

Ceftizoxime の母児間移行と産婦人科領域の感染症に 対する臨床的検討について

岡田悦子・川田昭徳・白河尚子
国立福山病院産婦人科

1. 分娩中の産婦に Ceftizoxime 1g を one shot で静注して、母体血、羊水および臍帯血の濃度変化を追及した。その結果、まず母体血清中濃度は、投与後1時間で平均 24.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で 14.8 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 7.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、7時間で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と漸減したが、これに対し胎児血濃度は投与後1時間で平均 12.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で 10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 10.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 5.8 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間で 1.5 $\mu\text{g/ml}$ と、母体投与後1~2時間で平衡となり、それ以後は母体血より高濃度であることが観察された。

2. 母体投与後の羊水中濃度は投与後1時間で平均 7.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で 13.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 20.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 18.0 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間で 19.5 $\mu\text{g/ml}$ 、7時間で 14.4 $\mu\text{g/ml}$ と緩徐に上昇した後は高濃度が長時間維持され、母体に対して薬剤の reservoir として働いていることが観察された。したがって羊水感染の場合、母体に 1g の Ceftizoxime を one shot で静注しても有効濃度が投与後8時間以上維持されることが判明した。

3. 17例の骨盤死腔炎、子宮旁組織炎、子宮付属器炎、子宮内感染など産婦人科領域の感染症に、Ceftizoxime を1日2~4g、5~10日間投与して臨床効果を追及した。その結果、有効率は88.2%であり、Ceftizoxime 投与によると思われる副作用はみとめられなかった。

4. これら17例の感染症から25株の病原菌が分離されたが、そのうち13株は *E. coli* であった。これらに対して MIC を測定した結果、接種菌量が $10^8/\text{ml}$ では10株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、全部が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、接種菌量が $10^6/\text{ml}$ では全株が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、他の Cefotiam, Cefmetazole, Cefamandole, CEZ などと比較してはるかに高い薬剤感受性が観察された。また *K. pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *P. morgani*, *S. aureus*, *Streptococcus* spp. にも高い感受性が観察され、Ceftizoxime は細菌学的にも有効な cephalosporin 剤と考えられた。

Ceftizoxime は藤沢薬品中央研究所で創製された新しい注射用 cephalosporin 系の抗生物質であって、構造的に 7-アミノセファロスポラン酸の3位に置換基がないのが、他の cephalosporin 剤と全く異なっている。その抗菌性は *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌力を示すことは当然として、従来他の cephalosporin 剤が無効であったインドール陽性の *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *Pseudomonas* などのグラム陰性菌や、*B. fragilis* を始めとする嫌気性菌、一部のグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すことが知られている¹⁾。

その作用機序は殺菌的であり、他の cephalosporin 剤と比較して強い殺菌力を有し、さらに種々の細菌の産生する β -lactamase に対して非常に安定で、他剤耐性菌に対しても強い抗菌力を有するとされている¹⁾。また Ceftizoxime は体内で代謝を受けず、喀痰、髄液、胆汁などに高濃度に移行し、投与後6時間までに70~90%が尿中に排泄されるといわれる¹⁾。

われわれは今回、Ceftizoxime を産婦に投与して母体血清、羊水および臍帯血清の Ceftizoxime 濃度を測定して Ceftizoxime の母児間移行について検討し、ついで Ceftizoxime を種々の産婦人科領域の感染症に投与しその臨床効果を検討したので、ここにその結果を報告する。

方 法

1. 母児間移行

年令21~32才、母体体重49~80kg、妊娠週数38~42週の産婦28例について、Ceftizoxime 1g を5%ブドウ糖20mlに溶解し one shot で静脈内に投与し、母体血、羊水および臍帯血を採取して、おのおのの Ceftizoxime 濃度を測定した。これらの産婦28例のうち、20例は前回ラミナリア桿を挿入して、分娩を誘導中のものであり、3例は前期破水例、他の5例は自然陣痛発来中であって、いずれも Bishop pelvic score は8

点以上であった。これらの2例(症例6, 17)に妊娠性糖尿, 3例(症例13, 24, 27)に軽度妊娠中毒症, 1例に僧帽弁狭窄症(症例22), 切迫早産(症例23)が合併しており, 他の21例には妊娠合併症を認めなかった。分娩様式は頭位自然分娩22例, 頭位吸引分娩4例および骨盤位分娩2例であった。母体血は Cefprozime 投与後1~7時間にわたって経時的に肘静脈から採血して, 血清を分離した。羊水の採取は2例では経腹的に羊水穿刺して行い, 他の25例では経腹的に前期破水部または人工破水部を通じて, 内径1.9 mmのカットダウンチューブを子宮腔内に挿入し, Cefprozime 投与後30分~8時間にわたって経時的に採取して, 3,000 rpmで10分間遠沈して上清を分離した。臍帯血は分娩時臍帯静脈から採血して血清を分離した。濃度測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, paper disc 法で行なった。標準曲線は血清には consera, その他には $\frac{1}{15}$ M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

2. 産婦人科感染症に対する臨床検討

Cefprozime 投与患者は昭和53年12月~55年5月に国立福山病院産婦人科に入院した婦人科悪性腫瘍を基礎疾患とする骨盤内感染症4例(症例1, 2, 10, 16), 前期破水, 遷延分娩, 帝王切開, 流産など産科疾患に伴う

子宮内感染7例(症例5, 6, 8, 9, 11, 13, 14), 分娩後の血腫感染3例(症例3, 4, 7), 妊娠に伴う腎盂腎炎(症例15), 人工造陰術後の子宮溜膿(症例12), 腹壁膿瘍(症例17)のおのおの1例, 計17例を対象とした。患者の年齢は19~76才, 体重は42~58 kgであり, Cefprozime 1日2~4 gを2回にわけ, 5%ブドウ糖液500 mlに溶解して60~120分かけて点滴静注した。1日2.0 g投与群は9例, 1日4.0 g投与群は8例であり, 投与期間は5~10日間, 総投与量は8~28 gであった。この間, 他の抗菌剤, 消炎剤の併用は行なわなかった。

治療効果の判定は, 投与前後の白血球数, 赤血球沈降速度, 体温, 自覚症状などの臨床的所見と細菌学的所見の総合的判定によった。すなわち, 主要所見が著しく改善して治癒に至ったものを著効(++) , 3日以内に改善の傾向がみられて治癒したものを有効(+), 改善の傾向がみられなかったものを無効(-)とし, 外科的処置を同時に加えた場合は1段階効果を減じて評価した。MICの測定は新鮮分離した細菌株について日本化学療法学会基準⁴⁾に準じた寒天平板希釈法によった。培地は heart infusion 寒天培地を用い, 被検薬剤を100 μ g/mlから2倍希釈して0.025 μ g/mlまでの濃度調整を行なった。

Table 1 Maternal serum level of Cefprozime following 1 g i. v. administration

Case No.	Name	Age,	Body weight (kg)	Maternal serum level (μ g/ml)							
				1	2	3	4	5	6	7 hr	
12	S. M.	27	62.0			9.46					
13	Y. K.	25	66.0						6.74		
14	I. M.	26	63.0		16.7						
15	A. A.	22	54.9		18.7						
16	A. S.	27	59.4							1.20	
17	N. H.	31	57.5		12.4	5.46	3.19	1.89			
18	S. M.	32	60.0				2.54				
19	I. A.	26	65.0		13.7		5.25	4.06			
20	K. K.	30	77.5				1.80	1.18	0.49		0.10
21	A. H.	27	59.0				2.92	2.07	1.26		1.19
22	T. Y.	26	55.5				5.89	4.29	3.07		
23	N. Y.	24	60.5				2.41	1.65	1.14		0.44
24	F. S.	30	65.5		12.8		4.22	2.04			
25	S. M.	27	66.4		12.1		4.34				
26	H. K.	28	57.0						1.08		
27	K. K.	30	69.0	25.0							
28	F. H.	27	59.0	23.7	17.0	7.22	2.99		1.99		0.36
	n			2	7	3	10	7	8		5
	Mean			24.4	14.8	7.4	3.6	2.5	2.1		0.4
	S. E.			± 0.7	± 1.0	± 0.4	± 0.5	± 0.5	± 0.7		± 0.2

接種菌量は heart infusion ブイヨンでの1夜培養原液および100倍希釈菌種を37℃20時間培養して判定を行った。

結 果

1. 母児間移行

母体静脈に1gのCeftizoximeをone shotで静注した後の母体血清中濃度の変化はTable 1に示すとおりで投与後1時間で平均24.4 μg/mlと最も高く、以後2時間で14.8 μg/ml、3時間で7.4 μg/ml、4時間で3.6

μg/ml、5時間で2.5 μg/ml、6時間で2.1 μg/ml、7時間で0.4 μg/mlと漸減する傾向が観察された。

Table 2は母体に1gのCeftizoximeを1回静注した後の羊水中濃度を示したもので、母体投与後30分で平均4.0 μg/mlで、以後1時間で7.3 μg/ml、2時間で13.2 μg/ml、3時間で20.3 μg/mlと次第に増加して3時間でピークに達した。以後4時間で18.0 μg/ml、5時間で19.5 μg/ml、6時間で18.9 μg/ml、7時間で14.4 μg/ml、8時間で12.1 μg/mlと長時間高い羊水中濃度が維持された。

Table 2 Amniotic fluid level of Ceftizoxime following maternal 1g i.v. administration

Case No.	Name	Age,	Body weight (kg)	Amniotic fluid level (μg/ml)								
				30 min	1	2	3	4	5	6	7	8 hr
1	I. My.	30	60.4	8.29	10.9	17.5	26.7	(21.6)				
2	I. Ms.	26	63.5	2.02	6.33	11.0	15.1	18.5	15.1	16.5	(17.1)	
3	K. T.	32	63.5	2.69	8.85(5.80)							
4	S. M.	26	63.0				6.50	5.91	7.74	6.54	7.00	
5	N. K.	27	65.0				13.0	13.7	20.0	22.2		
6	I. A.	26	68.0	3.11	3.46	4.88	8.50	12.2(17.7)				
7	T. T.	21	80.0				12.4	18.3				
8	M. K.	30	58.0				6.93	36.2				
9	T. K.	24	63.5	4.51	5.05	6.15	19.8	(23.5)				
10	K. M.	25	63.0	3.90	4.06	10.9	28.0					
11	F. H.	23	49.0	8.79	8.97	14.8						
12	S. M.	27	62.0	3.67	8.93	(20.2)						
13	Y. K.	25	66.0	1.76	14.7	17.2	43.7	(36.3)				
14	I. M.	26	63.0	5.69	7.60	(17.6)						
15	A. A.	22	54.9	1.72	7.40	(10.4)						
16	A. S.	27	59.4	2.51	6.87	7.36	7.50	9.22	9.34	9.75(15.6)		
17	N. H.	31	57.5			18.7	28.7	88.5*	36.7			
18	S. M.	32	60.0				17.6					
19	I. A.	26	65.0				10.2	11.6	(24.3)			
20	K. K.	30	77.5				20.5	15.9	14.1	13.2(16.9)		
21	A. H.	27	59.0				23.0	18.2	16.9			
22	T. Y.	26	55.5				17.3	25.9	21.3			
23	N. Y.	24	60.5				24.3	16.5	15.0	(14.7)		
24	F. S.	30	65.5			13.6	15.7	27.3				
25	S. M.	27	66.4	7.77	20.0		(21.9)					
26	H. K.	28	57.0						25.6			
27	K. K.	30	69.0	(4.05)								
28	F. H.	27	59.0	3.12	5.46	17.6	25.6			26.3	20.8	
	n			13	16	15	12	18	12	12	5	2
	Mean			4.0	7.3	13.2	20.3	18.0	19.5	18.9	14.4	12.1
	S. E.			±0.6	±0.7	±1.3	±3.1	±1.6	±2.4	±2.3	±2.4	±5.0

Note: (): Level of Ceftizoxime in after-water average values * : Contaminated with blood, not included in

Table 3 は母体に 1g の Cefprozime を 1 回静注後児が娩出に至るまでの時間と臍帯血清濃度を示したもので、母体静注後 1 時間で娩出したものは平均 12.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間のは 10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間のは 10.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間では 5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5 時間では 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間では 5.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、7 時間では 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 時間では 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の臍帯血清中濃度が観察された。すなわち母体投与後 1 時間では母体血清中濃度の約 1/2 程度の臍帯血清中濃度が観察されたが、その後の臍帯血清中濃度の減少は母体血清のそれと比較してはるかに緩徐で投与後 3 時間以後では母体血清濃度よりも高い臍

帯血清濃度が観察された。

Fig. 1 は 1g の Cefprozime を one shot で静注した後の母体血清、羊水および臍帯血清中濃度の変化を图示したものである。母体血清中濃度の変化と比較して、臍帯血清のそれは緩徐であり、羊水中濃度のそれは 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あたりにプラトーとなるのが特徴的である。

分娩前母体に Cefprozime を投与した新生児の予後を示したものが Table 4 である。新生児体重は 2,300 g から 3,965 g であり、1 例が small-for-date であった。Apgar 指数は骨盤位分娩の 1 例において 7 点であったが、他は 8 点以上であった。新生児合併症のうちもっと

Table 3 Umbilical venous serum level of Cefprozime following maternal 1g i. v. administration

Case No.	Fetal body weight (g)	Time from maternal administration to delivery	Umbilical venous serum level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
			1	2	3	4	5	6	7	8 hr
1	3,445	3° 32'				7.30				
2	3,210	7° 35'							1.98	
3	3,640	1° 23'	12.5							
4	3,119	8° 01'							1.10	
5	3,120	28° 14'								<0.3
6	3,200	4° 12'				4.15				
7	3,450	22° 49'								<0.3
8	3,210	4° 12'				5.99				
9	2,930	3° 40'				6.36				
10	3,202	3° 08'			12.0					
11	3,295	1° 58'		9.27						
12	2,865	2° 32'			9.46					
13	2,938	6° 18'					9.13			
14	3,210	2° 19'		9.53						
15	2,885	1° 33'		11.8						
16	3,965	6° 12'					3.31			
17	3,125	5° 00'				4.02				
18	3,286	4° 18'			5.19					
19	3,372	4° 43'				5.52				
20	3,420	7° 16'						1.31		
21	3,155	6° 39'						3.11		
22	2,300	6° 01'					6.36			
23	2,936	6° 50'						1.78		
24	3,550	5° 15'				4.34				
25	3,167	3° 41'			5.61					
26	2,988	6° 02'					2.61			
27	2,620	1° 03'	12.2							
28	2,803	6° 30'						1.96		
	n		2	3	2	6	3	4	4	2
	Mean		12.4	10.2	10.7	5.8	4.6	5.4	2.0	1.5
	S. E.		± 0.1	± 0.8	± 1.3	± 0.4	± 0.5	± 1.5	± 0.4	± 0.4

Table 4 Prognosis of newborn infants whose mother were administered Ceftizoxime

Case No.	Name	Age, Maternal body weight (kg)	Maternal complications	Deliveries	Gestat. weeks (wks.)	Birth weight (g)	Apgar score
1	I. My.	30 60.4	None	Ind. Vtx.	39 4/7	3,445	9
2	I. Ms.	26 63.5	None	Ind. Vtx.	39 1/7	3,210	9
3	K. T.	32 63.5	None	AROM, Vtx.	39 2/7	3,640	9
4	S. M.	26 63.0	None	Ind., C. L., V. E.	40 2/7	3,119	9
5	N. K.	27 65.0	None	Ind., L. T., V. E.	39 6/7	3,120	9
6	I. A.	26 68.0	Glucosuria	AROM, Vtx.	40 0/7	3,200	9
7	T. T.	21 80.0	None	Ind., McS., Vtx.	41 2/7	3,450	9
8	M. K.	30 58.0	None	Ind. Vtx.	39 0/7	3,210	9
9	T. K.	24 63.5	None	Ind. Vtx.	39 5/7	2,930	9
10	K. M.	25 63.0	None	Ind. Vtx.	42 2/7	3,202	9
11	F. H.	23 49.0	None	Ind. Vtx.	38 2/7	3,295	9
12	S. M.	27 62.0	None	AROM, Vtx.	38 6/7	2,865	9
13	Y. K.	25 66.0	Toxemia (m)	Ind., Vtx.	38 2/7	2,938	9
14	I. M.	26 63.0	None	Ind., Vtx.	40 1/7	3,210	9
15	A. A.	22 54.9	None	Ind., Vtx.	39 5/7	2,885	9
16	A. S.	27 59.4	None	Ind., Vtx.	39 4/7	3,965	9
17	N. H.	31 57.5	Glucosuria	Ind., Vtx.	40 2/7	3,125	9
18	S. M.	32 60.0	None	Ind., Breech	42 0/7	3,286	7
19	I. A.	26 65.0	None	Ind., Vtx.	40 1/7	3,372	9
20	K. K.	30 77.5	None	Ind., Vtx.	40 1/7	3,420	9
21	A. H.	27 59.0	None	Ind., Vtx.	40 1/7	3,155	9
22	T. Y.	26 55.5	M. S.	AROM, V. E.	40 3/7	2,300	9
23	N. Y.	24 60.5	T. P.	Ind., Vtx.	41 3/7	2,936	9
24	F. S.	30 65.5	Edema	Ind., Vtx.	40 5/7	3,550	9
25	S. M.	27 66.4	None	Ind., PROM, V. E.	39 0/7	3,167	8
26	H. K.	28 57.0	None	Lamin., Breech	40 6/7	2,988	9
27	K. K.	30 69.0	Toxemia (m)	PROM, Vtx.	39 2/7	2,620	9
28	F. H.	27 59.0	None	PROM, Vtx.	38 0/7	2,803	9

Note: Ind.: Induction, Vtx.: Spontaneous vertex presentation, Hyperbil.: Hyperbilirubinemia, C. L.: RDS: Respiratory distress syndrome. L. T.: Low transverse arrest, AROM: Artificial rupture of M. S.: Mitral stenosis, SFD: Small-for-date, TP: Threatened premature labour, PROM: Premature

も著明なことは、4例(14.3%)に19 mg/dl以上の高ビリルビン血症がみられたことで、それぞれ、21.3 mg/dl, 19.6 mg/dl, 19.4 mg/dl および 22.9 mg/dlの血清ビリルビン濃度が観察されたが、いずれも光線療法が奏効し、その後の経過は順調であった。また1例(3.6%)に呼吸障害症候群がみられたが、一時的かつ軽度で、経過良好であった。そのほか1カ月ごと6カ月まで当院小児科でfollow upしたが、斜頸、感冒、結膜炎、湿疹、特発性発疹などが1部にみられたほかは、新生児合併症はみられなかった。

2. 産婦人科感染症

Table 5 に総括したように17例の産婦人科感染症に

対してCeftizoximeの投与を行なった。対象疾患は産褥熱(症例8, 9, 11), 外陰・陰嚢瘍(症例3, 4, 7), 子宮溜膿腫(症例10, 12, 16)各3例, 子宮付属器炎2例(症例5, 13), 骨盤死腔炎(症例1), 子宮旁組織炎(症例2), 骨盤腹膜炎(症例6), 子宮内感染(症例14), 腎盂腎炎(症例15), 腹壁膿瘍(症例17)各1例である。これら17例全例から、計25株の病原菌が分離された。その内わけはTable 6, 7に示すように*E. coli*がもっとも多く13株(52.0%), *S. epidermidis*が3株(12.0%), *K. pneumoniae*, *S. faecalis*が各2株(8.0%), *Hafnia alvei*, *E. cloacae*, *P. morgani*, *S. aureus*, *Streptococcus* spp. が各1株(4.0%)であった。これら25株

during labour

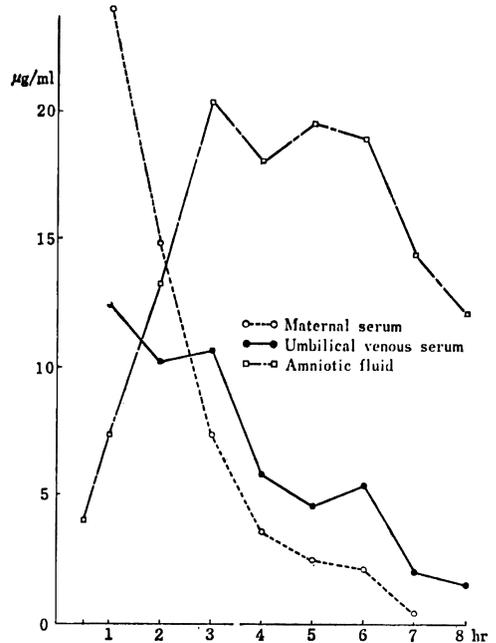
Neonatal complications
(Up to 6 months)

None up to 6 months
 Hyperbil. (21.3), none thereafter
 Torticollis
 R. D. S. (mild), none thereafter
 Common cold at 5th month
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 Hyperbil. (19.6), none thereafter
 Conjunctivitis at 3rd month
 None up to 6 months
 Eczema at 3rd month
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 Infantile roseola at 6th month
 None up to 6 months
 Hyperbil. (19.4), none thereafter
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 Eczema at 1st month
 S. F. D., none thereafter
 None up to 6 months
 None up to 6 months
 Hyperbil. (22.9), none thereafter
 Common cold at 3rd month
 None up to 6 months
 None up to 6 months

Cervical laceration, V. E.: Vaccum extraction,
 membrane, McS: Meconium staining, (m): Mild,
 rupture of membrane, Laminin: Laminaria

のうち投与前分離された24株について感受性を調べた結果は Table 5 に示すように24株中 CEZ に21株 (87.5%), CET 22株 (91.7%), ABPC に17株 (70.8%), CBPC に17株 (70.8%) が感受性を示した。分離された病原菌25株の MIC は Table 6-a, b に示すように接種菌量が 10^8 /ml のときは、もっとも多く分離された *E. coli* 13株では Ceftizoxime に対して10株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下、全例が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、 10^6 /ml では全株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。対比した Cefotiam, Cefmetazole, Cefamandole および Cefazolin に比較してはるかに強い抗菌性が示唆された。同様の結果は *K. pneumoniae* および *Hafnia*

Fig. 1 Concentrations of Ceftizoxime in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum following 1g i.v. bolus injection



alvei でも観察された。しかしながら *S. faecalis*, *E. cloacae* などについては MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、感受性はみられなかった。

これら17例の産婦人科感染症に対する Ceftizoxime の臨床効果は Table 5 にまとめたように、著効7例 (41.2%), 有効8例 (47.1%), 無効2例 (11.8%) で有効率は88.2%であった。無効の2例は症例4および7で、いずれも分娩後陰壁に陰円蓋に達する巨大血腫が形成され、産褥3日に感染を併発し、疼痛と共に高度貧血を伴った症例である。おのおのについて Ceftizoxime を投与したのち血腫を切開し、凝血排除と排膿を行なったが、 37°C 以下に解熱しなかった。症例4では *E. coli* および *K. pneumoniae* が検出され、いずれも MIC が $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下であったにもかかわらず *in vivo* では Ceftizoxime によって *Klebsiella* は消失したが *E. coli* は消失をみとめなかった。また症例7では *E. coli*, *P. morganii* および *S. faecalis* が検出されたが血腫切開後5日目に消失した。

ここで代表的な5例についてさらに詳述すると

症例 1 49才 骨盤死腔炎

子宮頸癌 IIa 期で広汎子宮全摘術およびリンパ筋廓清術を施行したが、術後16日目に発熱、下腹痛を訴え、問

Table 5 Clinical result

Case No.	Name	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Severity	Basal disease	Before
1	T. N.	49	50.5	Dead space infection of pelvis	Moderate	Cervix cancer (Postoperative)	<i>Hafnia alvei</i>
2	T. O.	73	47.5	Parametritis	Moderate	Cervix cancer (Stage IV)	<i>E. coli</i> <i>Ent. cloacae</i>
3	F. M.	29	58.0	Abscess formation of vulva	Moderate	Puerperium	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
4	F. S.	23	51.4	Abscess formation of vaginal wall	Moderate	Puerperium	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
5	M. T.	30	52.0	r. Adnexitis	Moderate	None	<i>Staph. epidermidis</i> <i>Strept. faecalis</i>
6	Y. N.	24	53.0	Pelvic peritonitis rs. Adnexitis	Moderate	After cesarean section	<i>E. coli</i>
7	K. K.	31	56.0	Abscess formation of vulva & vaginal wall	Moderate	Varix of vulva	<i>E. coli</i> <i>Proteus morgani</i> <i>Strept. faecalis</i>
8	Y. K.	32	54.0	Puerperal fever	Moderate	After cesarean section	<i>Staph. epidermidis</i>
9	A. T.	30	55.0	Puerperal fever	Moderate	After cesarean section	<i>E. coli</i>
10	T. K.	73	45.0	Pyometra	Moderate	Cervix cancer	<i>E. coli</i>
11	M. O.	28	52.0	Puerperal fever	Moderate	Puerperium	<i>E. coli</i>
12	S. I.	21	47.0	Pyometra ls. Adnexitis	Moderate	After operation of defectus vaginae	<i>Staph. aureus</i>
13	K. K.	27	55.0	rs. Adnexitis	Moderate	Abortion	<i>E. coli</i>
14	T. M.	21	48.0	Infection of amniotic fluid	Moderate	Pregnancy 34w PROM	<i>E. coli</i> <i>Staph. epidermidis</i>
15	M. K.	27	51.0	Pyelonephritis	Moderate	Pregnancy 18w	<i>E. coli</i>
16	H. T.	76	42.0	Pyometra	Moderate	Cervix cancer (Stage IIIb)	<i>E. coli</i>
17	H. I.	19	46.0	Abscess formation of abdominal wall	Moderate	(Post operative)	<i>Streptococcus</i> spp.

診の結果骨盤死腔炎と診断された。CEZ を4日間使用したが効果はなく、左腰部にも疼痛が波及し、腔断端から *Hafnia alvei* が分離された。Ceftizoxime 投与後3日で解熱し、局所所見も改善された。

症例 3 29才 産褥性外陰部血腫

産褥4日目に38.9℃の発熱があり、外陰および会陰切開縫合部に発赤、腫脹、疼痛が高度で、血腫がみとめ

られ、切開創から *E. coli* および *K. pneumoniae* が分離された。Ceftizoxime 投与によって4日後解熱し、自・他覚所見も改善された。

症例 5 30才 右側子宮付属器炎

突然38℃に発熱すると同時に下腹部痛があり、某医でABPCが投与されたが効果なく、当院を紹介されて入院した。内診で右側付属器からダグラス窩にかけて着

with Ceftizoxime

Organisms				After	Prior drug	Ceftizoxime			Clinical effect	Side effect
Sensitivity						Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)		
CEZ	CET	ABPC	CBPC							
-	-	##	##	Negative	CEZ	4	7	28	+	-
##	##	-	-	Negative Negative	-	2	7	14	+	-
##	##	-	-	Negative Negative	-	2	5	10	+	-
##	##	##	##	<i>E. coli</i> Negative	-	2	10	20	-	-
##	##	##	+	Negative Negative	?	4	5	20	##	-
##	##	##	##	Negative	CEZ	4	7	28	+	-
##	##	##	##	Negative Negative Negative	AMPC	2	5	10	-	-
##	##	##	##	Negative	ABPC+MCIPC	4	5	20	##	-
##	##	##	##	Negative	CEZ	4	5	20	+	-
##	+	##	##	Negative	DKB	2	5	10	##	-
##	##	-	-	Negative	AMPC	2 1	2 4	8	##	-
##	##	##	##	Negative	-	4	7	28	+	-
##	##	-	-	Negative	ABPC	4	6	24	+	-
##	##	##	##	Negative Negative	ABPC+MCIPC	2	5	10	+	-
##	##	##	##	Negative	-	2	6	12	##	-
##	+	-	-	Negative	ABPC	2	7	14	##	-
##	##	##	##	Negative	CEZ	4	5	20	+	-

明な圧痛があり、陰分泌物から *S. epidermidis* および *S. faecalis* が分離された。Ceftizoxime 投与によって4日目から解熱し、疼痛も消失した。

症例 6 24才 骨盤腹膜炎，右側子宮付属器炎

妊娠43週で自然破水後70時間を経過して羊水混濁発熱38℃があり、他医より紹介されて入院した。陣痛促進剤を用いて陣痛の強化を計ったが無効であり、分娩遅

延のため帝王切開で児を娩出した。術後6日間にわたって38.5~39.3℃の発熱が続き、右下腹部に圧痛が著明であった。帝王切開時に右側卵管鶏卵大腫張し、剔出卵管からまた羊水から *E. coli* を検出した。手術直後から Ceftizoxime を投与したが、投与開始から7日目に解熱し、7日目の悪露には細菌を証明しなかった。

症例 16 76才 子宮溜膿腫

子宮頸癌 IIIb 期で膿様帯下が子宮腔内から湧出し、左下腹部疼痛があり、Ampicillin を投与したが帯下は減少せず、子宮腔内から *E. coli* を検出した。Ceftizoxime 投与後 3 日で局所所見が緩解し、帯下の量が著減して、悪臭も消失した。

最後に Ceftizoxime 投与による副作用については、臨床的に発疹、発熱、悪心、嘔吐、注射部位痛などを含めて、Ceftizoxime 投与によると思われる副作用は全例

Table 7 Isolated organisms

Strain	No. of strains
<i>E. coli</i>	13
<i>S. epidermidis</i>	3
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>S. faecalis</i>	2
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>P. morgani</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	1
Total	25

にみとめられなかった。Ceftizoxime 投与前後の血液一般検査結果は Table 8 に示すとおりである。3 例(症例 9, 10, 12) で投与後貧血傾向がみられたが、1 例(症例 9) は帝王切開による出血、1 例(症例 10) は悪性腫瘍、1 例(症例 12) はメンスによる出血例であった。その他では感染に伴う白血球増多症が Ceftizoxime 投与によって著明に改善されたほかは、Ceftizoxime 投与によると思われる造血機能に対する副作用はみとめられなかった。血液生化学値の変化については、症例 1 においては投与前 s-GOT, s-GPT がそれぞれ 2 K. U., 7 K. U. であったが、投与後それぞれ 26 K. U., 30 K. U. となり、投与終了 3 日後にはそれぞれ 42 K. U., 52 K. U. と軽度上昇がみられた。その他の症例では Ceftizoxime 投与によると思われる血液生化学値の変化はほとんどなく、Ceftizoxime が肝および腎機能にとくに悪影響を及ぼすとは考え難い結果が得られた。

考 案

新薬シンポジウム¹⁾で発表された成績では健康男子志願者に対し Ceftizoxime 1 g の one shot 静脈内投与後の血清濃度変化は、投与後 5 分で平均 115 µg/ml, 15 分で 74 µg/ml, 30 分で 51 µg/ml, 1 時間で 31 µg/ml,

Table 8 Results of laboratory tests before

Case No.	Blood findings															
	RBC(10 ⁴ /mm ³)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC (/mm ³)		Differential blood-count							
									Eosino.		Baso.		Neutro.		Lympho.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	434	395	14.3	12.7	42	37	13,000	6,600	2	0	1	0	49	56	33	30
2	286	302	10.6	10.8	30	32	9,300	4,500	2	2	0	0	60	72	34	24
3	314	300	10.2	10.8	32	33	13,200	8,400	0	2	0	0	90	72	9	22
4	434	430	13.7	12.0	42	38	10,600	8,000	0	0	0	0	54	68	40	24
5	338	300	11.2	10.8	36	34	9,800	6,000	0	2	0	0	72	58	26	38
6	326	461	8.2	11.7	29	42	22,800	8,000	0	0	0	0	90	68	6	32
7	392	411	12.0	11.6	39	38.6	20,000	6,800	0	0	0	0	78	76	18	22
8	341	448	10.5	15.2	34	42	13,000	6,600	0	1	0	0	82	62	15	30
9	373	291	12.2	9.3	37	29	18,000	7,000	0	0	0	0	70	68	28	29
10	429	323	14.2	11.6	43	38	12,400	5,000	5	3	0	0	62	54	30	32
11	407	423	13.3	12.0	39	39	15,400	5,600	1	4	0	0	79	71	18	25
12	448	414	16.3	11.2	47	36.7	12,200	7,400	0	0	1	0	74	76	21	23
13	351	396	11.8	12.3	38	41	10,700	7,100	4	1	0	1	51	56	45	40
14	328	315	10.8	11.5	30	33.2	27,600	8,800	5	5	1	0	71	70	23	25
15	406	410	12.7	11.1	35.9	36.2	12,100	8,800	0	1	2	1	75	58	22	37
16	298	300	9.8	10.8	28.0	32.0	7,800	7,200	1	2	0	0	80	73	16	23
17	384	370	11.4	10.7	33.6	31.7	17,600	6,000	0	0	0	1	81	51	19	47

2時間で 15 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 6時間で 2.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, 半減期は 1.29 時間で緩徐に減少すると報告されている。また Ceftizoxime は体内でほとんど代謝されずに, 投与後 2 時間までにその約 60% が, 6 時間までに約 90% が尿中に排泄されると報告されている¹⁾。今回われわれの産婦に対する Ceftizoxime 1 g one shot 静注後の母体血清中濃度は健康男子志願者の血清濃度よりやや低い値が得られたが, 全体としてはほこれと同一の変化がみられた。また Ceftizoxime の MIC から判断して Ceftizoxime 投与後 7 時間は有効血清濃度が維持されると判断された。

母体に薬剤を投与した場合, 胎児血への移行については, (1) 母体血清濃度, (2) 母体胎盤血流量, (3) 胎盤の特性, (4) 臍帯血流量, (5) 薬剤の脂溶性, イオン化分子量, 蛋白結合能などの生化学的特性, (6) 胎盤における薬剤の特性などが関与すると考えられる²⁾。したがって胎児血中濃度は種々の条件によって制約され, また薬剤投与後母児間の血清中濃度が平衡状態を保つに必要な時間も薬剤の種類で一定しない。たとえば炭酸ガスでは母児間の平衡が極めて早く, ついで酸素は 6~8 分必要であり, さらに笑気, 尿素, アンチピリンなどでは 30~40 分を必要とされる³⁾。今回のわれわれの観察では母児間血清

濃度が平衡を保つに必要な時間は Ceftizoxime の場合さらに長く 1~2 時間を要するとみられ, 母体投与後 1~4 時間はほぼプラトーとなる。さらにその後は母体血清濃度よりも高い胎児血清濃度が観察されるので, 胎児という second compartment においては移行した薬剤が reservoir として緩徐にふたたび母体血に移行して排泄されるものと考えられた。この場合も MIC から判断すると, 投与後 8 時間以上有効血清濃度が維持されているものと考えられる。

羊水の薬剤濃度はさらに, (1) 胎児腎臓から尿として排泄されるもの (2) 母体血から卵膜を通して滲出するもの (3) 胎児血から胎盤や胎児組織を経て滲出するもの (4) 胎児の羊水嚢下によって胎児に吸収されるものなどによって規制されていると考えられるが, 今回の観察では, 母体に Ceftizoxime 投与後羊水の Ceftizoxime 濃度が最高になるのに約 3 時間を要しており胎児血清濃度の上昇からはるかに遅れてピークとなることから, Ceftizoxime が胎児腎から尿中に溶解して羊水に排出されているものももっとも多いと考えられる。一方, 母体投与後 8 時間を経ても平均 12.1 $\mu\text{g/ml}$ という高い Ceftizoxime 濃度が観察されたことから, 羊水に溶解した Ceftizoxime はゆっくり胎児に嚢下されて吸収, 排泄されると考えら

and after Ceftizoxime administration

Mono.		Platelet ($\times 10^4$)		ESR (1hr)		Hepatic function								Renal function			
						GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (K. A. U.)		T-bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
15	7	28.2	27.2	55	25	2	26	7	30	7.1	10.0	0.6	0.8	15.1	12.1	1.0	0.8
4	2	18.5	16.1	28	24	9	11	5	6	8.7	6.0	0.5	0.6	20.7	15.8	1.0	1.0
1	4	15.7	14.5	28	17	15	20	12	18	7.9	7.0	0.4	0.5	11.0	10.3	0.9	0.9
4	8	21.0	22.1	72	94	16	9	7	14	7.0	8.4	0.5	0.4	10.8	11.2	0.8	1.0
2	2	29.5	21.2	90	22	31	20	8	16	6.0	5.6	0.8	0.5	11.0	12.0	0.9	0.9
4	0	16.1	18.9	44	12	9	14	2	5	16.0	12.3	0.5	0.6	13.3	11.0	1.0	1.0
4	1	19.8	23.5	45	30	8	7	4	4	11.5	9.8	0.6	0.5	10.2	11.6	0.8	0.9
3	7	17.1	28.0	68	40	2	4	4	7	5.1	6.2	0.5	0.4	12.0	11.1	0.8	1.0
2	3	19.8	20.0			22	18	6	10	9.7	8.5	0.7	0.6	11.1	12.2	1.0	1.0
3	11	21.2	18.6	60	36	20	13	10	14	5.7	5.4	0.5	0.6	13.4	10.0	1.0	0.9
2	0	20.1	19.8	98	43	18	16	19	18	8.7	7.8	0.7	0.6	18.1	12.6	1.2	1.1
4	1	22.0	21.0	17	14	2	8	6	11	4.0	5.0	0.6	0.7	11.2	11.3	1.0	1.0
0	2	20.1	21.2	40	22	6	7	2	2	5.3	4.3	0.5	0.6	14.0	8.7	0.8	0.8
0	0	19.2	22.0	86	26	25	22	8	14	5.6	5.4	0.8	0.6	13.0	12.8	1.0	0.8
1	3	21.6	26.8	36	32	11	4	7	10	4.2	4.0	0.6	0.6	12.0	10.8	1.2	1.0
3	2	31.7	28.2	78	72	2	10	9	16	7.5	7.7	0.4	0.5	30.4	21.3	1.2	1.2
0	1	22.6	23.1	94	113	5	28	8	27	7.2	11.9	0.3	0.6	15.1	11.8	1.0	1.0

れ、羊水が third compartment であり、さらに薬剤の reservoir として働いていることが示唆され、羊水感染のような場合に母体抗生剤投与が有効であることが示唆された。

産科感染において前期破水に伴う羊水感染とくに未熟児のそれは重大な病的意義を有するが、羊水感染の起炎菌として多い *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌、嫌気性菌に有効な Ceftizoxime が、胎盤通過性も良好で、母体の 1g one shot 静注で8時間以上の羊水中 Ceftizoxime 有効濃度が保たれることは極めて有意義なものと考えられた。母体に Ceftizoxime を投与した場合、新生児の生後6カ月にわたる follow up でとくに著明な臨床的異常はみとめられなかったが、ただ28例中4例(14.3%)に高ビリルビン血症がみられた。ただこのうち2例は骨盤位または吸引分娩という難産後に発生しており、これらが icterogenic に働いているかもわからず、また高ビリルビン血症は時期的に好発しやすい場合もあるので、今回の高ビリルビン血症が通常経験する頻度と比べてとくに多いとは考えられず、分娩様式に起因すると考えるほうが妥当であろう。

つぎに産婦人科領域における感染症に対する Ceftizoxime 投与の臨床効果であるが、子宮癌術後死腔炎、子宮旁組織炎、子宮溜膿腫、子宮内感染、付属器炎などは他の抗生物質が炎症病巣に滲透し難く、難治性であることが知られているが、今回 Ceftizoxime 投与によって88.2%の有効率が得られたことは特筆に値するものと思われる。これらの感染症では嫌気性菌などの日和見感染も多く、また耐性菌も生じやすいが、嫌気性菌にも有効で β -lactamase にも安定性の cephalosporin 剤が開発されたことは産婦人科医にとって朗報であろう。今回のわれわれの分離菌に対する MIC 測定においても、CEZ, CET, ABPC, CBPC ディスクに対して耐性を示す病原菌に対しても極めてすぐれた MIC が観察され、

同時に測定した CEZ, CTM, CMZ, CMD よりはるかに強い抗菌力を示した。ただ *S. epidermidis*, *S. faecalis* などのグラム陽性菌や *E. cloacae* などのグラム陰性菌に対しては少数株であったが MIC が高く無効であろうと考えられた。また分離菌の MIC が低値を示したにもかかわらず、腔の巨大血腫感染2例において臨床的には無効であった。

Ceftizoxime の副作用については、Ceftizoxime は LD₅₀ が極めて高く長期連続投与動物実験でも特異な異常はみとめられず 1,000 mg/kg の投与でも腎毒性がなく、生殖試験でも異常が全く報告されていないところから本剤は極めて安全な薬剤と考えられているが¹⁾、事実血液一般検査、血液生化学的検査において本剤の影響が疑われるのは s-GOT, s-GPT がそれぞれ 42 K. U., 52 K. U. に軽度上昇した1例だけで貧血傾向のみられた3例は本剤投与によるものでなく、その他には全く異常がみとめられず、発疹などのアレルギー症状、注射部位痛、悪心、嘔吐などの胃腸症状など臨床的な副作用も全く観察されなかったことから、本剤が極めて安全な薬剤であると考えられた。

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ム F K 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) MIRKIN, B. L.: Fetal pharmacology, In GLUCK, L. Ed.: Modern Perinatal Medicine, Year Book Medical Pub., Inc., Chicago, 1974, p. 307
- 3) DAWES, G. S.: A theoretical analysis of fetal drug equilibration, In BOREUS, L., Ed.: Fetal Pharmacology, Raven Press, New York, 1973, p. 381
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小生育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

CLINICAL STUDIES ON TRANSPLACENTAL DIFFUSION OF CEFTIZOXIME INTO FETAL BLOOD AND TREATMENT OF INFECTIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ETSUKO OKADA, AKINORI KAWADA and NAOKO SHIRAKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

1. Antibiotic levels in the maternal blood, amniotic fluid and umbilical cord blood were determined after a single i.v. injection of 1 g of ceftizoxime in pregnant women. The average maternal serum antibiotic concentration was 24.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after injection and declined thereafter gradually, *viz.* 14.8, 7.4, 3.6 and 0.4 $\mu\text{g/ml}$ at 2, 3, 4 and 7 hours, respectively. The fetal blood antibiotic concentration became equilibrated at 1~2 hours after the administration to the mother (mean: 12.4 and 10.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively) and remained higher than the maternal serum antibiotic level over the ensuing hours (10.7, 5.8 and 1.5 $\mu\text{g/ml}$ at 3, 4 and 8 hours, respectively).

2. The amniotic fluid showed average antibiotic concentrations of 7.3, 13.2, 20.3, 18.0, 19.5 and 14.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 3, 4, 5 and 7 hours following injection; hence an initial slow increase followed by long-sustained high concentrations, indicating its role as a drug reservoir for the mother. The data show that administration of ceftizoxime to the mother by a single i.v. shot with a dose of 1 g yields effective antibiotic concentrations in the amniotic fluid over 8 hours, which would be of value in amniotic infections.

3. Seventeen OB-GYN patients (pelvic dead space infection, parametritis, adnexitis, intrauterine infection, *etc.*) received ceftizoxime in doses of 2~4 g daily for 5~10 days and their clinical responses were assessed. The treatment produced a significant clinical improvement in 88.2% of the cases studied. No adverse reactions that could be associated with the administration of the antibiotic were observed in any of these patients.

4. From these 17 patients with infections, 25 bacterial isolates including 13 *E. coli* strains were obtained. The MIC of ceftizoxime was ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for 10 *E. coli* isolates and ≤ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for all the *E. coli* isolates; these isolates proved by far more susceptible to this antibiotic than to such other drugs as cefotiam, cefmetazole, cefamandole and cefazolin. Bacterial isolates of other species, *i.e.* *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *Proteus morgani*, *Staphylococcus aureus* and other *Streptococcus* spp. were also found highly susceptible to ceftizoxime. The bacteriologic data also indicate the drug to be an effective cephalosporin derivative.