

Ceftizoxime の基礎と臨床 ——子宮、付属器濃度および臨床的検討——

中村 英世

川崎市立川崎病院産婦人科

新しいセファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime を子宮筋腫にて腹式子宮全摘術を行った 32 例に 1g 静注し、血清中濃度、子宮および付属器組織濃度を測定した。血清中濃度は two compartment open model, 子宮および付属器組織濃度については three exponential model 式により薬動力学的解析を行った。

子宮各組織最高濃度に達する時間は子宮筋層が 3.6 分間と最も速く、最も遅かった卵巣との間には約 9 分間の差があった。組織対血清中最高濃度比は子宮内膜 46%, 筋層 42%, 卵管 41%, 頸部 34%, 卵巣 23% の順で、回帰した各組織濃度推移と各種細菌に対する本剤の抗菌力との関係から、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* をはじめとする GNB, さらに *S. pyogenes*, *S. aureus* やその他の GPC が原因の子宮内感染症に対して、本剤の有用性が認められた。

子宮付属器炎 3 例 (*Lactobacillus* 1, unknown 2), 骨盤腹膜炎 3 例, 内付属器炎合併 2 例 (*E. coli* 2, unknown 1), 急性腎盂腎炎 3 例 (*E. coli* 2, *Klebsiella* 1) および *Staphylococcus aureus* が検出された化膿性外陰炎 1 例の計 10 例に、本剤を 1 回 0.5~2g, 1 日 2 回, 4~8 日間, 点滴 1 例を除き静注し、著効 7 例, 有効 2 例, 無効 1 例の臨床効果が得られた。副作用は 1 例も経験せず、投与前後の末梢血, 肝機能, 腎機能, および電解質諸検査成績においても著明な変化を認めなかった。

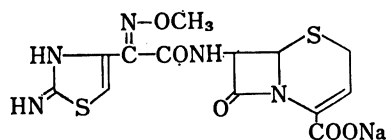
以上の薬動力学的ならびに臨床成績から、本剤は産婦人科領域において first choice となる新しいセファロスポリン系抗生物質の資格を有するものと考えられた。

各種感染症への抗生物質の選択についての従来からの判断基準は、*in vitro* での抗菌力だけが最重要視され、投与方法、投与間隔などの問題にしても、その抗生物質の血清中濃度を参考にして決められていたに過ぎない。感染の対象が各種臓器、組織である以上、その組織内の抗生物質濃度およびその経時変化を測定し薬動力学的検討を行うことによって、特定組織の炎症に対する抗生物質の適確な選択、投与方法、投与間隔、投与量など投与スケジュールの論理的決定に役立ち、有効性と安全性の追求が可能となろう。

最近、セファロスポリン系抗生物質が各種細菌感染症に対して多くの場合、その使用選択の第 1 に挙げられていることに異論はないであろう。その理由は抗菌スペクトルが広いこと、重篤な副作用が少ないこと、さらにペニシリン誘導体との交差耐性が比較的少ないことにあると思われる。

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は藤沢薬品工業中央研究所で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などグラム陰性桿菌, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* などグラム陽性球菌の従来セファロスポリン系抗生物質が抗菌力を有していた各種起炎菌に対してさらに抗菌力が増強され、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae* など従来のセファロスポリン系抗生物質がほとんど抗菌力を有しないか、弱かったグラム陰性桿菌に対して、また *P. cepacia* など一部のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌や *B. fragilis* を始めとするグラム陰性および陽性嫌気性菌に対して良好な抗菌力を有し、スペクトルの拡大がみられるようになった¹⁾。血清中半減期は CEZ よりは短かいが CTM や CMZ よりも長く、主排泄経路は腎であるが腎毒性その他毒性も弱いとされている¹⁾。この Ceftizoxime を腹式子宮全摘術施行患者に術前に静脈内投与し血清中濃度、子宮組織濃度について検討を加えるとともに、産婦人科領域における各種感染症 10 例に本剤を投与し、臨床的検討を併せて行い、Ceftizoxime の有用性を検討したのでここに報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime



子宮および子宮付属器濃度

1. 方 法

a. 対 象

対象は本院婦人科病棟に入院し、子宮筋腫のために腹式子宮全摘術および付属器切除術を行った32症例である。年齢は32才から70才にわたっており、体重は39 kg～58 kg、平均50.2 kgであった。術前に検査した末梢血の赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清中の尿素窒素、クレアチニンはほぼ正常範囲内であった。麻酔方法は全例腰椎麻酔であった (Table 1)。

b. 投与方法および測定方法

Ceftizoxime 1 g を5%ブドウ糖 20 ml に溶解し、これを術前に肘静脈から静注し、静注から子宮動脈結紮までの時間を検体採取時間とした。検体採取時間は手術操作との関係で厳密に一定にできないので、A群 (～30分)、B群 (31分～60分)、C群 (61分～90分)、D群 (91分～120分)、E群 (121分～180分)、F群 (181分～240分)、G群 (241分～360分) に分類した。

子宮動脈結紮と同時に肘静脈および子宮動脈から約3 ml 採血し、さらに子宮体および両付属器を摘出後なるべく早く約1 g の各組織を採取した。組織採取部位は、

Table 1 Laboratory findings before total hysterectomies

Case			RBC	Hb	Ht	WBC	BUN	S-Cr
No.	Age	Body weight	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	($/\text{mm}^3$)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	32	52 kg	391	12.1	37.6	6,100	8.7	0.7
2	55	50	434	12.8	39.3	6,800	15.9	0.8
3	37	41	424	12.9	38.9	4,700	6.6	0.9
4	44	39	389	12.1	38.3	6,700	7.0	0.8
5	43	48	411	13.5	40.0	3,800	10.3	0.8
6	32	50	391	12.6	34.8	6,100	9.9	0.7
7	47	53	366	11.6	34.5	10,400	11.3	0.9
8	45	54	391	11.8	36.8	5,900	8.8	0.8
9	43	50	364	11.0	33.5	6,700	13.5	0.9
10	54	51	422	12.9	39.5	4,300	14.3	0.9
11	36	58	391	13.1	39.7	3,600	8.8	0.9
12	38	54	418	12.5	37.6	4,500	8.7	0.8
13	48	50	423	14.8	46.1	8,800	7.8	0.8
14	70	42	326	10.3	30.7	3,500	14.7	0.8
15	54	49	398	12.5	38.7	5,700	9.9	0.9
16	41	57	386	11.2	35.7	7,800	13.0	0.8
17	55	50	370	12.0	34.3	5,100	12.2	0.9
18	39	52	373	11.0	34.9	5,300	7.5	0.7
19	44	56					11.7	0.8
20	43	50	410	13.4	39.0	5,700	10.4	0.7
21	50	53	459	13.1	42.0	6,200	12.6	0.9
22	46	46	346	8.6	27.7	5,800	14.5	0.8
23	53	50	408	10.4	33.9	4,500	15.4	0.7
24	48	51	426	11.2	36.2	5,700	15.7	0.8
25	50	46						
26	48	42						
27	39	55	396	12.8	34.9	4,700	6.9	0.9
28	51	54	448	14.6	45.5	7,100	9.9	1.1
29	40	53	387	12.7	37.5	6,800	14.5	0.9
30	40	51	353	9.7	31.0	6,900	11.6	0.9
31	45	53	358	11.1	29.5	3,700	9.7	0.8
32	42	46	326	10.7	33.3	6,200	21.6	1.1

①子宮頸部, ②子宮筋層(子宮体中央部), ③子宮内膜, ④卵巣, ⑤卵管(膨大部), の5カ所で, 組織に付着した血液を乾燥滅菌ガーゼで消拭後直ちに freezing した。採取した肘静脈血および子宮動脈血は3,000回転, 10分間遠心分離し, その血清を直ちに -20°C で freezing し, 測定に供した。

組織は測定時に99%エタノールを組織1g当り2ml加え, ポリトロン ホモゲナイザーで homogenize し, それを $10,000\times g$, 10分間遠心分離を行った。その上清中濃度を測定し, g当りの濃度を測定した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, クエン酸ナトリウム培地を測定培地とする薄層ディスク法によった。標準曲線は血清中濃度についてはコンセーラ, 組織内濃度については66.6%エタノール溶液によりそれぞれ作製した。

c. 測定値の薬動学的解析

実測した血清中濃度および組織内濃度を次のとおり薬動学的に解析し, parameter を求めた。

血清中濃度は各測定点の実測値を NONLIN program²⁾ により two compartment open model³⁾ の濃度

式に FACOM 230/38 型 digital computer により回帰して A, B, α , β を求め, 次いで Table 2 のとおり各 parameter を算出した。ここで得られた parameter を用い次式により two compartment open model による点滴注入時の血清中濃度を予測した。

$$F(t) = \frac{K}{V_c} \left(\frac{K_{21}}{\alpha\beta} - \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha(\alpha - \beta)} \cdot \exp(-\alpha t) - \frac{k_{21} - \beta}{\beta(\alpha - \beta)} \cdot \exp(-\beta t) \right)$$

$$t \leq \theta \quad C = F(t)$$

$$t > \theta \quad C = F(t) - F(t - \theta)$$

θ : Infusion time

組織内濃度については, 薬剤の移行がすでに pharmacokinetics の領域で認められているように, 1次速度で移行すると考えて,

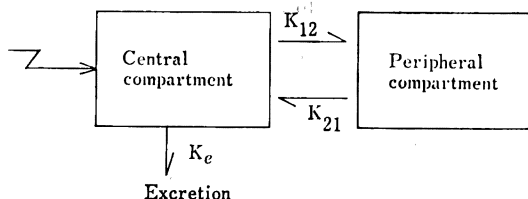
$$C = A'e^{-\alpha't} + B'e^{-\beta't} - (A' + B')e^{-\gamma t}$$

という式を設定した。ここで, C: 組織内濃度, t: 時間,

A' , B' , α' , β' , γ は定数である。

α' は組織内濃度の初期の消失速度定数であり, その半減期 $T_{1/2} - \alpha'$ は $T_{1/2} - \alpha' = 0.693 \times \alpha'^{-1}$ で求められる。

Table 2 Two compartment open model
—Intravenous bolus injection—



Serum concentration-time equation

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

A: Serum concentration at $t=0$ based on α

B: Serum concentration at $t=0$ based on β

t: Time after injection

C: Serum concentration at time = t

α : Elimination constant in α phase

β : Elimination constant in β phase

K_{12} : Distribution rate constant

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_e$$

K_{21} : Distribution rate constant

$$K_{21} = (\alpha + \beta) / (A + B)$$

K_e : Elimination rate constant

$$K_e = (\alpha\beta) / K_{21}$$

Co: Serum level at $t=0$

$$Co = A + B$$

$T_{1/2}$: Serum half life

$$T_{1/2} = 0.693 / \beta$$

T_β : Time to reach β -phase

$$T_\beta = (0.693 / \alpha) \times 7$$

AUC: Area under the serum level curve

$$AUC = A / \alpha + B / \beta = D / (V_c + K_e) \quad D: \text{Dose}$$

V_c : Volume of central compartment

$$V_c = D / Co$$

V_t : Volume of peripheral compartment

$$V_t = V_c (K_{12} / K_{21})$$

Cl-body: Body clearance

$$Cl\text{-body} = V_c \times K_e$$

β' は組織内濃度の後期の消失速度定数で、その半減期、いわゆる組織内濃度の半減期 $T_{1/2-\beta'}$ は $T_{1/2-\beta'} = 0.693 \times \beta'^{-1}$ となる。

$(A'+B')e^{-\gamma t}$ の項は組織への薬剤移行を示し、 γ は移行速度定数であり、移行の半減期 $T_{1/2-\gamma}$ は $T_{1/2-\gamma} = 0.693 \times \gamma^{-1}$ となる。

得られた各測定値を上記組織内濃度に NONLIN program により回帰して定数を求めた。

2. 成績

Table 3 が各症例の sampling time, 肘静脈血および子宮動脈血の血清中濃度, 各子宮組織内濃度の測定値の一覧表である。Sampling time は14分から330分に及んだ。なお、年齢などの関係から子宮内膜組織の採取が不可能であったものが11例を数えた。

a. 血清中濃度

Ceftizoxime 1g 静注後14~16分後の血清中濃度は、

Table 3 Tissue concentration of Ceftizoxime in uterus following 1 g intravenous injection

Group	Case No.	Sampling time (minutes)	Venous sera ($\mu\text{g/ml}$)	Arterial sera of uterine ($\mu\text{g/ml}$)	Cervix ($\mu\text{g/g}$)	Myo-metrium ($\mu\text{g/g}$)	Endo-metrium ($\mu\text{g/g}$)	Ovarium ($\mu\text{g/g}$)	Fallopian tube ($\mu\text{g/g}$)
A	1	14	97.0	97.0	58.3	42.6	33.3	26.2	44.1
	2	14	96.0	89.0	27.6	39.7	N. S.*	21.0	44.3
	3	16	70.0	81.0	53.4	60.9	62.5	53.7	53.4
	4	16	90.0	90.0	36.3	38.7	35.8	33.3	51.0
	5	23	70.0	68.0	45.6	29.1	45.6	23.1	41.4
	6	25	51.0	69.0	20.7	28.7	14.1	23.6	34.9
B	7	40	61.0	40.0	24.0	25.7	26.9	31.7	25.1
	8	45	45.0	43.0	20.4	14.7	N. S.	13.7	26.7
	9	45	27.0	39.0	23.8	8.7	8.6	18.1	14.2
	10	50	50.0	47.0	16.7	13.0	N. S.	17.6	18.8
	11	50	43.0	56.0	32.1	13.7	26.3	21.4	29.5
	12	52	24.0	20.5	10.8	9.9	7.8	8.8	11.1
C	13	70	38.0	40.0	27.8	22.6	N. S.	30.1	21.4
	14	70	51.0	56.0	31.1	33.2	N. S.	22.6	25.0
	15	75	61.0	37.0	45.8	17.2	22.8	21.4	38.0
	16	75	37.0	19.5	21.3	13.9	15.9	7.8	5.3
	17	90	6.4	8.4	6.2	5.2	N. S.	6.8	3.0
D	18	95	22.6	15.8	26.4	9.4	11.0	13.8	12.7
	19	100	8.4	6.4	13.6	2.5	N. S.	10.5	5.2
	20	105	30.0	33.0	23.2	15.9	0.6	1.9	5.4
	21	105	26.0	30.0	19.1	10.3	20.8	34.1	14.3
	22	116	14.0	13.7	10.9	6.4	8.3	12.7	12.3
E	23	132	12.2	13.5	10.5	4.4	< 0.5	7.8	5.4
	24	135	9.3	9.3	4.4	2.8	2.4	4.0	6.5
	25	140	8.6	N. S.	5.0	5.2	N. S.	5.4	3.8
	26	150	9.8	8.9	6.2	3.9	< 0.3	5.4	4.7
F	27	218	4.6	4.3	3.4	2.9	N. S.	3.8	3.0
	28	220	10.0	8.0	6.9	4.5	N. S.	6.2	5.3
	29	220	20.0	21.5	8.4	6.7	11.8	13.2	10.0
G	30	300	2.2	1.9	2.55	0.71	2.4	0.71	0.71
	31	310	3.2	4.8	5.28	3.34	3.08	4.90	3.94
	32	330	3.8	3.3	0.86	< 0.1	N. S.	2.0	0.78

* N. S.: No sample

Table 4 Pharmacokinetic parameters of Ceftizoxime in sera following 1 g intravenous bolus injection

	A ($\mu\text{g/ml}$)	α (/hr)	B ($\mu\text{g/ml}$)	β (/hr)	K_e (/hr)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2-\beta}$ (hr)	Vc (l)	Vcl (l/hr/body)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
Venous sera	84.8	3.22	55.1	0.532	1.08	139.9	1.30	7.15	7.70	65.0
Arterial sera of uterine	105.0	4.84	68.6	0.684	1.472	173.6	1.01	5.76	8.20	122.0

70~97 $\mu\text{g/ml}$ を示し、40~52 分後の B 群 6 例では 20.5~61.0 $\mu\text{g/ml}$ 、70~90 分後の C 群 5 例では 19.5~61.0 $\mu\text{g/ml}$ で 1 例が 6.4~8.4 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。95~116 分後の D 群 5 例では 6.4~33.0 $\mu\text{g/ml}$ 、132~150 分後の E 群 4 例では 8.6~13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、218~220 分後の F 群 3 例では 4.3~21.5 $\mu\text{g/ml}$ 、300~330 分後の G 群 3 例では 1.9~4.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これらの各実測値を先の濃度式から解析すると、1 g 静注時の肘静脈血清中濃度 (concentration of venous sera: 以下 C v. s.) は、

$$C v. s. = 84.8 e^{-3.22t} + 55.1 e^{-0.532t}$$

となり、各 parameter は Table 4 に示した。血清中濃度半減期 $T_{1/2-\beta}$ は 1.30 時間、また $t=0$ における予測最高濃度は 139.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

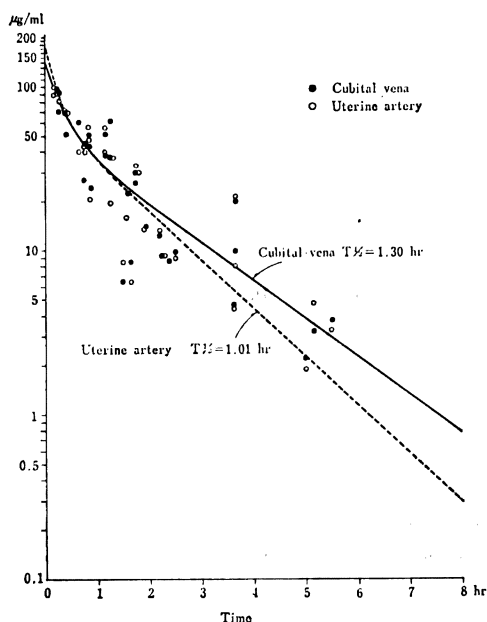
一方、子宮動脈血清中濃度 (concentration of arterial sera in uterus: 以下 C a. s.) は、

$$C a. s. = 105.0 e^{-4.84t} + 68.6 e^{-0.684t}$$

で示され、その半減期は 1.01 時間と肘静脈血の半減期より若干短かったが、 $t=0$ における予測最高濃度は 173.6 $\mu\text{g/ml}$ と肘静脈血のそれよりも高い成績が得られた。

Fig. 2 には得られた肘静脈血と子宮動脈血中における Ceftizoxime の回帰濃度値を片対数グラフ上にプロットした。また 1 g 静注により得られた薬動力学的定数から、Ceftizoxime 0.5 g~2 g を 30 分~120 分間かけて点滴静注した際の血清中濃度を先の parameter から simulation した結果を Table 5 に示した。本剤 1 g 点滴静注時の回帰濃度は 30 分点滴では点滴終了時以降、また 1 時間点滴では点滴開始 45 分以降、one shot 静注時の濃度をそれぞれ上廻り、点滴開始後 6 時間までこの傾向が続き、それ以後は one shot 時と点滴静注時に差はみられなかった。同様に 2 g 点滴静注時の回帰濃度は、2 g one shot 静注時の濃度を、30 分点滴では点滴終了時以降で、1 時間点滴では点滴開始後 45 分以降で、また 2 時間点滴では点滴開始後 1 時間 30 分以降でそれぞれ上廻った。

Fig. 2 Simulated and actual concentrations of cubital vena and uterine artery following 1 g intravenous injection



b. 子宮および付属器組織濃度

Ceftizoxime 1 g 静注後の子宮および付属器濃度は、14~25 分後の A 群で子宮頸部 20.7~58.3 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 28.7~60.9 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 14.1~62.5 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 21.0~53.7 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 34.9~53.4 $\mu\text{g/g}$ であった。B 群では頸部 10.8~32.1 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 8.7~25.7 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 7.8~26.9 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 8.8~31.7 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 11.1~29.5 $\mu\text{g/g}$ 、C 群では頸部 6.2~45.8 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 5.2~33.2 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 15.9~22.8 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 6.8~30.1 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 3.0~38.0 $\mu\text{g/g}$ 、D 群では頸部 10.9~26.4 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 2.5~15.9 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 0.6~20.8 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 1.9~34.1 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 5.2~14.3 $\mu\text{g/g}$ 、E 群では頸部 4.4~10.5 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 2.8~5.2 $\mu\text{g/g}$ 、内膜 <0.3~2.4 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 4.0~7.8 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 3.8~6.5 $\mu\text{g/g}$ 、F 群では頸部 3.4~8.4 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 2.9~6.7

Table 5 Simulated serum concentrations following intravenous bolus injection and drip infusion

Dose of CZX	1 g			2 g			
Infusion time	One-shot	30 min	60 min	One-shot	30 min	60 min	120 min
Hrs. following administration	Simulated serum concentrations (μg/ml)						
0	139.9	0	0	279.8	0	0	0
0.25	86.2	54.9	27.4	172.3	109.0	54.9	27.4
0.5	59.2	90.5	45.2	118.4	181.0	90.5	45.2
0.75	44.5	61.1	58.0	89.1	122.3	116.1	58.0
1	35.8	45.5	68.0	71.5	90.0	136.0	68.0
1.5	25.5	30.1	37.8	51.0	60.2	75.5	83.0
2	19.1	22.1	26.1	38.3	44.2	52.2	94.1
3	11.1	12.8	14.8	22.3	25.6	29.5	40.9
4	6.6	7.5	8.7	13.1	15.0	17.3	23.4
6	2.3	2.6	3.0	4.5	5.2	6.0	8.1
8	0.8	0.9	1.0	1.6	1.8	2.1	2.8
10	0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	1.0
12	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3

Table 6 Pharmacokinetic parameters with intravenous injection of Ceftizoxime

	A'	α'	B'	β'	τ	Time at Cmax	Cmax	T½-α'	T½-β'	T½-τ
	(μg/ml)	(/hr)	(μg/ml)	(/hr)	(/hr)	(hr)	(μg/ml)	(hr)	(hr)	(hr)
Cervix	90.3	7.62	33.2	0.577	15.1	0.12	47.0	0.09	1.20	0.045
Myometrium	52.7	3.23	18.2	0.581	54.8	0.06	58.3	0.215	1.19	0.013
Endometrium	77.4	4.84	16.3	0.377	36.9	0.07	64.0	0.143	1.84	0.019
Ovary	87.9	5.55	26.2	0.419	8.5	0.21	32.2	0.125	1.65	0.082
Fallopian tube	60.9	2.31	11.8	0.333	35.3	0.09	57.9	0.300	2.08	0.020

Fig. 3 Simulated and actual concentrations of Ceftizoxime in cervix of uterus following 1g intravenous injection

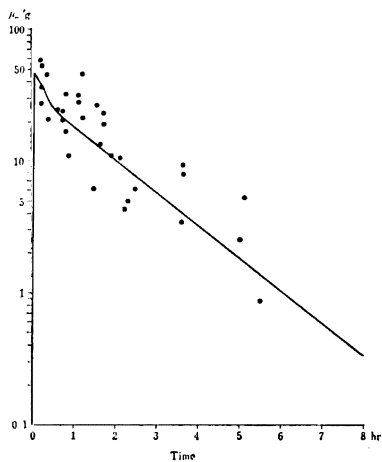
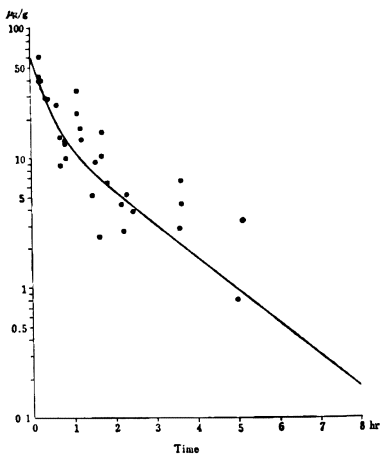


Fig. 4 Simulated and actual concentrations of Ceftizoxime in myometrium of uterus following 1g intravenous injection



$\mu\text{g/g}$, 内膜 $11.8 \mu\text{g/g}$ (1例), 卵巣 $3.8 \sim 13.2 \mu\text{g/g}$, 卵管 $3.0 \sim 10.0 \mu\text{g/g}$, G群では頸部 $0.86 \sim 5.28 \mu\text{g/g}$, 筋層 $< 0.1 \sim 3.34 \mu\text{g/g}$, 内膜 2.4 および $3.08 \mu\text{g/g}$, 卵巣 $0.71 \sim 4.90 \mu\text{g/g}$, 卵管 $0.71 \sim 3.94 \mu\text{g/g}$ であった (Table 3)。

先に示した式から血清中濃度と同じく各組織濃度実測値から A' , B' , α' , β' , τ を求め, さらに最高濃度 C_{max} と C_{max} に達する時間を求めた (Table 6)。肘静脈静注後, 子宮各組織濃度が peak に達する時間は子宮筋層において最も速く (3.6分), 卵巣で最も遅かった (12.6分)。 C_{max} は子宮内膜が $64.0 \mu\text{g/g}$ と最も高く, 卵巣が $32.2 \mu\text{g/g}$ と最も低かったが, 対肘静脈最高血清中濃度比は約 $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{2}$ であった。一方, 回帰した組織濃度の後期の初期消失速度定数 β' からその半減期 $T_{1/2}-\beta'$ を求めてみると, 子宮頸部と筋層における組織内濃度半減期は1.20時間と1.19時間であり, ほぼ静脈血清中濃度の半減期と近似していた。しかし, 子宮内膜, 卵巣および卵管における組織内濃度半減期はそれぞれ1.84時間, 1.65時間および2.08時間とやや長かった。以上のようにして得られた子宮各組織濃度予測値を実測値とともに Fig. 3 から Fig. 7 に示した。

Ceftizoxime 1g 静注時の薬動学的 parameter から 0.5 g 静注時の組織濃度値を求め, 標的組織濃度の持続時間について検討した (Table 7)。本剤が $0.2 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度を持続する時間は, 0.5 g 静注時で子宮頸部 7.5時間, 筋層 6.5時間, 内膜および卵巣 9.75時間, 卵管 10時間となり, 1g 静注時では子宮頸部 8.75時間, 筋層 7.75時間, 内膜および卵巣 11.5時間, 卵管では12

時間以上にわたった。同様に $0.39 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度持続時間は, 0.5 g 静注時の各組織で 5.25~8.25時間, 1g 静注時で 6.5~10時間であり, $0.78 \mu\text{g/g}$ 以上の持続時間は 0.5 g 静注時 4~6.5時間, 1g 静注時 5.25~8.25時間, $1.56 \mu\text{g/g}$ 以上の持続時間は 0.5 g 静注時 3~5時間, 1g 静注時 4~6.5時間, $3.13 \mu\text{g/g}$ 以上の持続時間は 0.5 g 静注時 1.75~3.25時間, 1g 静注時 3~5時間, さらに $6.25 \mu\text{g/g}$ 以上持続時間は 0.5 g 静注時 0.75~1.75時間, 1g 静注時 1.75~3.25時間とそれぞれ予測された。点滴時の組織濃度は今回の静注時の

Fig. 6 Simulated and actual concentrations of Ceftizoxime in ovary following 1g intravenous injection

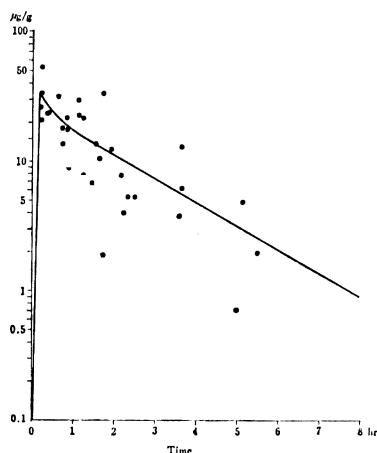


Fig. 7 Simulated and actual concentrations of Ceftizoxime in fallopian tube following 1g intravenous injection

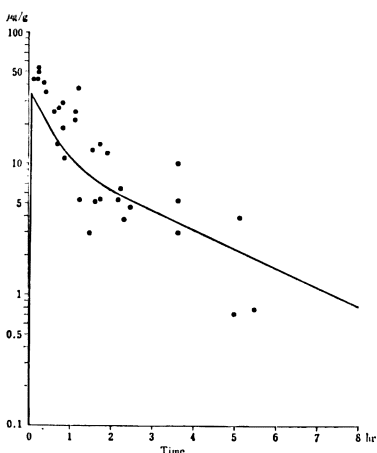


Fig. 5 Simulated and actual concentrations of Ceftizoxime in endometrium of uterus following 1g intravenous injection

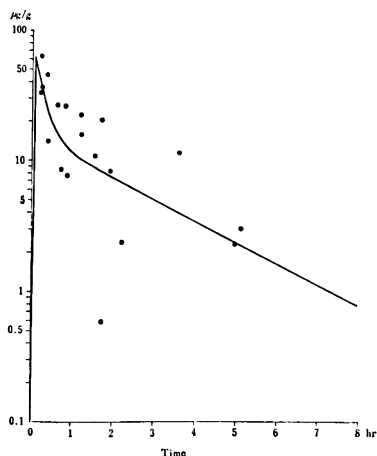


Table 7 Predicted duration of uterine tissue levels of Ceftizoxime following intravenous bolus injection

Dose of CZX	Tissue concentrations of Ceftizoxime ($\mu\text{g/g}$)											
	≥ 0.2		≥ 0.39		≥ 0.78		≥ 1.56		≥ 3.13		≥ 6.25	
	0.5 g	1 g	0.5 g	1 g	0.5 g	1 g	0.5 g	1 g	0.5 g	1 g	0.5 g	1 g
Hours maintaining the indicated tissue concentrations												
Cervix	7.5	8.75	6.5	7.5	5.25	6.5	4.0	5.25	2.75	4.0	1.5	2.75
Myometrium	6.5	7.75	5.25	6.5	4.0	5.25	3.0	4.0	1.75	3.0	0.75	1.75
Endometrium	9.75	11.5	8.0	9.75	6.0	8.0	4.25	6.0	2.5	4.25	0.75	2.5
Ovarium	9.75	11.5	8.25	10.0	6.5	8.25	5.0	6.5	3.25	5.0	1.75	3.25
Fallopian tube	10.0	>12.0	8.0	10.0	6.0	8.0	4.0	6.0	2.0	3.75	1.0	2.0

Table 8 Therapeutic effects of Ceftizoxime in gynecological

Case			Diagnosis	Severity	Administration of Ceftizoxime				Organisms isolated
No.	Age	Body weight (kg)			Route	Daily dose	Duration	Total dose	
1	78	46	Acute pyelonephritis	Moderate	i. v.	0.5 g $\times$ 2	5 days	5 g	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$ $\downarrow$ (-)
2	49	52	Acute pyelonephritis	Moderate	i. v.	1 $\times$ 2	5	10	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$ $\downarrow$ (-)
3	28	55	Acute pyelonephritis	Moderate	i. v.	0.5 $\times$ 2	5	5	<i>K. oxytoca</i> $>10^5/\text{ml}$ $\downarrow$ (-)
4	35	60	Acute adnexitis	Moderate	i. v.	1 $\times$ 2	7	14	<i>Lactobacillus</i> $\downarrow$ (-)
5	25	38	Acute adnexitis	Moderate	i. v.	1 $\times$ 2	7	14	Not detected
6	28	43	Acute adnexitis	Moderate	i. v.	1 $\times$ 2	7	14	Not detected
7	27	41.5	Acute pelvic peritonitis Acute adnexitis	Moderate	i. v.	1 $\times$ 2	8	16	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$ $\downarrow$ (-)
8	41	45	Acute pelvic peritonitis Acute adnexitis	Mild	i. v.	1 $\times$ 2	4	8	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$ $\downarrow$ (-)
9	26	42	Acute pelvic peritonitis	Severe	d. i.	2 $\times$ 2	7	28	Not detected
10	27	44	Purulent vulvitis	Severe	i. v.	1 $\times$ 3	7	21	<i>S. aureus</i> (pus) $\downarrow$ (-)

成績からは回帰できなかったが、静注時の血清中濃度に比列した組織内濃度と持続時間を示すものと思われるが、今後の検討に委ねられる。

臨床的検討

1. 対象および方法

a. 対 象

対象は昭和54年2月から同年8月までに川崎市立川崎病院産婦人科病棟に入院した10例で、年齢は25才～78才にわたっている。対象疾患は骨盤内感染症6例（急性子宮付属器炎3例、急性骨盤腹膜炎1例、両者合併2例）、急性腎盂腎炎3例および化膿性外陰炎1例の計10例である。対象10例の中には悪性疾患を有するものはなく、またカテーテル留置等の処置も施行していない。

infections

Clinical response			Clinical effect	Side effect
Fever (°C)	CRP	WBC (/mm ³)		
39.3 ↓ Subsided	8+ ↓ 2+	7,800 ↓ 4,700	Good	(-)
39.0 ↓ Subsided	5+ ↓ 2+	7,300 ↓ 7,100	Excellent	(-)
39.1 ↓ Subsided		3,200 ↓ 4,200	Excellent	(-)
	9+ ↓ ±	4,200 ↓ 5,200	Excellent	(-)
38.0 ↓ Subsided	7+ ↓ 4+	6,400 ↓ 7,300	Poor	(-)
38.0 ↓ Subsided	+ ↓ -	15,500 ↓ 8,400	Excellent	(-)
38.2 ↓ Subsided	5+ ↓ -	22,800 ↓ 7,800	Excellent	(-)
37.0 ↓ Subsided	± ↓ -	7,400 ↓ 5,600	Good	(-)
37.8 ↓ Subsided	2+ ↓	23,500 ↓ 5,100	Excellent	(-)
37.5 ↓ Subsided	5+ ↓ 2+	3,400 ↓ 3,400	Excellent	(-)

本剤投与前の皮内反応は全例陰性であり、またセファロsporin、ペニシリン系抗生物質にアレルギーを有するものも含まれていなかった (Table 8)。

b. 投与方法および投与量

9例が静注、1例が点滴静注であった。静脈内注射は20% glucose 20 ml に本剤を溶解し、3～5分間にて、点滴静注はハルトマン液 500 ml に溶解し、約60分間にてそれぞれ投与した。1日投与量は1回 0.5 g、1日2回投与が2例、1回 1 g、1日2回投与が6例、1回 1 g、1日3回投与が1例、1回 2 g、1日2回点滴投与が1例で、投与期間は4日から8日間であり、総投与量は5 g から 28 g となった。なお、対象となった10例では、他の抗菌剤の併用は行っていない。

c. 効果判定基準

臨床効果判定基準は以下のように定めた；

著効：主要症状の大部分が投与3日以内にはほぼ改善したもの。

有効：主要症状の大部分が投与3日以内に改善の傾向を示したもの。

無効：3日以内に改善傾向を示さなかったもの。

2. 成 績

Ceftizoxime 投与後の臨床効果を前記判定基準を用いて検討してみると、10例中著効7例、有効2例、無効1例となり、90%の有効率が得られた。

細菌学的効果についてみると、10例中菌を検出できたものは7例で *E. coli* 4例、*Klebsiella oxytoca* 1例、*Lactobacillus* 1例、*S. aureus* 1例で、いずれも本剤投与後に消失した。*E. coli*、*Klebsiella oxytoca*、*S. aureus* 各1例について日本化学療法学会標準法によるMICを測定してみると、いずれも良好な結果が得られた (Table 9)。

本剤投与前検出菌と臨床効果との関係をみてみると、菌を検出した7例では著効5例、有効2例となり、全例有効であった。また、重症度、総投与量と臨床効果との間には、症例数が少ないこともあり、明確な関連は見出せなかった。

副作用は1例も経験しなかった (Table 8)。

本剤投与前後に可能な限り末梢血、肝機能、腎機能、炎症反応を検査した (Table 10, 11) が、とくに異常な変動を示した症例は無かった。

考 按

今回研究に用いた Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質で、7-アミノセファロsporin酸の3位に置換基がないことが従来の同系抗生物質と異なる点である。

Table 9 Antibacterial activities of Ceftizoxime against strains isolated from clinical cases

Case No.	Isolated organisms	Isolated materials	Bacterial count	Minimum inhibitory concentrations ($\mu\text{g/ml}$) for									
				Ceftizoxime		CEZ		CTM		CMZ		CMD	
				10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
1	<i>E. coli</i>	Urine	$10^7/\text{ml}$	<0.1	<0.1	50	1.56	0.2	0.2	0.78	0.78	0.78	0.78
3	<i>K. oxytoca</i>	Urine	$10^7/\text{ml}$	<0.1	<0.1	50	3.13	0.2	0.1	0.78	0.39	3.13	0.78
4	<i>Lactobacillus</i>	Ascites	—	0.39	0.39	1.56	1.56	0.1	0.1	1.56	1.56	0.2	0.2

Table 10 Laboratory findings before and after administration of Ceftizoxime

Case No.	Age	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	ESR (1°) (mm)
1	78	319→315	11.2→9.9	34.3→30.9	7,800→4,700	16.8→31.2	92→84
2	49	285→288	8.9→9.2	26.7→26.4	7,300→7,100	10.7→18.7	
3	28	373→378	12.3→12.1	34.5→37.2	3,200→4,200	17.8→30.7	
4	35	435→437	13.5→13.2	40.9→44.2	4,200→5,200	35.6→35.9	48→15
5	25	400→342	12.4→10.8	35.9→29.0	6,400→7,300	33.4→44.0	78→117
6	28	461→408	15.2→14.0	44.1→40.7	15,500→8,400	20.2→18.4	18→45
7	27	420→442	14.5→14.9	44.9→43.2	22,800→7,800	13.1→16.3	20→18
8	41	427→404	13.8→12.3	41.5→37.4	7,400→5,600	29.8→19.3	33→15
9	26	381→332	11.3→9.4	35.7→29.2	23,500→5,100	21.0→26.3	40→49
10	27	442→413	14.2→12.9	43.4→37.4	3,400→3,400	11.5→14.5	22→

Table 11 Laboratory findings before and after administration of

Case No.	Total dose (g)	S-GOT (U/ml)	S-GPT (U/ml)	Al-Pase (U/ml)	Bilirubin (mg/dl)			BUN (mg/dl)
					Direct	Indirect	Total	
1	5	12→11	4→5	90→74	0.91→0.12	0.39→0.06	1.31→0.19	10.5→9.9
2	10	15→16	8→14	61→76	0.31→0.23	0.18→0.13	0.49→0.36	11.9→8.4
3	5	12→13	3→7	68→81	0.46→0.23	0.26→0.07	0.72→0.31	7.5→11.1
4	14	14→19	6→10	112→103	0.20→0.18	0.18→0.09	0.39→0.27	4.7→8.8
5	14	13→24	2→5	96→76	0.42→0.11	0.20→0.42	0.62→0.53	6.7→6.1
6	14	13→14	5→10	98→95	0.73→0.42	0.38→0.28	1.12→0.70	11.6→12.2
7	16	33→17	24→19	102→86	0.30→0.17	0.72→0.11	1.03→0.29	→9.4

はじめにも述べたように、本剤はグラム陰性桿菌に対する抗菌力の増強と抗菌スペクトルが拡大され、 β -lactamase に対する安定性とも相まって、従来のセファロスポリン系抗生物質に対する耐性菌にも効果が期待される。

感染症に対する抗生物質の選択基準の最も有力な、あるいは唯一といって良いのがその抗生物質の *in vitro* 抗菌力であり、投与方法、投与量もその血清中濃度を参考として経験的に決定されているのが現状である。しかし MIC で示される *in vitro* 抗菌活性は、試験菌にその抗生物質が約 20 時間作用して得られるものであり、その血清中濃度も生体内組織の状態を反映しているとは限らない。今回 Ceftizoxime の産婦人科感染症、とくに子宮および子宮付属器感染症に対する有用性を検討する目的で、本剤投与後の血清中および組織濃度を測定し、compartment 理論を応用した薬動学的解析を試みた。

Ceftizoxime 1 g 静注時の血清中濃度を simulation してみると、最高濃度は子宮動脈血 (173.6 μ g/ml) のほうが肘静脈血の最高濃度 (139.9 μ g/ml) より高かったが、血清中半減期は子宮動脈血 1.02 時間に対し、肘静脈血 1.30 時間と子宮動脈血のほうがやや短かく、そのため血清 1 時間値はほぼ同じ level であったが 1 時間以降では静脈血がやや高値を示した。また今回の肘静脈血清中半減期は同一症例で経時的に検体を得て算出したのとは異なり、個々の測定点が別々の症例によって構成されていたにもかかわらず、これまで報告された値と近似していた。

一方、子宮および付属器組織濃度については、Table 5 に示したように組織最高濃度に達する時間は子宮筋層が最も速く (3.6 分)、最も遅かった卵巣 (12.6 分) との間には約 9 分間の差がみられた。また最高濃度は子宮

内膜において最も高く、子宮筋層、卵管の順となった。吉田ら⁴⁾は CEZ 2 g, 30 分点滴後の血清、婦人科関連臓器の濃度推移について検討して、卵管、子宮内膜、子宮筋層の順に移行率が高く、その血清中濃度に対する比率は 53 %, 46 %, 36 % と報告している。今回の Ceftizoxime に関する成績では、対最高血清中濃度比は子宮内膜 45.7 %, 子宮筋層 41.7 %, 卵管 41.4 %, 子宮頸部 33.6 %, 卵巣 23.0 % の順となり、吉田らとはほぼ同様な成績であった。これらの成績を併せ考えると、子宮内膜、筋層、卵管部位における血流の豊富さを証明していると言えよう。

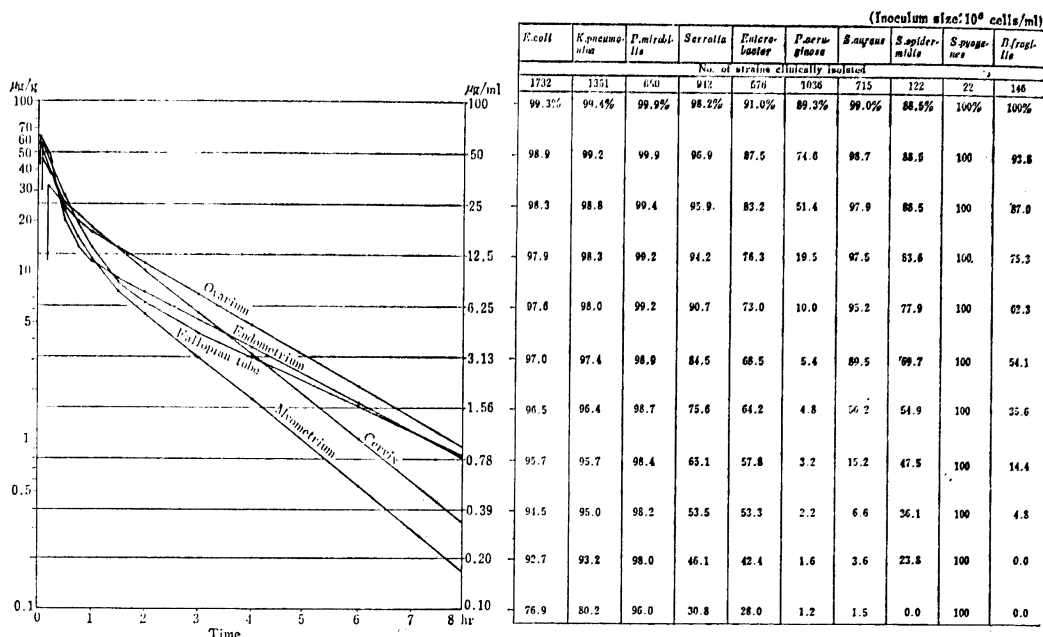
本剤の新薬シンポジウムで発表された臨床分離株に対する抗菌力と、1 g 静注時の実測値を two compartment open model 式から回帰した子宮および付属器組織濃度と持続時間との関係から本剤の婦人科感染症における至適投与方法、投与量ならびに有用性について考察してみた。Fig. 3 から Fig. 7 に示した各標的組織濃度回帰曲線と 10^6 cells/ml 接種時の各濃度系列における累積最小発育阻止濃度 percent とを対比してみると (Fig. 8), 0.2 μ g/g or ml の濃度で *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* および *S. pyogenes* はそれらの 90 % 以上の菌株が発育を阻止され、しかも子宮筋層では 7 時間以上の、他の組織ではいずれも 8 時間以上の持続時間を示し、これらの菌による感染症に対して本剤は 0.5 g の投与量でも充分治療効果が期待され得ると推察された。婦人科領域でも問題となりつつある *Serratia* 感染症については、その 80 % 以上の菌株が本剤の 3.13 μ g/ml で発育阻止され、1 g 静注で 3~5 時間にわたりその組織濃度を維持可能であった。同濃度で *Enterobacter* は約 70 % が発育阻止されるが、*Serratia* と同様に 3~5 時間その濃度を維持されるので充分適応となると考えられた。グラム陽性球菌の *S. aureus* は 1.56 μ g/ml でその 56 % が、3.13 μ g/ml で約 90 % が発育阻止され、*S. epidermidis* は 1.56 μ g/ml で約 55 %, 3.13 μ g/ml で約 70 % が発育阻止されるが、1.56 μ g/g の組織濃度は 4~7 時間、3.13 μ g/g は先にも述べたとおり 3~5 時間維持されることを考えると、CEZ, CMZ, CTM よりこれら両菌に対する MIC は数値劣るものの充分適応が可能と思われた。また、最近 *Bacteroides fragilis* をはじめとする嫌気性菌感染症が婦人科感染症の重要な一翼を担っているが、*B. fragilis* に対する 80 % 発育阻止濃度は 12.5 μ g/ml であり、これは CFX, CEZ より優れており、*B. fragilis* の 54 % は 3.13 μ g/ml で発育阻止される。*Pseudomonas aeruginosa* については 50 % 発育阻止濃度が 25 μ g/ml であった。

生体内での薬物動態と起炎菌の MIC および殺菌効果

Ceftizoxime

S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
	Na	K	Cl
1.1→1.0	136→138	3.5→3.8	102→105
0.7→0.7	136→142	3.4→3.2	103→105
1.0→1.1	141→136	4.2→4.1	103→106
0.8→0.9	143→136	4.0→4.0	106→105
0.8→0.8	139→137	4.2→4.9	104→104
0.8→0.6	137→142	3.6→4.7	97→97
→0.8	138→	3.2→	105→

Fig. 8 Relationship between simulated tissue levels of Ceftizoxime in uterus following 1g I. V. injection and cumulative percent of strains inhibited by each concentration



との関係について広瀬ら⁵⁾は、Ceftizoxime 1g を静注した際の血清中濃度を *in vitro* kinetic model⁶⁾ で再現し、本剤の濃度変化系における各種細菌に対する殺菌効果を検討し報告している。1g 静注時の血清中濃度を再現する kinetic model では、一般に 10^8 cells/ml の接種条件における MIC 値が 6.25 µg/ml またはそれ以下の菌株に対し Ceftizoxime の殺菌効果が認められ、検討した8時間以内に再増殖を認めなかったとしており、MIC 値以上の体液内濃度が一定時間維持されれば、本剤の場合殺菌効果が得られ、再増殖が認められないことを示している。一方、薬剤の至適投与法を考えると、標的組織での有効性を維持しつつ、副作用防止、減少のためには総投与量はできるだけ少ないことが望ましい。北畠ら⁷⁾によると等間隔投与では一定量の投与で良いが、不均等間隔投与ではその間隔に応じた投与量の調整が必要であり、同じ1日投与回数でも不均等間隔投与のほうが1日総投与量は多くなるという。

Ceftizoxime に関する子宮および付属器濃度の薬動力学的検討成績と上記の 2, 3 の知見を総合すると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌、あるいは *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌による子宮内膜炎、付属器炎その他の婦人科感染症に対

して Ceftizoxime は1回1g, 1日2回の静注で、ほぼ必要な組織濃度の維持と殺菌効果が得られるものと考えられる。*Bacteroides fragilis* による子宮内感染症に対しては、1回1g, 1日2回の静注で充分とは言えないまでも、投与量の増加あるいは投与法の工夫により、多くの場合臨床効果が期待し得るようになると思われる。*P. aeruginosa* 感染症については、必要組織濃度を得るために増量と頻回投与を行って安全性を危惧するよりも、他の有効な薬剤との併用により効果を期待したほうが良いと思われる。

Ceftizoxime を臨床使用した10例中7例で菌が検出され、*E. coli* 4例、*K. oxytoca* 1例、*S. aureus* 1例、*Lactobacillus* 1例であった。*E. coli* 4例の臨床効果は著効2例、有効2例で、その MIC からみても当然の成績であった。*K. oxytoca* の1例も著効を示し、本剤の抗菌力を反映した結果であった。*S. aureus* による化膿性外陰炎についても著効を示すなど、前述した *in vitro* での本剤の特長と併せて、婦人科領域感染症に使用する抗生物質としてその選択基準を充分満足させ得るものであると思われる。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウ

- △ FK749 (Ceftioxime), 1979 (東京)
- 2) METZLER, C. M.: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 49001
 - 3) GIBALDI MILO & DONALD PERRIER: Drugs and The Pharmaceutical Science. Vol. 1, Pharmacokinetics. Marcel Dekker, Inc., New York
 - 4) 吉田 威, 佐々木秀敏, 井上芳樹, 服部 浩, 千島研作, 福田真樹, 淵 勲, 野田起一郎: Cefazolin 静注後の血清および婦人科関連臓器内の濃度推移。産婦人科の世界 31:557~559, 1979
 - 5) 広瀬俊治, 坂本 博, 村川武雄, 西田 実: FK 749 の健康成人における pharmacokinetics と *in vitro* kinetic model における殺菌性。第27回日本化学療法学会西日本支部総会, 1979 (大阪)
 - 6) 村川武雄, 広瀬俊治, 西田 実: 生体内に simulate した *in vitro* model における抗生物質の殺菌作用 (2) two compartment 理論による新しい gradient 濃度変化 model について。Chemotherapy 28: 26~30, 1980
 - 7) 北畠 颯, 楠岡英雄, 梶谷文彦: Pharmacokinetics にもとづく投薬計画, 薬剤の最適投与法について。医学のあゆみ 110: 822~827, 1979

PHARMACOKINETIC STUDY IN UTERINE TISSUES AND CLINICAL EVALUATION ON CEFTIZOXIME

HIDEYO NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki City Hospital

Ceftizoxime, a new parenteral cephalosporin antibiotic, was given by intravenous single shot of one gram to 32 patients who underwent total hysterectomy suffered from myoma of the uterus, and the levels of ceftizoxime in sera of cubital vena and uterine artery, and cervix, myometrium, endometrium, ovarium and fallopian tube were determined by the disc method with *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism.

Serum and uterine tissue concentrations obtained from 14 to 330 minutes after injection were analyzed pharmacokinetically by two compartment open model and three exponential model respectively.

Fastest maximum tissue levels were obtained in myometrium requiring for 3.6 minutes, and which was 9 minutes faster than that of ovarium. The rates of maximum levels in tissues *versus* cubital sera were 46% in endometrium, 42% in myometrium, 41% in fallopian tube, 34% in cervix and 23% in ovarium, respectively. In view of the relationship between concentrations in uterine tissues and antibacterial activities, it was considered that ceftizoxime is a potent useful cephalosporin antibiotic for the treatment of gynecological infections caused by *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and other gram negative bacilli, as well as *S. pyogenes*, *S. aureus* and other gram positive cocci, and anaerobic bacteria.

Ceftizoxime was administered to 10 patients, three of acute adnexitis (*Lactobacillus* 1, unknown 2), three of pelvic peritonitis including two cases complicated with adnexitis, (*E. coli* 2, unknown 1), three of acute pyelonephritis (*E. coli* 2, *K. oxytoca* 1) and one of purulent vulvitis (*S. aureus*), in the dosage of 0.5 to 1 gram twice a day for 4 to 8 days by intravenous bolus injection except one case of 2 grams twice a day by intravenous drip infusion.

Clinical responses were obtained excellent in 7, good in 2 and poor in one. No adverse reaction was observed in any of the cases treated with ceftizoxime, nor was there any marked changes in the laboratory findings including peripheral blood examinations, hepatic and renal function.

These pharmacokinetic and clinical results revealed that ceftizoxime is a useful antibiotic of first choice for the treatment of gynecological infections.