

産婦人科領域における Cefmetazole (CS-1170) の臨床的研究

張 南薫・上原一浩・杉崎賢三
鈴木秀宜・竹之内民雄・木村秀一
昭和大学医学部産婦人科学教室

国 井 勝 昭
国井産婦人科病院

(昭和 54 年 4 月 5 日受付)

新しい Cephamycin 系抗生物質 Cefmetazole (CS-1170) について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

Cefmetazole 静注後の吸収、臍帯血、羊水中移行を 14 例の産婦について測定した。1 回 1.0g 静注後の吸収は速く、母体血中濃度は 20 分前後でピーク値 107~142 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後急速に減少し、1 時間値 61 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 2.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臍帯血中移行は良好で、投与後 15~20 分で 16.3~26.5 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められ、最高値は 1 時間 30 分に 28 $\mu\text{g/ml}$ を示し、移行率は母体最高値のはぼ 1/5 であった。羊水中への移行は初期においては 1.36~9.8 $\mu\text{g/ml}$ とバラツキがあり、後期にはやや高くなり最高 13.0 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。

臨床成績は、子宮内膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 4 例、骨盤腹膜炎 1 例、外陰膿瘍 1 例、乳腺炎 1 例、腎盂腎炎 1 例の合計 10 例の婦人科的感染症に対し、1 回 1.0~2.0g 1 日 1~2 回静注の投与方法で全例に効果を認めた。副作用は軽度の悪心嘔吐を 1 例に認め、臨床検査所見では特別な変化はなかった。

以上の成績から、Cefmetazole の産婦人科領域における有用性を認めることができた。

ま え が き

Cefmetazole は 1972 年、三共株式会社によって開発された Cephamycin 系に属する新規抗生物質であり、Fig. 1 のような構造を有する。

本剤はセファロスポラン酸の 7 位にメトキシ基を有するため、 β -lactamase 抵抗性が強い。

このため細菌学的特徴として、耐性大腸菌を含む β -lactamase 産生菌に対し強い抗菌力を示し、従来のセファロスポリン系、ペニシリン系に無効な細菌類にも抗菌力を示す¹⁾。

本剤の体内動態は、筋注・静注により高い血中濃度が得られ、半減期は約 1 時間である。

体内では代謝を受けず活性型のまま尿中に高率に排泄

される。また、毒性も低い^{1,2)}。

われわれは本剤について、産婦人科領域において検討を行ない、結果を得たので以下に報告する。

実 験 方 法

体内濃度測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により測定し、標準曲線は、血液検体は人血清、羊水は pH 6.0 の磷酸緩衝液を使用した。

臨床試験は、産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和 53 年 4 月から 7 月までの間に、昭和大学病院産婦人科および関連施設に入院した患者に使用した。

実 験 成 績

臍帯血、羊水中移行濃度

胎児側への移行を観察するため臍帯血、羊水中濃度を測定した。分娩前、Cefmetazole 1.0g を産婦に静注し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。成績は Table 1, Fig. 2 のとおりで、各時間帯の平均値は Fig. 3 に示すとおりである。13 分から 4 時間 にわたる種々の時間帯内に合計 14 例の採取測定が行なわれた。

Fig. 1 Chemical structure of Cefmetazole

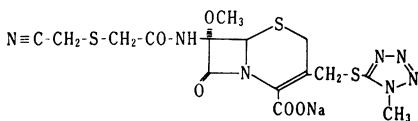
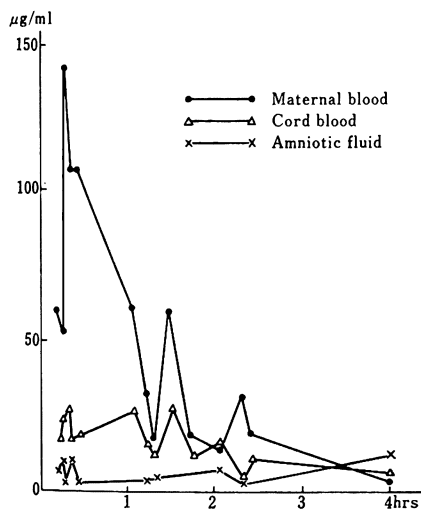


Table 1 Transference of Cefmetazole into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection 1.0g

Name	Hours after administration	Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
N	13'	60.0	17.0	5.3
K	15'	53.5	23.9	9.8
M	17'	142.0	26.5	1.36
S	20'	107.0	16.3	9.5
Y	25'	107.0	18.0	1.98
K	1°05'	61.0	26.4	—
F	1°15'	37.5	15.2	2.05
I	1°20'	16.6	12.5	4.35
S	1°30'	60.0	28.0	—
K	1°45'	17.8	11.4	—
H	2°04'	13.5	15.3	6.4
O	2°20'	31.0	4.7	3.6
N	2°25'	18.8	11.0	—
T	4°00'	2.06	4.9	13.0

Fig. 2 Transference of Cefmetazole into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection 1.0g



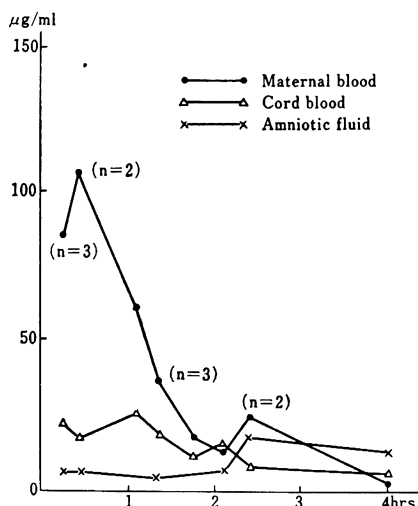
1) 静注時の母体血清中濃度 (Table 1, Fig. 2, 3)

図示のとおり、14例について測定した成績は1.0g 静注後20分前後でピーク値107~142 µg/mlを示し、以後急速に減少し、1時間値61.0 µg/ml、1時間半値38.0 µg/ml、2時間値13.5 µg/ml、2時間半値18.0 µg/ml、4時間値2.06 µg/mlであった。

2) 静注時の臍帯血清中濃度

臍帯血中移行は良好で速やかである。Table 1 および Fig. 2, 3 のとおり、投与後15~25分で、16.3~26.5 µg/mlの移行が認められ、1時間前後では15.2~28.0

Fig. 3 Transference of Cefmetazole into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection 1.0g (means)



µg/ml が認められ、以後漸減することは母体と同傾向であるが、2時間以降は多くの例で母体血より高値が検出されることは他のセファロスポリンと同傾向である。4時間値は4.9 µg/ml が認められた。

3) 静注時の羊水中移行濃度

羊水中濃度は一般に低いことは他の抗生剤と同様であるが、移行は確実に認められる。初期においては1.36~9.8 µg/ml とバラツキがあるが、後期においてはやや高くなり4時間値は13.0 µg/ml が認められた。

臨床試験

1. 対象および投与方法

昭和53年4月から7月までの間に昭和大学産婦人科および関連施設に入院した10例の産婦人科的感染症に使用した。Table 2 に示すとおり子宮内膜炎2例、子宮旁結合織炎4例、骨盤腹膜炎1例、外陰膿瘍1例、乳腺炎1例、腎盂腎炎1例の合計10例である。投与方法は1回1.0g 静注、1日2回を原則としたが、一部1回2.0g 点滴静注、1日1~2回の例も含まれている。

2. 効果判定基準

効果判定には、起炎菌の消長、自覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消長を中心として、菌の消失または著明な減少のない場合は無効、自覚症状の消失程度が著明でないものは不明または無効とした。尿路感染症は、UTI 研究会のUTI薬効評価基準を参考とし、おおむねその基準に従い判定した。

3. 疾患別臨床効果 (Table 3)

Table 3 に示すとおり、流産後の子宮内膜炎2例では、それぞれグラム陽性球菌あるいは *E. coli* による感染例

Table 2 Clinical effects of Cefmetazole in gynecological infections

Case No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Administration method	Dosage of Cefmetazole			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)			
1	21	Acute endometritis	Abortion I. U. D.	GPB	I. V.	1 × 1	8	8	Good	Eradicated	—
2	28	Acute endometritis	Abortion Tubeterilisation op.	<i>E. coli</i> (5.5 µg/ml)	I. V.	1 × 2	5 1/2	11	Good	Eradicated	—
3	19	Acute parametritis	Abortion	negative	I. V.	1 × 2 1 × 1	1 3	5	Good	—	—
4	25	Acute parametritis endometritis	Abortion	<i>Enterobacter</i> (1.1 µg/ml)	I. V.	1 × 2	4 1/2	9	Good	Eradicated	nausea vomiting
5	35	Acute parametritis	Abortion	negative	I. V.	1 × 1	5	5	Good	—	—
6	30	Acute parametritis	Cervicalriess Total hysterectomy	<i>P. mirabilis</i> <i>Klebsiella</i>	I. V.	2 × 1	4	28	Good	Suppressed	—
7	34	Acute pelvic peritonitis		<i>Klebsiella</i>	I. V.	2 × 1	7	13	Good	Suppressed	—
8	31	Vulval abscess	Perinealriess	<i>S. faecalis</i> (0.53 µg/ml)	I. V.	1 × 2	2 1/2	5	Good	Eradicated	—
9	25	Acute mastitis		<i>S. epidermidis</i> (0.85 µg/ml)	I. V.	2 × 1	5	10	Good	Suppressed	—
10	41	Acute pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	I. V.	2 × 2 2 × 1	4 1	17	Good	Eradicated	—

Table 3 Clinical efficacy of Cefmetazole classified by diagnosis

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Poor	Total	
Endometritis		2		2	100
Parametritis		4		4	
Pelvic peritonitis		1		1	
Vulval abscess		1		1	
Mastitis		1		1	
Pyelonephritis		1		1	

Table 4 Clinical efficacy of Cefmetazole classified by isolated organisms

Isolated organisms	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Poor	Total	
GPB		1		1	100
<i>E. coli</i>		1		1	
<i>Enterobacter</i>		1		1	
<i>P. mirabilis</i> + <i>Klebsiella</i>		1		1	
<i>Klebsiella</i>		2		2	
<i>S. faecalis</i>		1		1	
<i>S. epidermidis</i>		1		1	

Table 5 Bacteriological response to Cefmetazole

Isolated organisms	Response				Total
	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced	
GPB	1				1
<i>E. coli</i>	1				1
<i>E. cloacae</i>	1				1
<i>P. mirabilis</i>		1			1
<i>Klebsiella</i>	1	1		1	3
<i>S. faecalis</i>	1				1
<i>S. epidermidis</i>		1			1
Total	5	3		1	9

であるが、本剤 8~11g の静注で、いずれも菌の消失、症状の改善が認められ、有効と判定された。同じく骨盤内感染症で、流産後または手術後の子宮旁結合織炎の 4 例では、*Enterobacter* の検出された 1 例を含め、いずれも 5~9g の静注で、菌の消失、症状の改善が認められ有効と判定された。子宮全剝術後の子宮旁結合織炎（骨盤死腔炎）の 1 例からは *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* が検出され、1 回 2.0g, 1 日 2 回および 1 回 1.0g 1 日 2 回を総計 10 日間、合計 28g 投与し、菌の明らかな減少および症状の改善が認められ、有効と判定された。また、*Klebsiella* の検出された骨盤腹膜炎の 1 例は 13g の投与で菌の減少、症状の改善を認め、有効と判定された。表在性感染では会陰裂傷後の外陰膿瘍例は、*Streptococcus faecalis* が検出されたが、5g の投与で菌の消失、症状の改善が認められた。また、産褥乳腺炎

の 1 例からは *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが、10g の投与で菌消失、症状改善が認められ有効と判定された。尿路感染症の 1 例は *Klebsiella* が 10^5 検出されたが、1 回 2.0g 1 日 2 回 4 日間と 1 回 2.0g 1 日 1 回 1 日間合計 18g の投与で菌の消失、尿所見の改善が認められ有効と判定された。すなわち、10 例中 10 例が有効であり、100% の有効率を認めた。

4. 起炎菌別臨床効果 (Table 4)

Table 4 のとおり、培養陰性の 2 例を除くと、8 例から 7 種 9 株の菌が検出された。このうち、*Proteus mirabilis* と *Klebsiella* の混合感染した骨盤死腔炎と、*Klebsiella* の検出された骨盤腹膜炎の 1 例は菌の完全消失には到らなかったが、臨床的には有効と判定され、全例有効であった。

5. 細菌学的効果 (Table 5)

Table 6 Laboratory findings before and after administration of Cefmetazole

Case No.	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4$)		WBC (/mm ³)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
No. 1	11.7	11.5	35	36	330	399	5,300	3,500
No. 2	11.0	11.2	33	35	352	329	4,500	2,900
No. 3	10.5	10.5	31	30	316	305	5,800	3,000
No. 4	11.5	12.9	34	35	322	349	3,500	5,300
No. 5	11.7	11.8	36	36	408	360	6,200	4,600
No. 6	11.4	12.5	34	38	364	405	7,500	9,900
No. 7	12.5	14.1	44	43	422	485	10,300	6,400
No. 8	9.9	10.7	33	34	336	415	3,500	3,500
No. 9	12.5	12.9	39	40	505	429	5,800	5,200
No. 10	13.9	15	38	42	404	455	15,400	7,800

Case No.	GOT (U)		GPT (U)		AL-P (KK)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
No. 1	40	30	35	25			14	12
No. 2	13	12	13	9	3.3	2.7	14.8	8.8
No. 3	12	11	10	9	4.9	2.8	5.7	6.7
No. 4	23	15	19	11	4.5	3.8		
No. 5	14	13	12	17	2.8	3.2	9.7	10.7
No. 6	12		8		6.4		10.9	
No. 7	12	17	5	14			13.1	11.5
No. 8	18	20	17	7	8.0	8.1	12.7	14.3
No. 9	18	20	22	17	3.4	4.9	10.3	11.7
No. 10	21		14		5.4		14	

グラム陽性球菌類では、GPBの1例は消失、*Streptococcus faecalis*の1例も消失、*Staphylococcus epidermidis*の1例は減少、グラム陰性桿菌類では*E. coli*の1例は消失、*Enterobacter cloacae*の1例は消失、*Proteus mirabilis*の1例も減少、*Klebsiella*の2例中消失1例、減少1例であった。総計すると、消失5例、減少3例、交代1例であった。すなわち消失率は62%であった。

6. 副作用

1例(症例4)に初回注射後悪心嘔吐1回を認めたが、投与中止には至らなかった。他の症例においては、いわゆるアレルギー反応のような副作用は認めず、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。使用前後の血液一般所見、肝機能、腎機能検査所見はTable 6に示したが、検査をおこなった症例においては使用後に異常変化を示した例はなかった。

以上の成績を総括すると、Cefmetazoleは産婦人科感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

考 察

基礎的試験成績からみると、本剤は耐性大腸菌を含むβ-lactamase産生菌に対し強い抗菌力を有し、とくにグラム陰性菌に対しては従来のセファロスポリン系薬剤より強力な抗菌力を有するので、これらの菌による感染症に有用な抗生剤となることが期待される。この点に関し、昭和52年12月の第25回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウムにおいて基礎的・臨床的研究の結果が報告され、その有用性が認められた²⁾。

今回、われわれは本剤の産婦人科領域における有用性を検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科領域における感染症起因菌はその約60~70%がグラム陰性桿菌で占められるとの報告が多く、われわれの経験も同傾向である^{4,5)}。本剤はその細菌学的特徴からみてわが領域における有用性は相当期待できるものと思われる。この点に関し、シンポジウムでの報告では、臨床分離のグラム陰性桿菌類に対しては、他のセファロスポリン系抗生物質よりも抗菌力の秀れていることが明らかにされており、また、産婦人科臨床における起炎菌別臨床効果、細菌学効果いずれもそれと一致

してよい成績が認められている。

本剤の吸収に関しては、シンポジウムならびに文献における報告では吸収は良好で、筋注または静注後速かにピークレベルに達し、血中濃度の Half-life は筋注で約 1.4 時間、静注で約 1 時間であると報じられている。また排泄も速く、尿中排泄率は 6 時間で 80% 前後になると報告されている。われわれの妊婦についての血中濃度測定成績もほぼこれに一致する成績でピーク値は 15~30 分に 107~142 $\mu\text{g/ml}$ に達することを認めた。これらの成績から 1 回投与量は 1.0~2.0g 1 日 2 回を要するものとみられる。臍帯血への移行はかなり良好で、1.0g 静注後最高 28 $\mu\text{g/ml}$ (1 時間 30 分) が検出され、羊水中にも最高 9.8~13.0 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。これは、他のセファロスポリンと比べ、ややよい移行であるとみられる。すなわち、本剤の抗菌スペクトル、抗菌力、吸収排泄、臓器移行動態などからみて、婦人科感染症、周産期感染症、尿路感染症に対する適応価値があるものと考えられる。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1 回 1.0~2.0g 1 日 1~2 回静注の投与方法で全経験例 10 例に効果を認めることができた。なかんづく、流産後の子宮内感染症や骨盤内感染症など、または手術経過に伴った骨盤内感染症は最も産婦人科的特徴のある症例であるが、これらに良好な成績を収めることができたのは、特記すべきことであり、シンポジウムにおいて集計された成績^{2,3)}と同程度である。

副作用については、一般に少ないという報告が多く、われわれも軽度のものを 1 例経験しただけである。シン

ポジウムにおける報告では 1.8% の発現率であると報じられている。

本剤は静注、筋注いずれの経路でも投与されるので、他のセファロスポリン同様の注意が必要であろう。種々の検査所見に対する影響は、今回のわれわれの使用範囲では少なく、シンポジウムにおける集計成績でも少なかったが、大量長期にわたる使用では当然慎重な観察を要するものと思われる。

む す び

新しい Cephameycin 系抗生物質 Cefmetazole について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。吸収は良好で、1 回 1.0g の静注で、最高 107~142 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を 20 分前後に得た。臍帯血、羊水中への移行は良好で速い。産婦人科的感染症に対し、1 回 1.0~2.0g 1 日 1~2 回静注投与方法で 10 例中全例に有効例を認め、副作用は少なかった。

文 献

- 1) CS-1170 概要 1, 2, 三共株式会社発行
- 2) 第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム II, CS-1170。昭和 52 年 12 月
- 3) CS-1170 (Cefmetazole : CMZ) 論文特集号。Chemotherapy 26(S-5), 1978
- 4) 張 南薫, 木村武彦, 大沼靖彦, 国井勝昭, 斎藤忠明, 高橋亨正, 藤山武久, 小森山義弘 : 産婦人科領域における Ceftezole に関する臨床的検討。Chemotherapy 24(4) : 1149~1155, 1976
- 5) 張 南薫, 上原一浩, 杉崎賢三, 瀬尾文洋, 宮上順志, 斎藤裕, 中山徹也, 国井勝昭 : 産婦人科領域における Cefoxitin に関する臨床的研究。Chemotherapy 26(S-1) : 469~475, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFMETAZOLE (CS-1170) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, KAZUHIRO UEHARA, KENZO SUGIZAKI, HIDENOBU SUZUKI,
TAMIO TAKENOUCI and SHUICHI KIMURA

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

KATSUAKI KUNII
Kunii Hospital

The following results were obtained in a clinical trial of a new cephamycin antibiotic Cefmetazole (CS-1170) in the gynecological and obstetrical fields.

1. Absorption and transference into cord blood and amniotic fluid of Cefmetazole after intravenous injection were examined in 14 parturient women. The antibiotic was rapidly absorbed after an intravenous injection of 1g. The blood level in the mother reached a peak of 107 to 142 $\mu\text{g/ml}$ about 20 minutes later, followed by a precipitous decrease to 61 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour later and to 2.06 $\mu\text{g/ml}$ 4 hours later. It transferred into cord blood well. The cord blood level was 16.3 to 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 15 to 25 minutes later and reached a peak of 28 $\mu\text{g/ml}$ 90 minutes later, which was approximately one-fifth of the maximal blood level in mothers. The concentration of Cefmetazole in amniotic fluid varied from 1.36 to 9.8 $\mu\text{g/ml}$ at first and then rose gradually to a peak of 13.0 $\mu\text{g/ml}$.

2. A total of 10 patients with infection in the gynecological field including 2 endometritis, 4 parametritis, 1 pelvic peritonitis, 1 pudendal abscess, 1 mastitis, and 1 nephropylitis were given 1 or 2 times intravenous injection of 1 to 2g of Cefmetazole daily. The treatment was effective in all patients. Slight nausea and vomiting were found as side effects in one case. No special changes were found in laboratory examination.

The above results indicate the utility of Cefmetazole in the gynecological and obstetrical field.