

## 産婦人科領域における Cefuroxime の基礎的および臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科教室

新合成セファロsporin剤 Cefuroxime の母児間各種移行濃度および臨床例について検討した。臍帯血中では母体血中にくらべて Cefuroxime の濃度のピークは約 30 分遅れ、ピーク値も約 1/4 であった。羊水中ではピークはさらに遅れ 8 時間後にも残留の傾向が見られた。新生児では血中濃度は低いが 24 時間後にも血中に残留の傾向が見られた。妊娠初期胎児への移行濃度は母体血中より高く、特に腎における濃度が高かった。母乳中への移行は従来の抗生剤に比較してほぼ中等度であった。臨床的には 4 例中 3 例に有効の結果が得られたが、他の 1 例は悪心・嘔吐のため投与を中止した。

Cefuroxime は英国 Glaxo (グラクソ) 社で開発された注射用セファロsporin C 系の抗生物質であり、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する抵抗性が強く、体内で代謝されずに活性型のまま尿中に排泄される。抗菌力は従来のセファロsporin 系薬剤と同様に緑膿菌には感受性がないが、一部の耐性菌にもスペクトラムが拡大され、かつ血中濃度半減期も 1~1.5 時間と比較的長い<sup>1)-3)</sup>。今回、われわれは本剤に対して基礎的および臨床的検討を行ったのでその成績について報告する。

## I. 母児間における薬剤の移行濃度

母体に Cefuroxime (以下 CXM と略記する) 750 mg を静脈注射したときの臍帯血、羊水、妊娠初期胎児、新生児および母乳などへの本剤の移行濃度を調べた。

濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、培地には Heart infusion agar にクエン酸ナトリウムを 1% 添加したものを pH 6.5 に調整し薄層カップ法で行なった。Standard 希釈には 0.1 M phosphate buffer を使用した (Cefuroxime 体内濃度測定法資料による)。

## 1. 臍帯血、羊水中への移行 (Table 1)

29 例の妊婦に CXM 750 mg を静注し、母体血中濃度、臍帯血中濃度および羊水中濃度を注射後 3 分から 8 時間 55 分の間で測定した。

母体血中濃度のピーク値は静注直後に 60  $\mu\text{g/ml}$  を示し、40~50 分で半減し以後急速に減衰して 6~7 時間までは検出されるが 7.5~8 時間以後は完全に消失していた。

臍帯血中では CXM の濃度のピークは母体血中より 30 分遅れて現われ、その値も約 1/4 であった。

羊水中ではピークはさらに 1~2 時間遅れその値は臍帯血中とほぼ等しかったが、7.5~8 時間後に母体血中で消失した後も羊水中ではなお 3  $\mu\text{g/ml}$  位が検出された。

Table 1 Transfer of CXM into maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 750 mg i. v. ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Time   | Maternal serum | Umbilical cord serum | Amniotic fluid |
|--------|----------------|----------------------|----------------|
| 3'     | 60             | 1.4                  | —              |
| 5'     | 40             | 5.6                  | —              |
| 15'    | 17             | 9.0                  | 0              |
| 20'    | 17             | 10.0                 | 0.56           |
| 30'    | 23             | 11.5                 | 1.1            |
| 40'    | 11.5           | 6.8                  | 0.45           |
|        | 34             | 13                   | 0.83           |
| 50'    | 23             | 7.8                  | 0.6            |
| 55'    | 9.7            | 7.8                  | 0.52           |
| 1° 00' | 25             | 11.5                 | 10             |
| 1° 5'  | 6.0            | 8.4                  | 0.36           |
| 10'    | 15             | 9.0                  | —              |
| 40'    | 7.8            | 4.6                  | —              |
|        | 1.9            | 2.7                  | —              |
| 45'    | 2.4            | 2.9                  | 3.0            |
| 50'    | 1.6            | 2.4                  | 4.0            |
|        | 6.8            | 9.0                  | 4.0            |
| 55'    | 9.5            | 6.0                  | —              |
| 2° 00' | 10             | 9.7                  | —              |
| 40'    | 6.8            | 5.2                  | 11.5           |
| 50'    | 1.6            | 3.0                  | 17.0           |
| 3° 00' | 10             | 8.4                  | —              |
| 4° 25' | 1.0            | 4.0                  | trace          |
| 40'    | 0.64           | 1.6                  | 4.6            |
| 6° 00' | 0.4            | 1.9                  | —              |
| 20'    | 1.1            | 1.5                  | 7.4            |
| 7° 35' | 0.18           | 0.68                 | —              |
| 8° 30' | 0              | 0.64                 | 2.2            |
| 55'    | 0              | 0.84                 | 3.0            |

Each value in the table was obtained from an individual case.

Table 2 Serum level of CXM in neonates after 750 mg i. v. ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Time after labor | Mat. serum | Umbilical cord serum | Serum of neonates |      |      |      |       |
|------------------|------------|----------------------|-------------------|------|------|------|-------|
|                  |            |                      | 3°                | 6°   | 9°   | 12°  | 24°   |
| 40'              | 34         | 13                   | 0.96              | —    | —    | 0.7  | 0.15  |
| 55'              | 9.7        | 7.8                  | 1.3               | 1.1  | 0.75 | 0.82 | 0.24  |
| 1° 10'           | 15         | 9                    | 1.3               | 0.66 | 0.45 | 0.36 | 0     |
| 1° 50'           | 1.6        | 2.4                  | 0.7               | 0.51 | 0.38 | 0.24 | trace |
| 3° 00'           | 10         | 8.4                  | 1.9               | 0.98 | 0.65 | 0.24 | 0.12  |
| 4° 25'           | 1.0        | 4.0                  | 0.98              | 0.7  | 0.54 | 0.41 | 0.12  |
| 4° 40'           | 0.64       | 1.6                  | 0.36              | 0.36 | 0.7  | 0.14 | trace |

## 2. 新生児血中への移行 (Table 2)

上記 29 例中 7 例について娩出後の新生児の血中濃度を経時的に測定した。新生児血中では CXM の濃度は母体血中の約 1/10 くらいとはるかに低かったが、24 時間以後でもなおわずかながら残存の傾向が見られた。

## 3. 胎児への移行 (Table 3)

妊娠 7~13 週の初期胎児では投与 2 時間 30 分以降は母体血中濃度より高く、特に腎における濃度は全例とも他の臓器より高かった。

Table 3 Distribution of CXM into tissues of fetus after a single i. v. dose of 750 mg

| Case No. | Time after administration | Maternal serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Fetus organ ( $\mu\text{g/g}$ ) |       |      |       |        | Fetus (whole body) |
|----------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------|------|-------|--------|--------------------|
|          |                           |                                     | Brain                           | Heart | Lung | Liver | Kidney |                    |
| 1        | 2° 30'                    | 1.75                                |                                 | 1.0   | 2.05 | —     | 8.4    | 2.8                |
| 2        | 4° 20'                    | 0.32                                |                                 |       |      |       |        |                    |
| 3        | 4° 30'                    | 0.69                                | 0                               | 1.8   | —    | 1.0   | 8.0    |                    |
| 4        | 5° 00'                    | 0.34                                | 0                               | 2.8   | 1.6  | 1.28  | 4.0    |                    |

Week : 7~13 of pregnancy

Table 5 Clinical efficacy of CXM

| Case No. | Age | Diagnosis      | Underlying disease                      | Causative organism                  | Dosage of CXM           |                 | Administration route | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect     |
|----------|-----|----------------|---|-------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|          |     |                |   |                                     | daily dose (mg × times) | Duration (days) |                      |                 |                        |                 |
| 1        | 36  | Pyelonephritis | Utero-cervical cancer (after operation) | <i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> †/ml | 750 × 2                 | 5               | D. I.                | Effective       | Decreased              | —               |
| 2        | 61  | Pyelonephritis | Utero-cervical cancer                   | <i>Streptococcus faecalis</i>       | 750 × 2                 | 5               | I. V.                | Effective       | Eliminated             | —               |
| 3        | 45  | Parametritis   | Utero-cervical cancer (after operation) | <i>E. coli</i>                      | 750 × 2                 | 6               | D. I.                | Effective       | Eliminated             | —               |
| 4        | 32  | Pyometrium     | Missed abortion                         | <i>Acinetobacter Bacteroides</i>    | 750 × 1                 | —               | I. V.                | —               | —                      | Nausea Vomiting |

Table 4 Transfer of CXM into mother's milk after 750 mg i. v. ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Case No. | Time |      |      |      |      |       |
|----------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 1°   | 2°   | 3°   | 4°   | 5°   | 6°    |
| 1        | 0.16 | 0.30 | 0.33 | 0.29 | 0.30 | trace |
| 2        | 0.32 | 0.50 | 0.48 | 0.46 | 0.49 | 0.42  |
| 3        | 0.30 | 0.32 | 0.32 | 0.37 | 0.23 | 0.14  |
| 4        | 0.32 | 0.42 | 0.37 | 0.34 | 0.20 | 0.14  |
| 5        | 0.28 | 0.28 | 0.37 | 0.30 | 0.33 | 0.30  |

## 4. 母乳中への移行 (Table 4)

授乳中の婦人に CXM を投与し、母乳中移行を経時的に測定した。投与後 1~6 時間の母乳中の濃度は血中濃度よりかなり低く、各測定点とも 0.5  $\mu\text{g/ml}$  以下で、これは従来のセファロsporin 系抗生物質と比較してほぼ中等度と考えられる。

## II. 臨床成績

4 例に CXM 750 mg を 1 日 2 回静注または点滴静注により投与して、そのうち 3 例は臨床的にも細菌学的にも効果のみとめたが、他の 1 例は副作用のため初回投与のみで中止したので効果は不明であった (Table 5)。

症例 1, 2 子宮頸癌の術後または放射線治療中に併発した腎盂腎炎で, CXM により 3~4 日後に臨床症状の改善および尿中細菌の消退により有効とみとめた。

症例 3 子宮頸癌術後の子宮旁結合織炎で CXM の投与により切開排膿中の *E. coli* の消失をみとめた。

症例 4 稽留流産に伴う子宮溜膿腫であるが CXM の静注により悪心の嘔吐を訴え, この副作用は再現性がみとめられたので投与を中止した。

### III. 副作用および臨床検査

上記の症例 4 における悪心・嘔吐以外には, 副作用はみとめられず, 血液, 尿・生化学的臨床検査においても本剤による異常値はみとめられなかった。

### IV. 考 按

Cefuroxime の母児間移行のパターンは在来の同類の抗生物質のそれと大差はないが, 本剤が母体血中で良好な濃度パターンを示す一方, 腎により排泄されることから妊娠初期胎児の血中濃度が高く, かつ母体に本剤を投与した場合の新生児では母体に比べてやや残留の傾向が

認められ, これは他のセファロスポリン剤よりも長く, 妊娠時の使用には注意が必要であろう。

臨床的には症例が少ないので今後の検討にまつ点が多いが, 通常の産婦人科領域の感染症には 750 mg 1 日 2~3 回で一応の効果が期待されよう。

### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime — a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiot.* 24: 29~37, 1976
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIFFITHS & J. E. THORNTON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 511~519, 1976
- 3) RYAN, D. M.; C. H. O'CALLAGHAN & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 520~529, 1976

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIROFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical College

New synthetic cephalosporin cefuroxime (CXM) was studied on various transfer levels between mother and fetus and on clinical efficacy.

CXM concentration in umbilical cord blood reached a peak about 30 minutes later than in maternal blood and its peak value was about 1/4 of that in maternal blood. CXM concentration in amniotic fluid reached a peak more slowly, with a tendency toward retention in 8 hours after CXM treatment. In neonate CXM showed low blood levels, though with a tendency toward retention in blood in 24 hours after CXM treatment. Fetal levels of CXM, transferred from mother in the early stage of pregnancy, were higher than maternal levels, and higher concentration was noticed particularly in kidney. Transfer of CXM to maternal milk was rather moderate, compared with the conventional antibiotics.

The clinical results of CXM were effective in 3 out of 4 cases; the therapy was discontinued in the remaining 1 case due to nausea and vomiting.