²⁾。

Fig. 1 Structure of CTZ



Sodium (6R, 7R)-3- [(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-8-oxo-7- [2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylate

今回、我々は本剤の提供を受け、抗菌力試験、体内吸収、移行状況などの基礎的ならびに産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みる機会を得たので以下その成績を報告する。

基礎的検討

1. 感受性成績

産婦人科領域の各種感染症由来の材料、すなわち主として化膿巣から分離した *Staph. aureus* 24株、子宮、腔および尿路、化膿巣から分離した *E. coli* 22株、*Klebsiella* 6株を用い、CTZ の抗菌力を寒天平板希釈法で MIC を測定し、CER, CET および CEZ のそれと比較検討した。なお測定法は日本化学療法学会で定められた方法に準じて行なった。

1) *Staph. aureus*

24株において CTZ は 0.19~12.5 µg/ml の間に MIC の分布をみ、CEZ, CET にほぼ匹敵した発育阻止濃度が得られているが、CER に比べて低い MIC の株は少ない (Table 1)。

2) グラム陰性桿菌

E. coli 22株における CTZ の MIC は 1.56~25 µg/ml に分布し、感受性の peak は 3.12 µg/ml にあり、CEZ とほぼ同様の感受性分布がみられる。また、CER, CET よりも 1~2 段階感受性のよい株も多く認められた。*Klebsiella* 6株でも 3.12~12.5 µg/ml に

Table 1 Antibacterial activity of CTZ against Gram positive bacteria

Organism	No. of strains	Drug	MIC (µg/ml)									
			0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Staph. aureus</i>	24	CER	≤19	3	1		1					
		CET	5	14	4				1			
		CEZ	3	10	7	3			1			
		CTZ	9	9	4	1			1			

感受性分布を示し、これも CEZ とほぼ同様の MIC の結果が得られ、CER, CET に比べて本剤の抗菌力の高いことをうかがわせた (Table 2)。

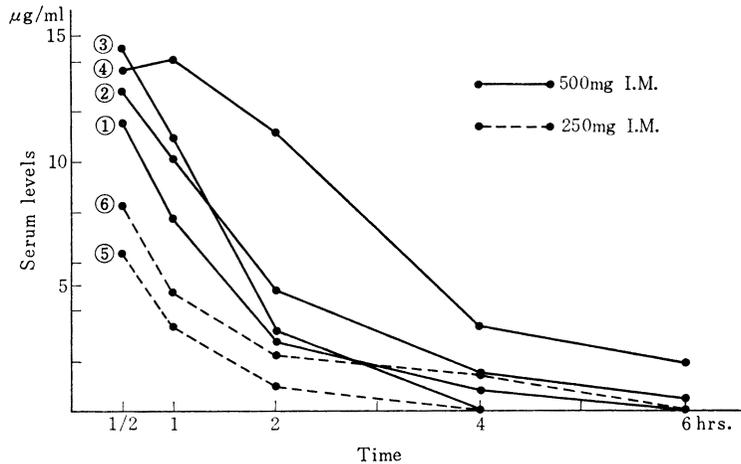
2. 血中濃度

健康成人 2 例および妊娠中毒症、子宮頸癌患者各 1 例に CTZ 500 mg を 1 回筋注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間

Table 2 Antibacterial activity of CTZ against Gram negative bacteria

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	22	CER					6	9	5	2		
		CET						3	10	7	2	
		CEZ				2	11	5	2	2		
		CTZ				3	13	3	2	1		
<i>Klebsiella</i>	6	CER							4	1	1	
		CET							3	2	1	
		CEZ					4	1	1			
		CTZ					3	2	1			

Fig. 2 Serum levels after intramuscular administration of CTZ



No.	Case	Age	Dose	1/2	1	2	4	6hr.
1	Normal	27	500mg	11.7	7.8	2.8	0.8	0
2	Normal	24		12.9	10.2	4.8	1.5	0.4
3	Gestosis (pregnant 8m.)	27		14.6	11.0	3.2	0	
4	Carcinoma colli	58		13.7	14.1	11.2	3.4	1.8
5	Premature delivery (pregnant 9m.)	29	250mg	6.3	3.4	1.0	0	
6	Carcinoma colli	60		8.2	4.8	2.3	1.4	0

後に採血し、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする disc 平板法 (pH 7.0 リン酸緩衝液希釈) で血中濃度を測定した。別に妊娠 9 カ月切迫早産、子宮頸癌患者各 1 例について 250 mg の CTZ 1 回筋注を行ない、上記方法で同様に測定を試みた。ところで健康成人との対比を行なった子宮頸癌、妊娠中毒症、切迫早産患者では癌侵襲および妊娠合併が腎機能に影響を与えることを考慮すべきであるが、今回これらの疾患群では濃度測定時腎機能 (PSP, 尿蛋白, BUN, GFR などの検査結果) は正常であるかあるいは軽度障害以下であった。成績は Fig. 2 のとおりで、本剤は 500 mg 投与群で 1/2 時間後に 11.7~14.6 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、ほぼ peak に達するが、以後漸減し 1 時間後 7.8~14.1

$\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 2.8~11.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、4 時間以降は急激に低下する。ただ No. 4 の子宮頸癌例では peak が投与 1 時間後に認められた。250 mg 投与群の血中濃度は一般に低く、1/2 時間後 6.3~8.2 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、以後の消長は 500 mg の場合と同様であった。

3. 尿中排泄

CTZ 500 mg 投与時の尿中排泄状況を健康成人 (No. 2) で検査した結果 (測定方法は前記と同様で 100 倍希釈尿を使用)、排泄の peak は 2 時間までにみられ (52.8%), 6 時間までの尿中排泄率は 63.2% であった。いっぽう、250 mg 投与時 (No. 5) は 2 時間までに 57.6% が尿中に回収され、6 時間までの排泄率は 60.2% であった (Fig. 3)。

4. 臍帯血, 羊水移行

本剤の臍帯血, 羊水への移行を観察するため 4 人の産婦に分娩前 1 回 500 mg を筋注し、胎児娩出時の臍帯血, 羊水, 母体血を採取し、上記測定法を用いて移行濃度を検討した。なお、1 例には CTZ 500 mg を 8 時間毎に 3 回筋注後採取した羊水の濃度を測定した。材料採取までの時間は投与後 1 時間 45 分から 5 時間 20 分までで、臍帯血移行の成績は 4 例中 3 例が 1.0~2.2 $\mu\text{g/ml}$ 程度の濃度移行を示し、母体からの移行率は 29.2~71.4% であった。羊水中への CTZ 移行は 1 回投与の場合 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 連続投与で 2.4 $\mu\text{g/ml}$ の羊水中濃度が得られた (Table 3)。

臨床成績

CTZ を産婦人科領域の臨床応用として、筋注および静注で用い、骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症など計 22 例に使用した。投与方法別では、筋注 18 例、静注 4 例で Table 4 に成績の一覧を示した。

1. 筋注

Fig. 3 Urinary excretion after intramuscular administration of CTZ

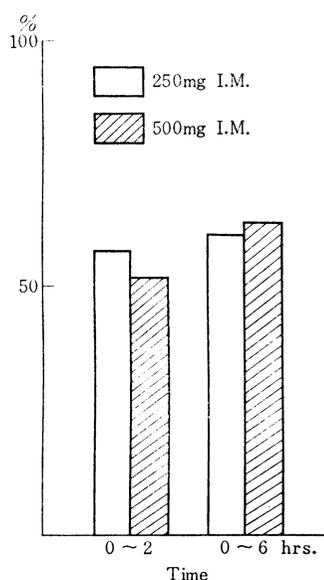


Table 3 Transfer of CTZ into umbilical cord blood and amniotic fluid (CTZ 500 mg I. M.)

No.	Time	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood		Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
			($\mu\text{g/ml}$)	(%)	
1	2 hr. 05 min.	7.2	2.1	29.2	
2	2 40	9.8	0	0	
3	1 45	6.0	2.2	36.7	
4	5 20	1.4	1.0	71.4	1.8
5 *	4 35				2.4

*CTZ 500mg was injected every 8 hours for 3 times

Table 4 Clinical results after intramuscular and intravenous administration of CTZ

Case		Diagnosis	Causative organism	Dose			Clinical course	Effect	Side effect	
No.	Name			Age	Daily dose (g)	Duration (day)				Total dose (g)
1	T.N.	27	Puerperal intrauterine infection	<i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>	2.0	5	10.0	Fever ↓ Lochia ↓ Bacteria: Negative after 3 days	#	-
2	Y.F.	24	Adnexitis		2.0 1.0	4 3	11.0	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness of left adnexa ↓	+	-
3	Y.T.	38	Adnexitis		2.0	5	10.0	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness of left adnexa ↓	#	-
4	Y.S.	42	Abscess of the adnexitis, Douglas abscess	<i>Peptococcus</i> <i>Klebsiella</i>	1.5	7	10.5	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness and induration of left adnexa ↓ (Incision)	+	-
5	N.W.	24	Adnexitis		1.0	5	5.0		-	-
6	F.F.	52	Pyometra (Carcinoma corporis)	<i>E. coli</i> <i>Pr. mirabilis</i>	2.0	5	10.0	Slight fever ↓ (Pus discharge)	+	-
7	S.O.	30	Endometritis after abortion	<i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>	2.0 1.0	4 2	10.0	Lower abdominal pain ↓ Tenderness of uterus ↓	#	-
8	F.O.	26	Abscess of the vulva	<i>Staph. aureus</i>	1.0	4	4.0	Redness and induration → Incision	-	-
9	Y.H.	31	Right puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	1.0	4	4.0	Slight fever → Mammery pain → Redness and induration → Incision	-	-
10	M.I.	28	Left puerperal mastitis		1.0	5	5.0	Mammery pain ↓ Redness and swelling ↓	+	-
11	K.U.	25	Left puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	1.0	5	5.0	Slight fever ↓ Redness and induration (Small incision) ↓	+	-
12	K.M.	24	Pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	1.0	6	6.0	Fever ↓ Lumbago ↓ Urine finding ↓ Bacteria: Negative after 3 days	#	-

13	T.M.	41	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0	5	10.0	Fever ↘ Urine finding (post op. of myoma uterine) ↘ Bacteria: Negative after 3 days	#	-
14	K.S.	42	Pyelonephritis (Carcinoma colli)	<i>Pseudomonas</i>	2.0	4	8.0	Fever ↘ Nebulous urine ↘ Bacteria: Decreased	-	-
15	K.K.	19	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0	4	8.0	Fever → ~ ↘ Nebulous urine → Bacteria: Unchanged	-	-
16	E.O.	34	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Urine finding ↘ Bacteria: Negative after 3 days	#	-
17	S.I.	25	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	5	5.0	Trias(+) → (-) (after abdominal cesarean section)	+	-
18	S.S.	30	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Bacteria: Negative after 2 days	#	-
19	T.T.	26	Puerperal intrauterine infection	<i>E. coli</i> <i>Strept. haemolyticus</i>	2.0 1.0(i.m.)	5 3	10.0 3.0	Fever ↘ Lochia ↘ Tenderness of uterus <i>Strept. haemolyticus</i> : Negative	+	-
20	K.N.	38	Pelvicperitonitis	<i>E. coli</i>	3.0 2.0	3 3	15.0	Fever ↘ L.Q pain ↘ Tenderness of douglas Used with drainage	+	-
21	Y.A.	28	Adnexitis, Endometritis	Uterus <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> <i>Staph. epidermidis</i>	2.0 1.0	2 3	7.0	Fever ↘ Tenderness and induration of left adnexa ↘ Tenderness of uterus (post abortion.) ↘	+	-
22	M.S.	32	Pyelonephritis (pregnancy 7 m.)	<i>E. coli</i>	2.0 1.0	3 2	8.0	Fever ↘ Lumbago ↘ Urine finding ↘ → Relapse Bacteria: Negative after 3 days	+	-

Table 5 Clinical results classified by diagnosis

1) Intramuscular administration

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Intrauterine infection, adnexitis, pelveoperitonitis	3 4		3 1		6/7
Pyelonephritis	4	2		2	5/7
Cystitis	3	2	1		
Abscess of the vulva	1			1	0/1
Puerperal mastitis	3		2	1	2/3
Total	18	6	7	5	13/18 (72.2%)

2) Intravenous administration

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Intrauterine infection, adnexitis, pelveoperitonitis	1 2		1 2		3/3
Pyelonephritis	1		1		1/1
Total	4		4		4/4 (100%)

1) 骨盤内感染症

産褥子宮内感染, 子宮溜膿腫, 子宮付属器炎, 子宮付属器溜膿腫など7例に対し, 1日1.0~2.0g, 5~7日間筋注し, 6例に効果が認められ, 著効3例, 有効3例, 無効1例の結果を得た。本症の効果判定基準は本剤投与によって主要自・他覚所見が3日以内に消失ないし顕著に改善したものを著効, これよりも効果発現は遅れたが, その後治癒した場合を有効と判定したものである (Table 4)。

症例1: 遷延分娩後の産褥子宮内感染で, 38°C 台の発熱と悪露悪臭, 下腹痛があり, 子宮内から *E. coli* と *Peptococcus* が分離された。CTZ 投与2日後に解熱し, 3日後には子宮内培養で前記菌種は消失し, 悪露性状も改善をみた。

症例2, 3: いずれも急性の子宮付属器炎で CTZ 投与によって効果が認められ, 自覚症状 (発熱, 下腹痛) および局所所見 (付属器の圧痛, 抵抗) の消失, 改善がみられた。

症例4: 他医から転送された子宮付属器溜膿腫で 39°C 台の高熱がつづき, 下腹痛と右付属器の鷲卵大の疼痛性硬結腫脹がみられ, ダグラス窩にも抵抗を触れ

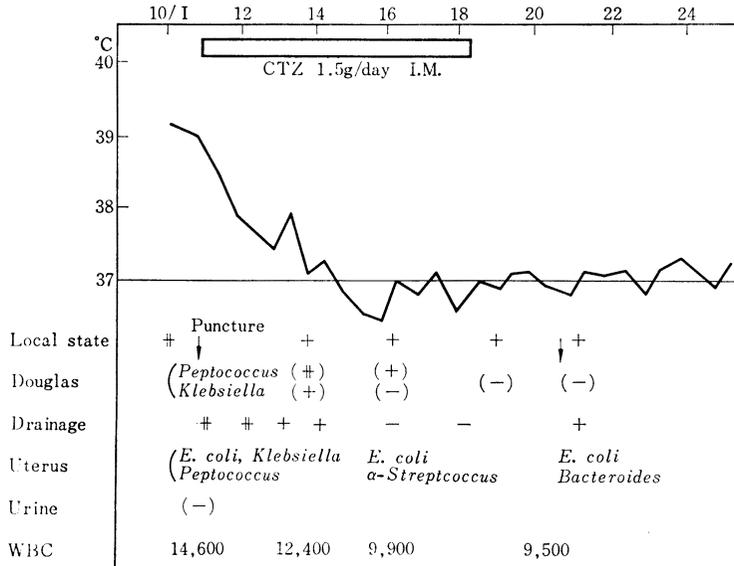
る。ダグラス窩切開で多量の膿汁が排出され, 膿の細菌培養で *Peptococcus* と *Klebsiella* が検出され, さらに子宮内からも *E. coli*, *Peptococcus* および *Klebsiella* が検出されている。早速 CTZ 1日1.5g の筋注を開始し, あわせてダグラス窩からの排膿処置を連日実施したところ, 3日後から局所所見に改善の徴候がみられ, 4日後には解熱し, 排膿も漸次減少して, 5日後には膿汁流出もなく, ついで細菌培養も陰性となり, 治癒に向った (Fig. 4)。

症例5: 下腹痛と左子宮付属器の索状硬結, 圧痛を有する子宮付属器炎であるが, CTZ を5日間投与しても局所所見の変化がなく他剤に切り換えた。

症例6: 子宮体癌で溜膿腫を形成したもので, 軽熱を呈し, 子宮内からの細菌培養で *E. coli* と *Pr. mirabilis* を検出し, 膿性帯下の増量をみた。本例には子宮頸管の開大を行なうとともに CTZ を1日2.0g 投与したところ, 2日後には発熱をみず, 膿性帯下も著明に減少し, 3日後には *Pr. mirabilis* は検出されなかった。

症例7: 人工妊娠中絶術後の子宮内膜炎で, 強い下腹痛を訴え, 子宮体部の圧痛, 抵抗が認められた。本例は

Fig. 4 Y. S. 42 y. Abscess of the adnexitis



最初、1日 2.0 g の CTZ 投与で治療を開始（後に1日 1.0 g に減量）したが、3日後には局所所見が著明に改善され、6日後には子宮内培養（初回 *E. coli* と *Peptococcus* を検出）では陰性となった。

2) 外性器感染症、産褥乳腺炎

超鶯卵大の外陰部発赤をきたした外陰膿瘍例では、膿瘍化傾向が強く、CTZ は無効で切開に至った。起炎菌は *Staph. aureus* で、CTZ の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3例の産褥乳腺炎には CTZ を1回 1.0 g 投与した（症例9, 10, 11）。腫瘍形成に至らない急性乳腺炎には CTZ は奏効し、*Staph. aureus* による化膿性乳腺炎の2例のうち1例が CTZ 無効であった。分離 *Staph. aureus* に対する CTZ の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ である。

3) 尿路感染症

CTZ を尿路感染症7例に筋注投与した。対象は腎盂腎炎および膀胱炎で、投与量は1日 2.0 g が3例、1.0 g が4例で治療日数は4～6日間であった。起炎菌としては *E. coli* が5例から検出され、ほかに *Klebsiella* と *Pseudomonas* が分離された各1例がある。臨床効果の判定は自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見によってくだし、3日以内に菌消失ならびに主要自覚症状に著明な改善をきたしたものを著効とした。成績は著効4例、有効1例、無効2例の結果を得た（Table 4）。症例12～15までの4例の腎盂腎炎では、

うち2例が著効であり、子宮頸癌の制癌剤治療中に併発した症例14（*Pseudomonas* 検出）および症例15（*E. coli* : MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 検出）では投与4日後も菌消失がみられず無効であった。有効例の症例12および13では投与2～3日後に解熱をみ、3日後の尿培養で、*Klebsiella*, *E. coli* とも消失した。帝王切術後を含む3例の膀胱炎（起炎菌：*E. coli*）には4～5日の投与でいずれも有効であった。以上の有効例の起炎菌の MIC は *E. coli* で 3.12～6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 静注

CTZ の静注として、骨盤内感染症および尿路感染症計4例に点滴静注を試みた。投与方法は初回1日 2.0～3.0 g を5%ブドウ糖液に溶解し、1日2～3回に分けて点滴静注し、以後1日量を漸減した（Table 4）。

症例19：産褥3日目から発熱し、悪露、悪臭をきたした産褥子宮内感染に1日 2.0 g を投与したところ、4日目から解熱し、子宮内から *Streptococcus* は消失した。その後 CTZ 1日 1.0 g の筋注に切りかえたが、まもなく局所所見も消失した。

症例20：39°C 台の高熱と強い下腹痛を主訴として緊急入院した。左子宮付属器の圧痛抵抗、ダグラス窩の圧痛、抵抗があり、ダグラス窩穿刺で膿汁を吸引し得た（*E. coli* を証明）。本例では前医で CP, KM の投与を受けていたので、早速 CTZ を8時間毎に 1.0 g ずつ計1日 3.0 g の点滴静注を行なった。経過は3日頃か

ら解熱傾向を示し、下腹痛、圧痛も軽快し始め、4日後には排膿を認めなかった。1日量を2.0gに減量し、さらに3日間投与したところ、発熱を認めず、局所所見も付属器の索状硬度および軽度抵抗を残し、著明な改善をみた。

症例21：流産後の子宮付属器炎、内膜炎に対しCTZを投与し3日目頃から、自、他覚所見の改善をみ、子宮体部圧痛は早期に消失した。

症例22：妊娠7カ月で、39°C台の高熱と腰痛を訴え

て入院した腎盂腎炎で、尿から*E. coli*を検出した。CTZの1日2.0gで治療を開始し、4日後には解熱をみ、尿培養も陰性となった。本例は無症候性細菌尿の顕症化例であり、CTZ治療約2カ月後（妊娠9カ月末）に再発をきたした（Fig. 5）。

3. 臨床成績のまとめ

以上を総括するとCTZの筋注群では産褥子宮内感染、子宮付属器炎などの骨盤内感染症の有効率は85.7%、尿路感染症のそれは71.4%、産褥乳腺炎では66.7

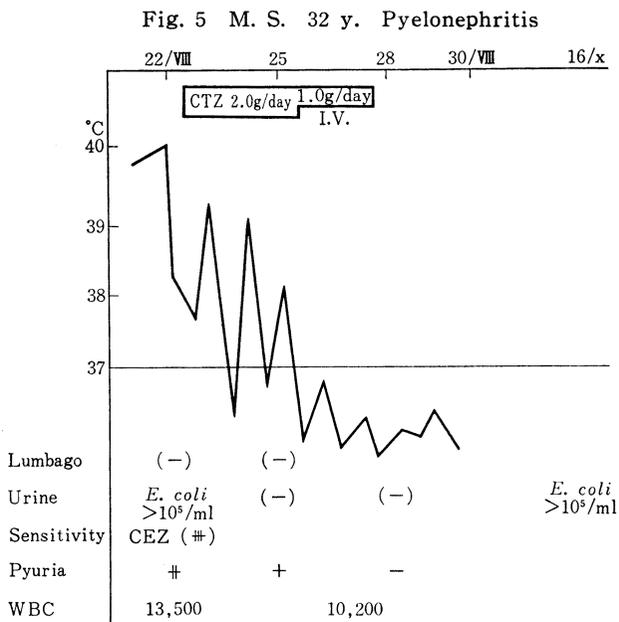


Table 6 Clinical results classified by organisms

Isolated organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
<i>E. coli</i>	7	3	3	1	6/7
<i>Klebsiella</i>	1	1			1/1
<i>Pseudomonas</i>	1			1	0/1
<i>Staph. aureus</i>	3		1	2	1/3
<i>E. coli</i> + <i>Strept. haemolyticus</i>	1		1		1/1
<i>E. coli</i> + <i>Pr. mirabilis</i>	1		1		1/1
<i>E. coli</i> + <i>Peptococcus</i>	2	2			2/2
<i>Klebsiella</i> + <i>Peptococcus</i>	1		1		1/1
Total	17	6	7	4	13/17 (76.5%)

%に効果がみられ、結局 18 例中、著効、有効計 13 例で 72.2% に CTZ の効果が認められた。

静注群では骨盤内感染症、尿路感染症計 4 例に使用し、著効例は認められなかったが、全例有効であった (Table 5)。

また、起炎菌別の治療効果をみた 17 例のうち、13 例 (76.5%) が著効および有効を示し、当然のことながら、起炎菌として最も分離頻度の高い *E. coli* に対する効果が目立った (Table 6)。

4. 副作用

CTZ の筋注に伴う局所の硬結および発赤をきたすものはみられず、点滴静注時の悪心、嘔吐などの副作用も認められなかった。また、一部の症例で CTZ 投与前後の肝機能 (GOT, GPT)、腎機能 (BUN, 尿蛋白など) を検索したが、とくに異常所見を認めなかった。

総 括

Cephalosporin 系抗生物質は作用機序が類似している Penicillin (PC) に比べると、抗菌スペクトラムの拡大など個々の薬剤で個性的である合成 PC と異なり、薬剤間に抗菌力の強弱と体内代謝の差をみるだけで、スペクトラムの変化に乏しい。注射用の Cephalosporin である CER, CET および CEZ でみると、抗菌力、血中濃度および尿中排泄では CER, CEZ はほぼ等しく、体内で代謝されないが、胆汁内濃度は CEZ が高い。CET は体内で一部 deacetyl 化されることもあり、抗菌力は前 2 者に比べて弱い。しかし、いっぽうでは腎毒性がもっとも弱い利点がある。今回登場した CTZ は CEZ の類縁化合物の 1 つであるため CEZ におおよそ類似した特徴を有すると考えてよい。すなわち、感受性の面で当領域の主要起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* および *Staph. aureus* に対する CTZ の発育阻止効果は CEZ と大差なく、MIC の peak は *E. coli* で $3.12 \mu\text{g/ml}$, *Staph. aureus* で $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ である。

CTZ は腸管から吸収されないため、もっぱら筋注あるいは静注で使用されるが、吸収排泄に関する基礎実験では、500 mg 筋注後 30 分で peak に達し、6 時間後には急激な減少をみる。この濃度推移や尿中排泄率 (6 時間まで約 60%) の結果からみると、従来の Cephalosporin 系薬剤⁹⁾と類似した成績が得られている。さらに臍帯血、羊水中へも移行が証明されており、移行の割合は Cephalosporin の一般的傾向を示すものと考えられる。

臨床応用として各種の骨盤内感染症、尿路感染症、産褥乳腺炎など計 22 例 (筋注 18 例、静注 4 例) に使用した成績は筋注投与群では 18 例中 72.2% の有効率を取

め、静注群では 4 例全例に効果が認められた。症患者別では骨盤内感染症で筋注、静注あわせて 10 例中 9 例が著効もしくは有効を示し、なかでもかなり重症の骨盤腹膜炎に効果を収めた点は興味深い。8 例 (筋注、静注) の尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎) では 6 例が著効ないし有効で、無効は腎盂腎炎 2 例 (うち 1 例は子宮頸癌に合併し、*Pseudomonas* 検出) であった。CTZ は腎から大部分排泄され、尿中に高濃度に移行するので尿路感染症の治療上有利であるが、腎機能障害の強い本症には腎の血流減少のため尿中排泄が障害される。このため投与間隔の延長、投与量の減量を計る必要が起ってくる。しかし、一面では減量によって効果が期待できなくなる点もあり、このような場合の薬剤選択には CTZ を含めて慎重を要する。さらに、近年胎児への影響から、妊婦に対する抗生物質投与に注意が喚起されているが、これに関しては現在副作用や胎児障害のうえからも、Cephalosporin 系薬剤は PC, 合成 PC とともに妊婦の感染症に使用できる有用な薬剤の 1 つであり⁹⁾, CTZ の使用意義もある。

1 日投与量による臨床効果の検討であるが、今回の試験では 1 日量 1.0 g と 2.0 g の間にはほとんど有効率の差を認めていない。もちろん、これは症例数とも関係するため今後さらに検討を要する問題である。

む す び

CTZ に関する基礎的検討を行なうほか、産婦人科領域における臨床応用を試み、次の結果を得た。

1. 産婦人科領域分離菌の CTZ 感受性を測定した結果、*Staphylococcus*, *E. coli* および *Klebsiella* では CEZ とほぼ同様の感受性分布が認められ、MIC の peak 値は *Staphylococcus* $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. CTZ の血中濃度は 500 mg 筋注 30 分後に peak 値を示し、2 時間以後濃度は漸減する。さらに、尿中へは、6 時間まで投与量の約 60% が排泄される。

3. CTZ の胎児側移行として臍帯血、羊水移行を証明できた。

4. 臨床応用として骨盤内感染症、尿路感染症、外性器感染症ならびに産褥乳腺炎の計 22 例に使用し、筋注投与群 18 例中、著効、有効あわせて 72.2% (13 例) の有効率を示し、静注群 4 例も全例に効果が認められた。

5. 副作用として特記すべきものは認められなかった。

(本論文の要旨は昭和 50 年 5 月、第 23 回日本化学療法学会総会で発表した)

文 献

- | | |
|--|---|
| <p>1) OGAWA, H. <i>et al.</i>: Abstract of papers presented at the 14 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974</p> <p>2) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 (II) Ceftezole, 1975</p> <p>3) 水野重光, 松田静治 他: 合成 Cephalosporin C の</p> | <p>基礎的, 臨床的研究。産婦の世界, 19 (2): 175~180, 1967</p> <p>4) 水野重光, 松田静治 他: 産婦人科領域における Cefazolin に関する研究。Chemotherapy, 18(5): 763~769, 1970</p> <p>5) 松田静治: 妊婦の感染症。産婦治療, 31(2): 147~152, 1975</p> |
|--|---|

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, SHINICHI SANO, TAKASHI KASHIWAGURA and HIROSHI FURUYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

- 1) Bacteria isolated in the field of obstetrics and gynecology demonstrated that ceftezole (CTZ) sensitivity is distributed almost the same to cefazolin. Peak value of MIC was $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ in *Staphylococcus* and $3.12 \mu\text{g/ml}$ in *E. coli*.
- 2) Blood level after intramuscular injection of CTZ 500 mg, attained to peak in 30 minutes, and decreased gradually after 2 hours. About 60% of the dose was excreted in urine within 6 hours.
- 3) CTZ transfer to fetus was proved in umbilical cord blood and amniotic water.
- 4) CTZ was injected intramuscularly or intravenously for 4 ~ 8 days at a daily dose of 1 ~ 3 g to 22 cases of various infections, and the clinical effects of the drug were investigated. As a result, efficacy of the drug was recognized in 13 cases (effective ratio 72.2%) of intramuscular injection group and in all 4 cases of intravenous injection group. No noteworthy side effect was noted with CTZ.