

産婦人科領域における Cefprozime に関する基礎的、臨床的研究

本村龍太郎・河野通久・森 広康・山辺 徹

長崎大学医学部産婦人科

私どもは産婦人科領域における Cefprozime に関する基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1. 抗菌力: 羊水中分離菌であるグラム陰性桿菌 14 株 および グラム陽性球菌 8 株 に対する Cefprozime の発育阻止率は, *Streptococcus faecalis* を除けば, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 100% であった。
2. 妊産婦における体液内濃度分布: 妊婦 (21 例) および 産婦 (2 例) に Cefprozime 1g 静注投与後の体液内濃度分布は次のとおりであった。
 - 1) 母体血清中濃度: 10 分後の症例で 107 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ, その後急速に減少したが, 9 時間 52 分後の症例でも濃度の測定は可能であった。
 - 2) 臍帯血清中濃度: 22 分後の症例で 29.9 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ, その後ゆるやかに減少した, 経胎盤 (胎児) 移行率は母体血清中濃度の約 28% であった。
 - 3) 羊水中濃度: 2 時間 7 分後の症例で 13.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し, その後きわめてゆるやかに減少し, 26 時間 30 分後の症例でも濃度の測定は可能であった。
 - 4) 乳汁中濃度: わずか (0.31~0.43 $\mu\text{g/ml}$) の移行がみられた。
3. 骨盤死腔浸出液中濃度: Cefprozime 2g 静注投与後, 4~6 時間後に 24.0~33.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ, ゆるやかに減少した。骨盤死腔浸出液中への移行率は血清中濃度の約 34~50% であった。
4. 性器組織内濃度: 付属器では 2 時間 10 分後の症例で, 卵巣 35.0 $\mu\text{g/g}$ および 投与 20 分後卵管 32.9 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示した。また, 子宮では 20 分後の症例で, 子宮頸管 100 $\mu\text{g/g}$, 子宮筋層 66.5 $\mu\text{g/g}$ および 子宮外膜 54.5 $\mu\text{g/g}$, 2 時間 10 分後に子宮内膜で 19.0 $\mu\text{g/g}$ とそれぞれ最高値を示した。
5. 臨床成績: 有効率は外生殖器感染症 100% (著効 1 例, 有効 1 例), 内生殖器感染症 100% (著効 3 例, 有効 2 例) および 骨盤内感染症 100% (有効 3 例) で, 全体としての有効率は 100% (著効 4 例, 有効 6 例) であった。
6. 細菌学的効果: 検討し得た 9 例では 菌消失 55.6% (5 例), 菌減少 33.3% (3 例) および 菌交代 11.1% (1 例) であった。したがって, 細菌学的有効率は 88.9% (8 例) であった。
7. 本剤にもとづく副作用はとくに認められなかった。

はじめに

Cefprozime は藤沢薬品工業株式会社で開発された下記のような化学構造式 (Fig. 1) をもつ注射用の cephalosporin 系の新抗生物質である^{1,2)}。

その特徴は広範囲スペクトルをもち, とくにグラム陰性桿菌に対して従来の cephalosporin 類にまさる強い抗菌活性化を示

すことである。また, β -lactamase に対する安定性も高い。

私どもは Cefprozime に関する基礎的 (抗菌力, 体液内および性器組織内濃度分布) 検討とともに, 産婦人科領域における感染症に臨床応用を試みたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

(1) 測定方法および材料

羊水感染および 前期破水例の羊水中より最近分離したグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli* 5 株, *Proteus* species 3 株, *Klebsiella aerogenes* 3 株, *Citrobacter freundii* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株) 計 14

Fig. 1 Chemical structure of Cefprozime

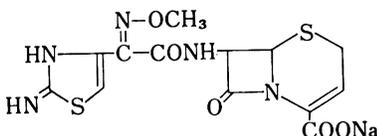
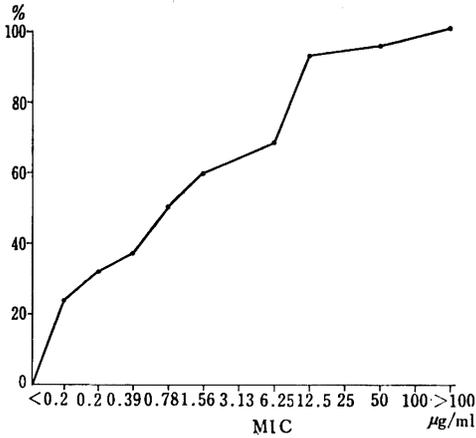


Table 1 Antimicrobial activity of Ceftizoxime to isolated bacteria from amniotic fluid

Bacteria (No. of strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (5)	3	1		1								
<i>Klebsiella aerogenes</i> (3)				1	1		1					
<i>Proteus species</i> (3)	2	1										
<i>Citrobacter freundii</i> (2)			1	1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)									1			
<i>Staphylococcus species</i> (6)					1		1	4				
<i>Streptococcus faecalis</i> (2)										1		1

Fig. 2 Cumulative percentage of susceptible strains isolated from amniotic fluid



株およびグラム陽性球菌 (*Staphylococcus species* 6株, *Streptococcus faecalis* 2株) 計8株について, Ceftizoximeの最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法にしたがい, 寒天平板希釈法で測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml とし, microplanter を用いて接種した。

(2) 成績

Table 1 に菌種ごとの感受性分布, Fig. 2 に全菌株に対する累積阻止率を示した。

1) グラム陰性桿菌に対する抗菌力

Ceftizoxime 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で, グラム陰性桿菌14株に対する発育阻止率は100%であった。

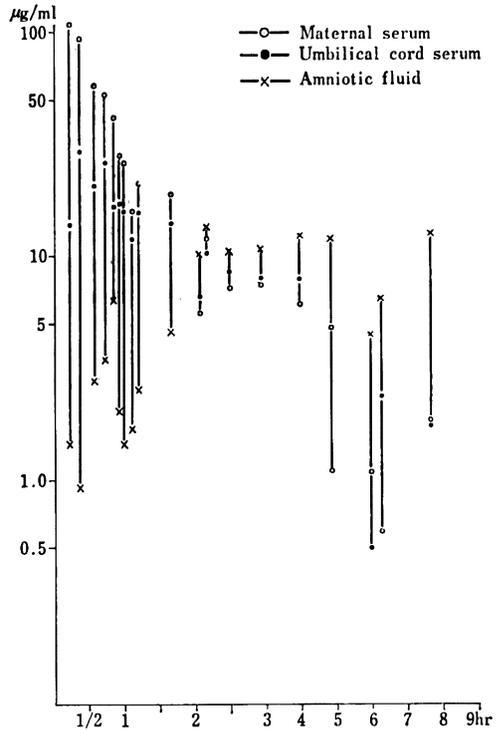
2) グラム陽性球菌に対する抗菌力

Ceftizoxime 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で, *Staphylococcus species* に対する発育阻止率は100%であった。しかし *Streptococcus faecalis* に対する Ceftizoxime の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

2. 体内内および性器組織内濃度分布

(1) 経胎盤移行

Fig. 3 Ceftizoxime levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 1g intravenous administration



1) 測定方法および材料

陣痛発来中の妊婦21例に, Ceftizoxime 1g を注射用蒸留水 20 ml に溶解して約3分間で静注投与した。そして分娩時に母体血, 臍帯血および羊水を採取して, それらに含まれている Ceftizoxime の濃度を測定した。

濃度測定方法は検定菌を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 とする paper disc 法で行なった。標準曲線は血清用には consera, 羊水には $1/15$ M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

Table 2 Concentration of Ceftizoxime in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 1 g intravenous administration

Case	Time after injection	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
1 A. S.	10 min	107.0	13.6	1.9
2 S. Y.	22 min	91.5	29.9	0.9
3 T. I.	32 min	59.3	20.2	2.8
4 M. S.	42 min	53.3	25.9	3.4
5 M. M.	51 min	40.4	17.0	6.5
6 S. N.	58 min	29.3	17.9	2.0
7 R. O.	1 hr 00 min	26.7	15.7	1.4
8 T. H.	1 hr 08 min	16.0	12.3	1.7
9 T. M.	1 hr 18 min	21.8	15.7	2.5
10 T. U.	1 hr 40 min	19.8	14.0	4.6
11 T. I.	2 hr 03 min	5.7	6.5	10.3
12 Y. M.	2 hr 07 min	12.0	10.4	13.7
13 M. H.	2 hr 25 min	7.3	8.7	10.4
14 K. O.	2 hr 55 min	7.6	7.9	11.0
15 U. N.	3 hr 50 min	6.1	7.9	12.3
16 Y. F.	4 hr 45 min	1.1	4.9	12.2
17 H. H.	5 hr 57 min	1.1	0.5	4.8
18 S. M.	6 hr 07 min	0.6	2.4	6.8
19 A. T.	7 hr 39 min	1.9	1.8	13.1
20 T. N.	9 hr 52 min	0.2	0.2	3.7
21 S. S.	26 hr 30 min	<0.002	<0.002	1.2

2) 成績

Table 2, Fig. 3 に成績を示す。

母体血清中濃度；投与後 10 分後の症例で 107 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後急速に減少したが、9 時間 52 分後の症例でも濃度の測定は可能であった。

臍帯血清中濃度；投与後 22 分後の症例で 29.9 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、2 時間 25 分後以降の症例では母体血清中濃度を上まわり、その後ゆるやかに減少した。最高値と比較すると、経胎盤（胎児）移行率は母体血清中濃度の約 28% であった。

羊水中濃度；投与後 10 分後の症例ですでに羊水中への移行がみられ、2 時間 7 分後の症例で 13.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、26 時間 30 分後の症例でも濃度の測定は可能であった。

(2) 乳汁中濃度

1) 測定方法、材料および成績

産褥 5～7 日の褥婦に Ceftizoxime 1 g を静注投与した後、経時的（2, 4, 6, 8 時間後）に乳汁を採取し、濃度の測定を行なった。濃度測定方法は経胎盤移行濃度測定時と同様で、標準曲線は $\frac{1}{15}$ M phosphate buffer

Table 3 Transfer of Ceftizoxime into milk after 1 g intravenous administration

Case	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	2	4	6	8 hr
1 R. Y.	0.31	0.33	0.40	0.33
2 A. T.	0.43	0.41	0.34	0.32

(pH 7.0) を用いて作成した。

その結果、わずか (0.31～0.43 $\mu\text{g/ml}$) の移行がみられた (Table 3)。

(3) 骨盤死腔浸出液中濃度

1) 測定方法および材料

子宮癌根治術中に骨盤死腔へポリエチレンチューブを経腔的に留置した。術後、Ceftizoxime 2 g を注射用蒸留水 20 ml に溶解して 3 分間で静注投与した後、経時的に血液（30 分、1, 2, 4, 6 時間）および骨盤死腔浸出液（1, 2, 4, 6, 9, 12 時間）を採取し、濃度の測定を行なった。濃度測定方法は乳汁中濃度と同様の方法で行なった。

2) 成績

Table 4 に成績を示す。

血清中濃度; 投与後 30 分後に 65.4~70.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後急速に減少し、6 時間後は 3.3~3.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

骨盤死腔浸出液中濃度; 投与後 4~6 時間後に 24.0~33.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、ゆるやかな排泄パターンを示した。最高値と比較すると、骨盤死腔浸出液中への移行率は血清中濃度の約 34~50% であった。

(4) 生殖器組織内濃度

1) 測定方法および材料

術前に Cefprozime 2g を静注投与し、開腹後両側の子宮動脈結紮の時点で生殖器組織内濃度の測定時間とした。そのとき、同時に肘静脈血と子宮動脈血を採取した。摘出した付属器(卵巣、卵管)ならびに子宮(内膜、筋層、外膜、頸管)ごとに分割切除し、polytronを用いて磨滅後、冷却遠沈(5,000 rpm, 15分)して得られた上清を用いて濃度の測定を行なった。濃度測定方法は前述のとおりであるが、組織中濃度の標準曲線は $1/5$ M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

2) 成績

Table 5 に成績を示す。

肘静脈および子宮動脈血清中濃度; 投与後 20 分後の症例で、静脈血清は 160 $\mu\text{g/ml}$ および子宮動脈血清は 251 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられた。

付属器組織内濃度; 投与後 2 時間 10 分後の症例で、卵巣 35.0 $\mu\text{g/g}$ および投与後 20 分後に卵管 32.9 $\mu\text{g/g}$ と最高値がみられた。

子宮組織内濃度; 投与後 20 分後の症例で、子宮頸管 100 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 66.5 $\mu\text{g/g}$ および子宮外膜 54.5 $\mu\text{g/g}$ 、投与 2 時間 10 分後に子宮内膜で 19.0 $\mu\text{g/ml}$ とそれぞれの最高値がみられた。

I. 臨床的検討

1. 対象と投与方法

対象症例は昭和 53 年 11 月~54 年 2 月に長崎大学産婦人科ならびに関連病院へ入院した外生殖器感染症(産褥性乳腺炎 1 例、会陰切開創部感染症 1 例)、内生殖器感染症(付属器炎 1 例、子宮頸管炎 1 例、子宮内感染症 1 例、子宮内感染+付属器炎 2 例) および骨盤内感染症(骨盤内膿瘍 1 例、骨盤死腔炎 2 例) の計 10 例であった。このうち 5 例は Cefprozime 投与前に他剤により治療したが効果のみられなかった症例である。

投与方法は Cefprozime 1~2g を 500 ml の 5% ブドウ糖または生理食塩溶液に溶解して 1 日 1~2 回、2

Table 4 Concentration of Cefprozime in serum and retroperitoneal space exudate after 2g intravenous administration

Case	Specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		0.5	1	2	4	6	9	12 hr
1 Y. S.	Serum	65.4	54.8	33.4	8.7	3.3		
	Exudate		6.9	19.6	33.1	25.1	17.4	12.0
2 Y. Y.	Serum	70.1	59.0	22.6	8.6	3.4		
	Exudate			4.9	22.3	24.0	17.9	7.0

Table 5 Concentration of Cefprozime in serum and genitalia after 2g intravenous administration

Case	Time after injection	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Ovary ($\mu\text{g/g}$)	Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
		V. cubiti	A. uterina			Cervix	Endometrium	Myometrium	Serosa
1 Y. S.	20 min	160	251	9.8	32.9	100	13.8	66.5	54.5
2 K. M.	2 hr 00 min	20.5	17.3	4.1	10.4				
3 K. K.	2 hr 10 min	33.4	34.3	35.0	25.8	28.6	19.0	19.0	26.9
4 D. T.	2 hr 10 min	24.8		34.7	22.7				
5 Y. Y.	4 hr 10 min	15.9		0.5	22.7		12.4	22.6	20.0

～3時間で点滴静注投与を行なった。

2. 効果判定基準

臨床的効果判定は次のような基準にもとづいて行なった。

著効: 主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、そ

の後治療したもの

有効: 主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治療したもの

無効: 主要自他覚症状が3日を経過しても改善されな

Table 6 Therapeutic results

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Severity	Underlying diseases	Bacteriology	
						Before	After
1	T. U.	35	Puerperal mastitis	Severe	None	N. T.	N. T.
2	T. S.	25	Wound infection after episiotomy	Mild	After episiotomy	<i>Proteus morgani</i> (+) <i>E. coli</i> (±) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (±) <i>Bacteroides fragilis</i> (+)	<i>Proteus morgani</i> (±), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (±) <i>Enterobacter cloacae</i> (+) <i>Bacteroides fragilis</i> (±)
3	S. K.	30	Puerperal adnexitis	Moderate	D. M.	<i>Klebsiella aerogenes</i> (±) <i>Streptococcus faecalis</i> (±)	Negative
4	U. M.	49	Cervicitis	Mild	None	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (+)	Negative
5	M. S.	17	Intrauterine infection Utero-adnexitis (Endo-myometritis)	Moderate	I st trimester of pregnancy, artificial abortion	α - <i>Streptococcus</i> (±)	Negative
6	H. Y.	24	Intrauterine infection (Endo-myometritis)	Moderate	Destructive mole	<i>E. coli</i> (+) <i>Veillonella purpura</i> (±)	<i>E. coli</i> (±)
7	M. I.	24	Puerperal fever (Sepsis) Utero-adnexitis	Severe	III rd trimester of pregnancy, Premature rupture of membrane, Placenta accreta	<i>E. coli</i> (±) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (±) <i>Clostridium</i> (±) <i>Bacteroides fragilis</i> (+)	<i>Bacteroides fragilis</i> (±)
8	C. Y.	62	Intrapelvic abscess	Severe	Cancer of uterine body	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	Negative
9	K. M.	36	Pelvic cellulitis	Severe	Cancer of uterine cervix	<i>E. coli</i> (+) <i>Klebsiella aerogenes</i> (±) <i>Bacteroides fragilis</i> (+)	Negative
10	T. D.	44	Sepsis Pelvic cellulitis	Severe	Cancer of uterine cervix	<i>Bacteroides fragilis</i> } Blood <i>Klebsiella aerogenes</i> (+) <i>Streptococcus faecalis</i> (+) <i>Bacteroides fragilis</i> (+)	Negative <i>Bacteroides fragilis</i> (±)

N. T.: Not tested

ただし、外科的療法を併用した場合は、著効の場合でも有効と判定した。

細菌学的効果判定は次のような表現を用いて菌量を判定し、消失、減少、菌交代、不変に分類した。

⊕: 細菌が培地全体から約 $\frac{1}{8}$ 占めるほど増殖したもの

+ : 細菌が培地の約 $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ 占めるほど増殖したもの

⊖: 細菌の集落を算定できるほど、ごく少数増殖したもの

3. 臨床成績 (Table 6)

1) 外性器感染症 (症例 1～2)

with Ceftizoxime

Dose			Method of administration	Combined antibiotics	Effect		Side effect	Prior drug
Daily dose (g×times)	Duration (day)	Total dose (g)			Bacteriological	Clinical		
1 × 1	5	5	D. I.	None	Unknown	Excellent	None	
1 × 2	7	14	D. I.	None	Alternated	Moderate	None	
1 × 1	5	5	D. I.	None	Eradicated	Excellent	None	
1 × 1	5	5	D. I.	None	Eradicated	Excellent	None	FRM
1 × 2	4	8	D. I.	None	Eradicated	Excellent	None	
1 × 2	5	10	D. I.	None	Decreased	Moderate	None	CEZ 2g
1 × 2 2 × 2	7 2	22	D. I.	None	Decreased	Moderate	None	CER 2g VSM 1g
1 × 2	9	18	D. I.	None	Eradicated	Moderate	None	CEZ 10g GM 120mg
2 × 2	7	28	D. I.	None	Eradicated	Moderate	None	
1 × 2	6	12	D. I.	None	Unknown Decreased	Moderate	None	SBPC 10～15g ABPC 1.5g

症例 2. T. S., 会陰切開創部感染症

右側会陰切開術を行ない、児 (2,870 g) を娩出したが、直腸壁裂傷は認められなかった。産褥 3 日目から発熱 (38 °C) および創部痛が持続し、5 日目には術創縫合糸の抜糸時に膿汁の流出と便の排出が認められたので、某医から当科へ入院した。入院時には腔中隔組織へおよぶ深部膿瘍形成による会陰一腔一直腸瘻孔が認められた。排膿とともに Ceftizoxime 1 日 2 g を 7 日間投与したが、投与 3 日目から臨床症状は改善の傾向がみられ、有効であった。しかし、瘻孔は閉鎖しなかった。

Ceftizoxime 投与前、後における白血球数は、13,200 → 6,200、CRP は (6+) 以上 → (1+) となった。細菌検索では膿汁中から *Proteus morgani*(+), *E. coli* (±), *Staphylococcus epidermidis* (±), *Bacteroides fragilis* (++)、投与終了後は瘻孔部から *Proteus morgani* (±), *Enterobacter cloacae* (++)、*Staphylococcus epidermidis* (±), *Bacteroides fragilis* (±) が分離された。

著効であった症例 1 とあわせて外性器感染症に対する Ceftizoxime の投与有効率は 100% (著効 1 例、有効 1 例) であった。

2) 内性器感染症 (症例 3 ~ 7)

症例 4. U. M., 49 才, 淋菌性子宮頸管炎

膿様分泌物の増量のため来院したが、トリコモナスおよびカンジダ検索は陰性であった。非特異性腔炎の診断のもとに、フランセチン F 腔錠による治療を 1 週間続けたが、子宮腔部と腔壁は発赤し、膿様分泌物はますます増量してきた。そこで Ceftizoxime 1 日 1 g を 5 日間投与したが、投与 3 日目には臨床症状の著しい改善がみられ、著効であった。

細菌検索では子宮頸管内分泌物から *N. gonorrhoeae* (+)、投与終了後には陰性となった。

症例 7. M. I., 24 才, 産褥性子宮内感染症, 子宮付属器炎

妊娠 10 カ月初、経過中、前期破水をおこしたが、そのまま放置し、3 日後に助産院で診察をうけた。その翌日発熱 (38.5 °C) したため某医へ受診し、ただちに分娩誘発をうけ児を娩出した。羊水は白濁であった。児の娩出後 1 日経っても胎盤が娩出しないため、当科へ入院した。Ceftizoxime 1 日 2 g を 7 日間、4 g を 2 日間投与したが、投与 3 日目から改善の傾向がみられ、有効であった。なお、胎盤は Ceftizoxime 投与 2 日目に用手剥離術および子宮内容除去術の併用で娩出した。

Ceftizoxime 投与前、後における白血球数は、35,600 → 10,300、CRP は (6+) 以上 → (1+) となった。細菌検索では子宮腔内から *E. coli* (±), *Staphylococcus*

epidermidis (±), *Clostridium* (±), *Bacteroides fragilis* (++)、投与終了後は *Bacteroides fragilis* (±) であった (Fig. 4)。

内性器感染症 5 例に対する Ceftizoxime の投与有効率は 100% (著効 3 例、有効 2 例) であった。

3) 骨盤内感染症 (症例 8 ~ 10)

症例 8. C. Y., 62 才, 骨盤内膿瘍

子宮体癌 Ia 期の診断で、準広汎子宮全摘出術 (リンパ節廓清術を含む) を行なった。術後 2.5 カ月ごろから発熱 (39 °C)、左下腹痛および腰痛が持続し、内診所見および超音波断層法によって小骨盤腔内の左側寄りに超手拳大の腫瘍を認めた。上記診断のもとに術前に Ceftizoxime 1 日 2 g を投与し、膿瘍摘出術ならびにドレーン造設術を行ない、さらに 6 日間継続投与を行なった。腹腔内に流出した膿汁による影響もなく順調に経過し、有効であった。

Ceftizoxime 投与前、後における白血球数は、9,900 → 5,800、CRP は (6+) 以上 → (3+) となった。細菌検索では膿汁中から *Staphylococcus aureus* (+) が分離されたが、投与終了後のドレーンからの浸出液中における細菌検索は陰性であった。

症例 10. T. D., 44 才, 敗血症, 骨盤死腔炎

子宮頸癌 Ia 期の診断で、準広汎子宮全摘出術を行なった。術後から弛張熱 (38 °C 前後) が持続していたが、術後 7 日目には 39.5 °C に上昇し、下腹痛、ソ読部痛および腔断端からの汚膿様分泌物の増量が著明となってきた。その間、各種薬剤 [Cephalothin (CET), Hetacillin, Sulbenicillin (SBPC)] を投与したが、効果がみられなかった。そこで、Ceftizoxime 1 日 2 g に切り替え 6 日間投与したところ、臨床症状の改善がみられ、有効であった。

Ceftizoxime 投与前、後における白血球数は、14,800 → 5,900、CRP は (6+) 以上 → (3+) となった。細菌検索では血中から *Bacteroides fragilis*、骨盤死腔膿様分泌物から *Klebsiella aerogenes* (+), *Streptococcus faecalis* (+), *Bacteroides fragilis* (++) が分離されたが、投与終了後は血中における細菌検索は陰性、骨盤死腔からは *Bacteroides fragilis* (±) であった。

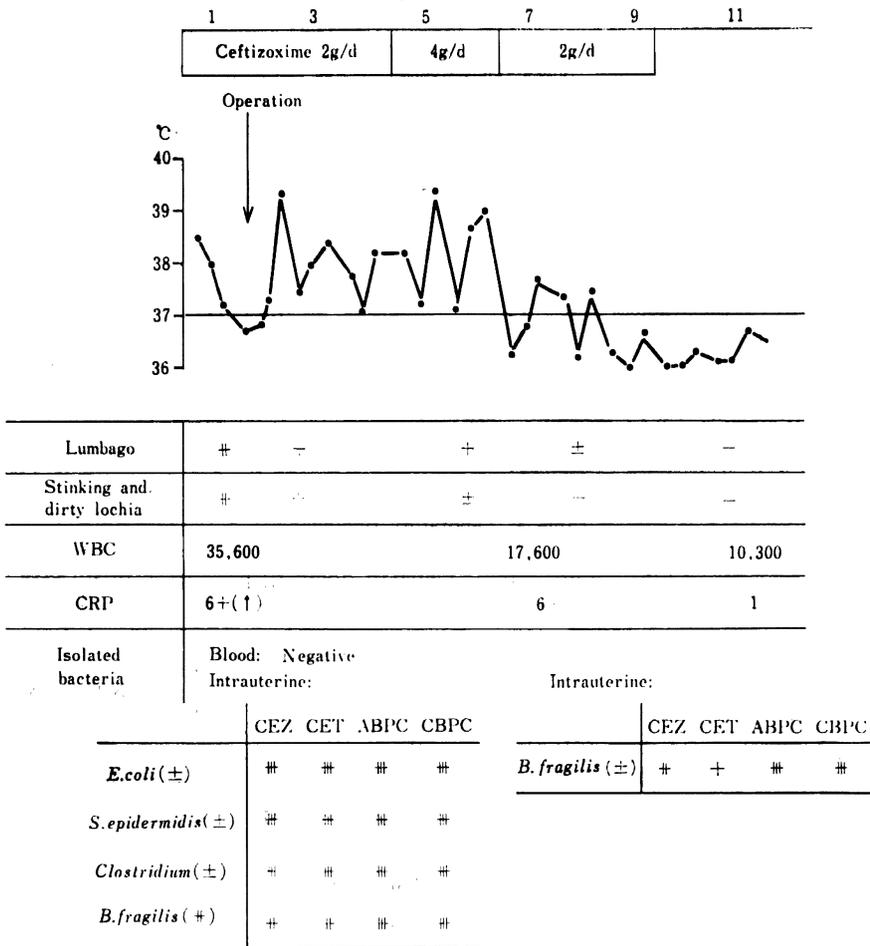
なお、Ceftizoxime は血中に *Bacteroides fragilis* が証明された 2 日後から投与を開始し、その間は SBPC が投与されていたので、厳密には骨盤死腔炎に対する治療が主ではなかったかと思われる。

骨盤内感染症 3 例に対する Ceftizoxime の投与有効率は 100% (有効 3 例) であった。

4. 細菌学的効果

Ceftizoxime 投与による細菌学的効果について検討し

Fig. 4 M. I. (24 years) Puerperal intrauterine infection



得た9例の分析結果は、次のとおりであった。すなわち、細菌学的有効率は外生殖器感染症0%（菌交代1例）、内生殖器感染症100%（菌消失3例、菌減少2例）および骨盤内感染症100%（菌消失2例、菌減少1例）で、全体としては88.9%（菌消失5例、菌減少3例）であった（Table 7）。

5. 副作用

Ceftizoxime 投与にもとずくと思われる自、他覚症状は認められなかった。また、Ceftizoxime 投与前、後に血液検査（Ht, Hb, RBC, WBC, WBC 分画）および血清生化学的検査（GOT, GPT, BUN, Creatinine）を行なった。2例で投与後貧血傾向がみられたが、症例6は破壊性胎状奇胎で性器出血が持続していた。また症例10は骨盤死腔部から血性浸出液が多量流出したのでそれらの影響によると思われた。そのほかには、特記するような変化は認められなかった（Table 8）。

Ⅱ. 考 察

Ceftizoxime はグラム陰性桿菌ならびに *Bacteroides fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対するすぐれた抗菌活性が注目されている¹⁾。私どもの羊水中から分離したグラム陰性桿菌およびグラム陽性球菌に対する Ceftizoxime の発育阻止率は、*Streptococcus faecalis* を除けば、12.5 μg/ml の濃度で100%であった。とくに、産婦人科領域感染症の起原菌として分離されることが多い *E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus* sp. および *Citrobacter freundii* に、6.25 μg/ml の濃度で100%の発育阻止率を示した。これらの成績は他の報告とほぼ一致しており、臨床面における有用性が期待される。

Ceftizoxime 1g 静注投与後の経胎盤移行は、臍帯血では投与後22分後の症例で29.9 μg/ml と最高値を示し、経胎盤（胎児）移行率は母体血清中濃度の約28%

Table 7 Bacteriological effect of Ceftizoxime

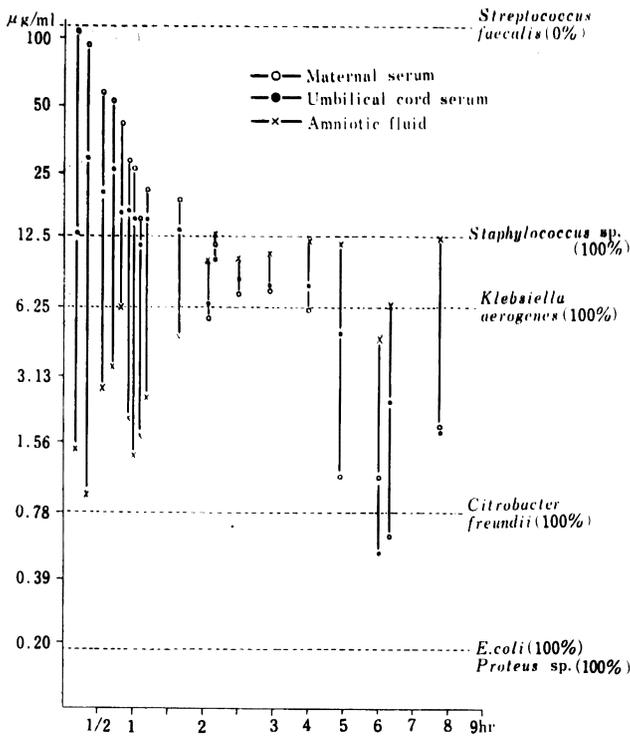
Disease	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfection
Wound infection				1
Intrauterine infection	2	2		
Adnexitis	1			
Pelvic abscess	1			
Pelvic cellulitis	1	1		
Total	5	3		1
	88.9%		0%	11.1%

Table 8 Laboratory findings

Case No.	Name		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4/mm^3$)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	T-bilirubin	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	CRP
1	T. U.	B	42	14.4	459	18,500	2	NT	24	18	0.5	NT	NT	3+
		A	42	14.1	508	8,600	0		24	15	0.5			1+
2	T. S.	B	32	10.2	356	13,200	0	22.0	12	5	0.2	13	0.5	6+(↑)
		A	34.4	10.8	384	6,200	2	46.2	11	7	0.1	7	0.5	1+
5	M. S.	B	32.6	10.2	420	5,300	2	21.6	10	5	0.3	8	0.6	5+
		A	32.4	10.1	418	5,700	6	28.0	11	4	0.2	6	0.6	2+
6	H. Y.	B	35.7	9.7	399	15,200	0	18.0	17	4	0.4	3	0.5	6+(↑)
		A	30.5	9.6	331	10,800	0	17.6	17	8	0.6	4	0.6	5+
7	M. I.	B	33.2	10.0	371	35,600	1	21.6	14	4	0.3	6	0.3	6+(↑)
		A	31.2	9.8	364	10,300	0	27.8	18	6	0.1	8	0.4	1+
8	C. Y.	B	28.6	8.9	302	9,900	2	29.2	17	6	0.4	6	0.9	6+(↑)
		A	27.9	8.3	301	5,800	3	42.5	14	5	0.2	9	0.5	3+
9	K. M.	B	32	11.4	414	17,000	0	27.0	13	5	NT	10	0.8	6+(↑)
		A	28	10.9	390	8,600	1	34.1	17	7		10	0.6	1+
10	T. D.	B	43.1	14.3	482	14,800	4	12.8	25	9	0.8	6	0.6	6+(↑)
		A	33.6	10.9	376	5,900	2	28.4	19	11	0.3	7	0.5	3+

B: Before A: After NT: Not tested

Fig. 5 Comparison between MIC and amniotic fluid transfer of Ceftizoxime



であった。羊水中濃度では投与2時間7分後の症例で13.7 µg/mlと最高値がみられ、それに近い濃度が2～5時間後の症例で得られた。

Ceftizoximeの異常(前期)破水に続発する羊水感染の予防あるいは治療効果を知る目的で検討した結果がFig. 5である。これは、Ceftizoxime 1g 静注投与後における母体血中、臍帯血中および羊水中濃度分布と羊水中分離菌に対するMICとの比較を2元的に表わしたものである。すなわち、横の点線が、その菌種に対する感受性分布のうち、もっとも多く分布していたMIC値あるいは上限のMIC値を示している。また、()内の数字は羊水中濃度がMICを上まわる場合を有効と仮定したときの投与有効率を示している。したがって、*Streptococcus faecalis*を除くすべての菌種に対する投与有効率は100%であることが示唆された²⁾。

子宮癌根治術後の主要合併症である骨盤死腔炎に対する予防あるいは治療効果を知るためには、化学療法剤の骨盤死腔内における動態を知ることが重要である。私どもはこれまでpenicillin系薬剤〔SBPC, Ampicillin〕, cephalosporin系薬剤〔Cefazolin, CET, Cephaloridine (CER)〕, aminoglycoside系薬剤〔Gentamicin, Amikacin, Dibekacin〕およびThiamphenicol glycinate

injectionについて検討したが³⁻⁶⁾, Ceftizoximeの動態はCERと類似したパターンを示した。すなわち、Ceftizoxime 2g 静注投与後の最高値は33.1 µg/mlで、骨盤死腔浸出液中への移行率は血清中濃度の約34～50%と良好であった。ただし、CERのいわゆる投与有効率は約71%³⁻⁵⁾であったが、Ceftizoximeの場合はそのすぐれた抗菌力を考慮に入れると、さらに高率の投与有効率が推定される。

性器組織内濃度では、症例が少ないので、Ceftizoximeの動態の把握が困難である。しかし、付属器組織内へ32.9～35.0 µg/gおよび子宮組織内へ19.0～100 µg/gとかなり高濃度の移行が認められたことから、性器感染症に対する投与効果も十分に期待され得る。

私どもの臨床成績では、外性器感染症2例、内性器感染症5例および骨盤内感染症3例、計10例に対する有効率は100% (著効40%, 有効60%)とすぐれた成績が得られた。これら症例のうち症例2, 7, 8および10のような難治性あるいは重症感染症に対して、比較的少量(1日2g)投与による6～9日間の投与期間で有効な成績を収めたことは、興味深い。

細菌学的効果は9例のうち8例に有効で(88.9%), そのうちわけは菌消失5例および菌減少3例であった。

無効の1例は菌交代例であった。

本剤投与にもとづくと思われる自、他覚的な副作用は認められなかった。また、臨床（血液、生化学）検査においても特記するような変化は認められなかった。

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 K749 (Ceftioxime), 1979 (東京)
- 2) 本村龍太郎, 森 広康, 山辺 徹: Cephalosporin 系の新抗生剤の羊水感染に対する投与効果について。第27回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録集, p. 37, 1979
- 3) 本村龍太郎, 山辺 徹: 子宮頸癌根治術後に合併する骨盤死腔炎に対する予防的抗生剤療法の評価 (第1報)。Chemotherapy 26: 278, 1978
- 4) 本村龍太郎, 河野通久, 福居兼実, 山辺 徹: 広汎性子宮癌根治術後における骨盤死腔炎に対する予防的化学療法に関する検討(第2報)。Chemotherapy 27: 170, 1979
- 5) 本村龍太郎, 河野通久, 山辺 徹: 広汎性子宮全摘術後の骨盤死腔炎に対する化学療法に関する研究。日産婦学会誌 30: 1100, 1978
- 6) 本村龍太郎, 森 広康, 山辺 徹: 広汎子宮全摘術後の無芽胞嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*) による骨盤死腔炎に対する化学療法について。産婦の世界 31: 899~904, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFTIZOXIME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

RYUTARO MOTOMURA, MICHIHISA KOHNO, HIROYASU MORI
and TOHRU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies of ceftizoxime were conducted in obstetrics and gynecology, with the results as follows:

1. *In vitro* antibacterial activity: Ceftizoxime was tested against clinical bacterial isolates from the amniotic fluid (14 strains of gram-negative bacilli and 8 strains of gram-positive cocci). Of these strains, all but *Streptococcus faecalis* isolates were inhibited by the drug at a concentration of 12.5 $\mu\text{g/ml}$.
2. Body fluid antibiotic levels in pregnant or puerperal women: Antibiotic concentrations in the body fluids were determined following an i. v. injection of 2 g of ceftizoxime in 21 pregnant women and 2 puerperae.
 - 1) Maternal blood: The maternal serum concentration reached a peak level of 107 $\mu\text{g/ml}$ 10 minutes after injection, followed by a rapid dissipation. Antibiotic activity was still demonstrable in the maternal serum at 9 hours and 52 minutes post injection.
 - 2) Umbilical cord blood: An umbilical cord blood sample obtained 22 minutes after injection showed the highest serum antibiotic concentration, 29.9 $\mu\text{g/ml}$, with a subsequent gradual decline. A transplacental diffusion (into fetal circulation) rate of about 28 % was observed, with respect to the maternal serum level.
 - 3) Amniotic fluid: A peak value of 13.7 $\mu\text{g/ml}$ was observed with the specimen obtained 2 hours and 7 minutes after injection. A remarkably slow decrease followed, so that the fluid still showed a demonstrable antibiotic concentration at 26.5 hours.
 - 4) Milk: Noticeably low concentrations (0.31 to 0.43 $\mu\text{g/ml}$) were found in the milk.
3. Drug concentration in pelvic dead space effusions: A peak concentration of 24.0~33.1 $\mu\text{g/ml}$ was observed 4~6 hours after an i. v. injection of 2 g, followed by a slow dissipation. The concentrations in effusions corresponded to approximately 34~50 % of the maternal serum level.
4. Tissue antibiotic levels in genital organs: Adnexa uteri—The highest concentration observed was 35.0 $\mu\text{g/ml}$ in the ovary examined at 2 hours and 10 minutes after injection and was 32.9 $\mu\text{g/g}$ in the oviduct at 20 minutes post injection. Uterus—The uterine cervix, myometrium and serosa showed the highest tissue antibiotic levels of 100, 66.5 and 54.5 $\mu\text{g/g}$, respectively, at 20 minutes after injection and the endometrium 19.0 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours and 10 minutes.
5. Clinical results: Treatment with ceftizoxime was effective in both 2 cases of infection of external genital organs (100 %; excellent in 1 and moderate in the other), in all 5 cases of infection of internal genital organs (100 %; excellent in 3 and moderate in 2) and in all 3 cases of intrapelvic infection (100 %; moderate); hence an overall effectiveness rate of 100 % (excellent in 4 and moderate in 6).
6. Bacteriological response: Of 9 patients studied, eradication of the pathogen was achieved in 5 cases (55.6 %) and decreased in 3 cases (33.3 %) whereas replacement with other bacterial pathogens occurred in 1 case (11.1 %); thus a bacteriological improvement rate of 88.9 % (8/9 cases).
7. No significant adverse reaction was observed in any of the patients treated.