

Cefoperazone (T-1551) の産婦人科領域における基礎的臨床的研究

松田 静治・古谷 博

順天堂大学医学部産婦人科学教室

丹野 幹彦・柏倉 高

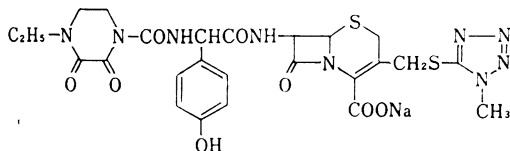
江東病院産婦人科

本邦で開発された新注射用 cephalosporin 剤である cefoperazone (CPZ, T-1551) の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を試みた。抗菌力のうえでは、*E. coli*, *Klebsiella* などに対する CPZ の MIC は CET, CEZ より数倍以上も低く、*Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性効果も認められた。本剤の母児間移行もスムーズで、臍帯血中へは 1.0g 静注時母体血濃度の34.4%の濃度移行がみられ、12時間ごとの連続投与により臍帯血移行率は有意に上昇する。その他羊水中への移行もかなり良好で経時的に増加する傾向がみられた。

本剤の臨床応用として、骨盤内感染症（産褥熱、敗血症、子宮内膜炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎など）、尿路感染症など20例に1日2.0gを原則投与（静注、点滴静注、筋注）し、著効、有効あわせて15例（有効率75.0%）の成績をおさめ、分離菌別の臨床効果は単独感染群で72.7%、混合感染群で80.0%である。副作用には特記すべきものを認めなかった。

近年の cephalosporin 剤の開発努力には目覚ましいものがあるが、cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新しい注射用 cephalosporin 剤である¹⁾。

本剤は下記の構造式をもち、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。



特にグラム陰性桿菌のうち *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, indole 陽性 *Proteus* や *Serratia* などに対して従来の cephalosporin 系薬剤に比し抗菌力が強く、また β -lactamase に抵抗力を持つといわれる。本剤の吸収性は良く、体内で代謝を受けず、大部分が尿中および胆汁中へ排泄され、かつ低毒性である点があげられている。

今回われわれは CPZ の提供を受け、その臨床有用性を検討する目的で臨床分離菌に対する感受性試験、母児間移行について検討を行なうほか、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行なったので、以下その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力試験

性器感染症、尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち、*E. coli* 24株、*Klebsiella* 18株、*Proteus mirabilis* 12

株、*Pseudomonas aeruginosa* 12株と性器感染症、創感染および乳腺膿瘍由来の *Staphylococcus aureus* 22株を用い、CPZ の抗菌力試験を、日本化学療法学会標準法で実施し、MIC を cephalothin (CET), cefazolin (CEZ) と比較した。また *P. aeruginosa* では gentamicin (GM), cefsulodin (CFS) と対比した。成績は Table 1, 2 の通りで接種菌量を原液 (10^8 cells/ml) と 100 倍希釈すなわち 10^6 cells/ml にして検討を行なった。

分離菌のうち *E. coli* の MIC は過半数の株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ (100 倍希釈) 以下であり、*Klebsiella* では $0.39 \mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* では $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、前 2 者では CET, CEZ に比べて数倍以上強い感受性効果が得られた。

Pseudomonas aeruginosa でも $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC の株が多く認められた。一方、*S. aureus* では $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CET, CEZ より MIC が鈍な結果が得られた。

接種菌量の影響として 100 倍希釈 (10^6 cells/ml) において *E. coli*, *Klebsiella* などでは CPZ の MIC は低下した。また分離菌のなかには、CEZ 耐性菌も含まれ、これに対する本剤の MIC 値は低かった。以上の結果よりグラム陰性桿菌に対する CPZ の感受性効果は充分期待できるものと思われる。

2. 母児間移行

CPZ の母児間移行を検討する目的で、13例の産婦に分娩前に 1.0g を 1 回 one shot 静注（3 分間）ないし筋注

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. coli (24 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	Original		8	3	1	2	1	4	1	2	2
	100 $\times$ dilut.	12	6	2	2	1		1			
CET	Original						3	5	8	5	3
	100 $\times$ dilut.					2	15	2	2	2	1
CEZ	Original					8	4	2	5	3	2
	100 $\times$ dilut.			1	13	5	2	1	1		1

Klebsiella (18 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	Original					4	3	1	1	1	8
	100 $\times$ dilut.	2	6	1	2	2	2		1		2
CET	Original					1	2	2	3	3	7
	100 $\times$ dilut.				1	6	3	1	3	1	3
CEZ	Original					2	3		4	2	7
	100 $\times$ dilut.			2	9	3	1	1			2

Proteus mirabilis (12 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CPZ	Original					2	3	3		1	3
	100 $\times$ dilut.				2	4	3	1	1		1
CET	Original						3	2	2	2	3
	100 $\times$ dilut.					2	3	2		3	2
CEZ	Original					1	2	4	2		3
	100 $\times$ dilut.					2	3	1	3	1	2

を行ない、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか、同時に母体血を採取し濃度を測定した。そのほか5例の産婦に12時間ごとに本剤 1.0g の静注を2~4回実施し、連続投与後の母児間移行を検討した。濃度の測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により行ない、血清希釈を使用した。

(1) 1.0g 筋注：対象産婦は6例で、材料採取までの時間は50分から4時間50分である。本剤の臍帯血移行は母体血濃度の約1/4~1/2程度の濃度移行が認められ（平均33.2%）、羊水中へは1.8~2.6 $\mu\text{g/ml}$ 程度の移行が認

められた（Table 3, Fig. 1）。

(2) 1.0g 静注：7例の産婦に1回 one shot 静注を行った。材料採取時間は40分から6時間40分である。この場合も本剤の経胎盤移行はスムーズで、母体血の約1/3~1/2程度の臍帯血中濃度が得られ（平均34.4%）、羊水中へも約1時間後より1.8~4.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度移行が認められている（Table 3, Fig. 1）。

1回投与後の経胎盤移行率を投与後3時間未満の採取例と投与後3~6時間の採取例に分けて他剤と比較すると Fig. 2 のごとく、cephalosporin 剤全体として、大き

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas aeruginosa (12 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC (μg/ml)									
		≤0. 19	0. 39	0. 78	1. 56	3. 13	6. 25	12. 5	25	50	≥100
CPZ	Original 100× dilut.							2	5	1	4
		1						5	1	3	1
GM	Original 100× dilut.	2				4	4	1	1		
		1				5	3	2	1		
CFS	Original 100× dilut.	1				4	4	2	1		
		6				3	2	1			

S. aureus (22 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC (μg/ml)									
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CPZ	Original			3	9	6	3	1			
	100× dilut.		1	4	14	2	1				
CET	Original		4	12	3	2	1				
	100× dilut.	1	13	4	4						
CEZ	Original		6	11	4		1				
	100× dilut.	2	14	4	2						

Table 3 Transfer of CPZ into placenta

Dosage	No.	Sampling time	Mother's blood (M)	Umbilical cord blood (U)	Amniotic fluid (A)	U/M %
1.0g (i m)	1	50 min.	64.4 μg/ml	16.0 μg/ml	2.2 μg/ml	24.9
	2	1 hr. 10 min.	68.3	20.2	2.0	29.6
	3	1 hr. 30 min.	52.8	17.4		33.3
	4	2 hrs. 45 min.	44.5	19.1	2.2	45.1
	5	3 hrs. 30 min.	31.6	10.5	1.8	33.2
	6	4 hrs. 50 min.	11.2	3.8	2.6	33.9
1.0g (i v)	1	40 min.	82.2	26.3		31.9
	2	55 min.	74.0	26.5	2.0	35.8
	3	1 hr. 20 min.	65.7	24.8	2.6	37.7
	4	2 hrs. 20 min.	40.5	13.0	1.8	32.1
	5	3 hrs. 30 min.	19.5	8.2		42.1
	6	4 hrs. 20 min.	9.3	3.6	4.8	38.7
	7	6 hrs. 40 min.	5.7	2.6	3.0	45.6

な差はみられないが、静注群でCEZと同様、3～6時間採取群における経胎盤移行率の上昇（42.1％）が目立つ。そのほか羊水移行も経時的に上昇する傾向が認められた（Fig. 3）。

(3) 1.0g 静注連続投与群：産婦5例に本剤を12時間

ごと2～4回1.0g 静注を試み、最終投与後1時間15分から5時間20分の採取例において、経胎盤による本剤の臍帯血移行率は38.1～48.3％と上昇し、羊水移行も3.8～8.8 μg/ml と有意に高まる傾向がみられた（Table 4）。

3. 胎児移行

Fig. 1 Transference of CPZ into placenta

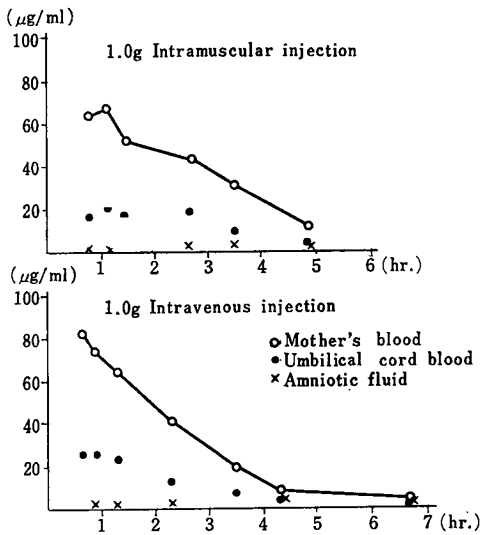


Fig. 2 Placental transfer ratio (1.0g administration)

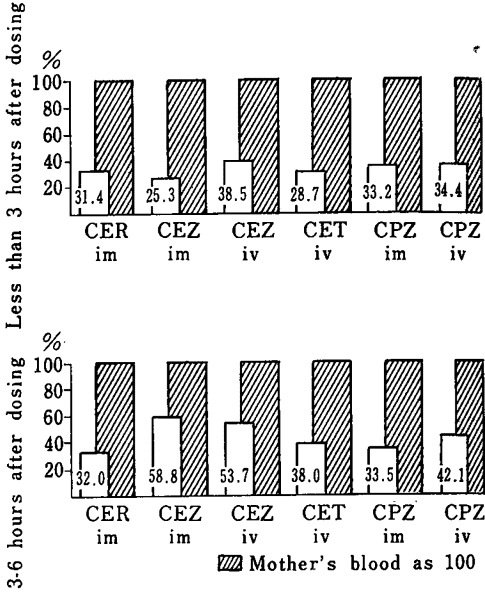
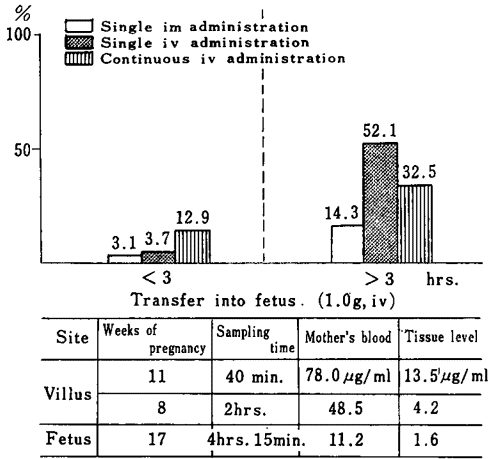


Fig. 3 Time relationship of amniotic fluid transfer (CPZ) (Amniotic fluid transfer ratio)



Site	Weeks of pregnancy	Sampling time	Mother's blood	Tissue level
Villus	11	40 min.	78.0 $\mu\text{g/ml}$	13.5 $\mu\text{g/ml}$
	8	2hrs.	48.5	4.2
Fetus	17	4hrs. 15min.	11.2	1.6

Table 4 Placental transfer after continuous iv administration (CPZ)

No.	Dosage (Interval)	Sampling time after the last dosing	Mother's blood (M)	Umbilical cord blood (U) (U/M%)	Amniotic fluid (A)
1	1.0g $\times$ 3 (Every 12 hrs.)	1 hr. 15 min.	64.2 $\mu\text{g/ml}$	31.0 $\mu\text{g/ml}$ (48.3)	6.3 $\mu\text{g/ml}$
2	1.0g $\times$ 3 (Every 12 hrs.)	1 hr. 45 min.	56.4	21.5 (38.1)	6.0
3	1.0g $\times$ 4 (Every 12 hrs.)	2 hrs. 30 min.	48.0	20.3 (42.3)	8.8
4	1.0g $\times$ 2 (Every 12 hrs.)	3 hrs. 40 min.	26.7	12.4 (46.4)	4.8
5	1.0g $\times$ 3 (Every 12 hrs.)	5 hrs. 20 min.	8.1	3.3 (40.7)	3.8

Table 5 Clinical effect of CPZ (Intrapelvic infections)

No.	Name	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g)	Day	Total (g)			
1	T. I.	28	Puerperal fever	Uterus: <i>Streptococcus haemolyticus</i> (++) <i>E. coli</i> (+)	2.0 di	6	12.0	Tenderness of uterus↘ Bacteria→(-) W: 16,400→11,300	+	-
2	N. K.	27	Puerperal fever (After stillbirth)	Uterus: <i>Peptococcus S. epidermidis</i> <i>Proteus</i>	2.0 im	5	10.0	Fever→Constant Abdominal pain→ Leukorrhea↗ W: 12,600→11,900	-	-
3	M. H.	33	Septicemia (Puerperal sepsis)	<i>S. aureus</i> (PC, TC, EM, JM, KM resistant)	4.0 di	6	24.0	Bacteria in uterus and urine→(-) W: 18,900→16,300	-	-
4	M. U.	36	Septic abortion	Uterus: <i>E. coli</i>	2.0 iv	6	12.0	W: 14,200→10,200	+	-
5	H. S.	37	Endometritis	Uterus: <i>E. coli</i>	2.0 di	4	8.0	Lower abdominal pain↘ Tenderness of uterus↘ Slight fever↘	++	-
6	M. N.	27	Endometritis	Uterus: <i>Peptococcus</i>	2.0 iv	5	10.0	Slight fever↘ Tenderness of uterus↘ Leukorrhea↘	+	-
7	S. T.	28	Right adnexitis	Cervical: <i>Streptococcus haemolyticus</i> (+) <i>S. epidermidis</i>	2.0 di	4	8.0	Fever↘ Tenderness of uterus↘ Adnexa pain↘ Leukorrhea↘ W: 10,400→7,100	++	-
8	H. S.	46	Left adnexitis		2.0 di	5	10.0	Fever↘ Tenderness of uterus↘ Adnexa cord induration↘ W: 11,500→5,600	+	-
9	K. F.	21	Right adnexitis	Cervical: (-)	2.0 di	5	10.0	Slight fever↘ Tenderness of uterus↘	+	Diarrhea
10	H. Y.	21	Inflammatory adnexa tumor (Left adnexitis)		2.0 di	5	10.0	Bacteria (-) W: 12,700→10,200	-	-
11	Y. H.	27	Pelveoperitonitis Endometritis	Uterus: <i>Enterococcus</i> (++) <i>Enterobacter</i> (+) Douglass pouch: (-)	2.0 di	7	14.0	Adnexa observation↘ W: 11,800→4,900	+	-
12	K. Y.	38	Bartholinitis	<i>Bacteroides E. coli</i>	2.0 im	4	8.0	Regions of pain↘ Pus corpuscles↘	+	-
13	Y. S.	28	Puerperal mastitis	<i>S. aureus</i>	2.0 im	4	8.0	Pus (Mastitis)↗ Mastostomy	-	-

Table 6 Clinical effect of CPZ (UTI)

No.	Name	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g)	Day	Total (g)			
1	M. Y.	74	Pyelonephritis (Lower abdominal tumor)	Urine: <i>E. coli</i> Uterus: <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>S. haemolyticus</i>	2.0 di	4	8.0	Trias (+)→(-)	++	-
2	K. M.	68	Pyelonephritis (Ovarian cancer)	Urine: <i>Serratia</i> (++) <i>Klebsiella</i> (++)	2.0 di	6	12.0	Trias (+)→(-) Urinary sediment↘	+	-
3	O. S.	63	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0 di	5	10.0	Trias (+)→(-) Urinary sediment↘	+	-
4	Y. N.	27	Pyelonephritis (Puerperal)	<i>E. coli</i>	2.0 di	4	8.0	Trias (+)→(-) Urinary sediment↘	++	-
5	Y. T.	49	Cystitis	<i>Enterobacter</i>	2.0 iv	5	10.0	Trias (+)→(-) Urinary sediment↘	+	-
6	F. M.	30	Cystitis	<i>E. coli</i>	2.0 iv	6	12.0	Trias (+)→(-) Urinary sediment↘	+	-
7	M. F.	36	Cystitis	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	2.0 iv	4	8.0	Symptom unchange Bacteria (+)	-	-

妊娠 8～11週の妊婦 2 例に 1.0g 1 回静注したが、この場合絨毛組織内へは 4.2～13.5 μg/ml の濃度が証明された。また 1 例であるが 17 週妊婦における胎児組織内への本剤の移行も立証し得た (Fig. 3)。

II. 臨床応用

CPZ を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など 20 例に使用した。投与方法別では点滴静注 12 例、静注 5 例と静注投与が大部分で、筋注は 3 例である。1 日投与量は 1 例を除き他は全例 1 日 2.0g を 2 回に分けて投与した。点滴静注は 5 %ブドウ糖液 500ml に 1.0g を溶解し、1 時間で朝・夕 2 回点滴を行ない、one shot 静注の場合は 1.0g を蒸留水ないし生理食塩液 20ml に溶解し、3～5 分間で静注した。

治療効果の判定は、骨盤内感染症では主要自・他覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治療に至った場合を著効(++)、主要自・他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治療に向った場合を有効(+)、3 日経過しても自・他覚所見に改善のみられないものを無効(-)とし、外生殖器感染、乳腺炎では膿瘍化の消長など局所所見を主に判定を下し、さらに尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善、尿沈渣所見(膿球)をもとに下した。

以上の成績の一覧を示すと Table 5, 6 の通りである。

1. 骨盤内感染症

産褥熱、敗血症(産褥)、感染流産、子宮内膜炎、子宮

付属器炎、骨盤腹膜炎計 11 例に 1 例を除き、点滴静注ないし静注を 4～7 日間実施した(症例 3 を除き、いずれも 1 日 2.0g 投与)。

成績は著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例の結果を得、疾患別の臨床効果をみると、産褥熱では有効、無効各 1 例、子宮内膜炎では著効、有効各 1 例、子宮付属器炎では著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例の成績で、そのほか感染流産にも本剤の効果を認めたが敗血症(産褥)には無効であった(Table 5, 7)。

次に主なる症例につき略述する。

症例 1 産褥熱 28 歳

前期破水、吸引分娩後 3 日目より発熱と下腹痛、悪臭ある悪露の排出をみ、子宮体部の圧痛を認め、子宮内培養で *Streptococcus haemolyticus* (++) と *E. coli* (+) を分離した。本剤投与 4 日目に解熱し子宮内培養も陰性化するとともに、悪露所見や自・他覚所見も軽快に向った。

症例 3 敗血症 33 歳

本例は敗血症型産褥熱である。

某医にて前期破水、遷延分娩後高熱持続、PC 剤や cephalosporin 剤 (CET) の投与をうけるも悪寒、戦慄と高熱つづき、当科へ転医された。

入院時血液培養により *S. aureus* が多数検出され、分離菌は感受性検査で PC, TC, EM, JM, KM に耐性を示した。なお、本例の子宮内培養は陰性である。治療経

Table 7 Clinical effect classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of case	Clinical effect			Effective rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
Pelvic infection	Puerperal fever	2		1	1	1/2
	Puerperal sepsis	1			1	0/1
	Septic abortion	1		1		1/1
	Endometritis	2	1	1		2/2
	Adnexitis	4	1	2	1	3/4
	Pelveoperitonitis	1		1		1/1
Urinary tract infection	Pyelonephritis	4	2	2		4/4
	Cystitis	3		2	1	2/3
Other	Bartholinitis	1		1		1/1
	Puerperal mastitis	1			1	0/1
	Total	20	4	11	5	15/20 (75.0)

Table 8 Clinical effect classified by administration route and daily dose

Daily dose (Route)	No. of case	Clinical effect			Effective rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
2g (im)	3		1	2	1/3 (33.3)
2g (iv)	5		4	1	4/5 (80.0)
2g (di)	11	4	6	1	10/11 (90.9)
4g (di)	1			1	0/1
Total	20	4	11	5	15/20 (75.0)

Table 9 Clinical effect classified by isolated organisms

	Isolated organism	No. of case	Clinical effect			Effective rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
Single infection	<i>E. coli</i>	6	3	3		6/6 (100)
	<i>Enterobacter</i>	1		1		1/1
	<i>Pseudomonas</i>	1			1	0/1
	<i>S. aureus</i>	2			2	0/2
	<i>Peptococcus</i>	1		1		1/1
	Subtotal	11	3	5	3	8/11 (72.7)
Mixed infection	<i>Serratia</i> + <i>Klebsiella</i>	1		1		1/1
	<i>Proteus</i> sp.+ <i>Peptococcus</i> + <i>S. epidermidis</i>	1			1	0/1
	<i>Enterobacter</i> + <i>Enterococcus</i>	1		1		1/1
	<i>Bacteroides</i> + <i>E. coli</i>	1		1		1/1
	<i>S. haemolyticus</i> + <i>E. coli</i>	1		1		1/1
	Subtotal	5		4	1	4/5 (80.0)
	Total	16	3	9	4	12/16 (75.0)

過としては本剤1日4.0gの点滴静注を行なったが、解熱せず、血液培養も依然陽性のため6日後本剤無効と判定した。

症例4 感染流産 36歳

本例は高年初産婦の感染流産例(5ヵ月)で化学療法(合成PC剤)で効果なく、当院転医されてきた。来院時所見として38℃台の発熱と強い下腹痛が流産時より持続し、子宮内より*E. coli*が分離された。本剤投与(1日2.0g静注)4日後に解熱し、下腹痛、子宮体部の圧痛も消失し、帯下所見にも好転がみられた。

症例11 骨盤腹膜炎、子宮内膜炎 27歳

発熱、下腹痛と子宮体部および付属器とその周辺部に圧痛抵抗を認め、子宮内より*Enterococcus*(++)と*Enterobacter*(+)を分離したが、ダグラス窩穿刺は陰性に終った。本剤投与後は4日後に解熱したほか、自・他覚所見の著明な改善をみた。

2. 尿路感染症

本剤を腎盂腎炎4例、膀胱炎3例計7例に1日2.0gの点滴静注ないし静注を行なった(Table 6)。投与日数は4～6日間である。腎盂腎炎はいずれも急性症(うち1例は卵巣癌の化学療法施行中)で発熱、腰痛、混濁尿があり、尿培養で*E. coli*が3例から分離されたほか、*Serratia*と*Klebsiella*が分離された1例がある。なお膀胱炎の3例は急性症2例と慢性複雑性の症例1例に使用したもので、前者より*E. coli*と*Enterobacter*が、後者より*Pseudomonas aeruginosa*が分離されている。

成績はTable 6, 7に示すごとく、腎盂腎炎、膀胱炎あわせて著効2例、有効4例、無効1例となり、無効例は*Pseudomonas*による複雑性膀胱炎である。本症では、有効例での菌消失は2～3日後とみられており、ことに腎盂腎炎4例ではいずれも効果が認められている。

3. その他

本剤をバルトリン腺炎(*Bacteroides*と*E. coli*を分離)と産褥乳腺炎(*S. aureus*分離)の各1例に対し1日2.0gの筋注(分2)を4日間行ない、前者では2日後より外陰部の鶏卵大発赤腫脹は漸次縮小し、大きな膿瘍形成に至らずに治癒し、後者では本剤投与後も右乳房の発赤腫脹は漸次増強し、膿瘍化してきたため、無効と判定し、切開に至った(Table 5)。

4. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症では11例中著効2例、有効6例計72.7%の有効率であり、尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)では7例中著効2例、有効4例で有効率は85.7%、その他の群2例では50.0%に本剤の効果がみられ、結局20例中15例(有効率75.0%)が本剤有効であっ

た(Table 7)。投与方法別、1日投与量別に臨床効果をみると、1日2.0gの点滴静注群で90.9%、1日2.0gの静注群で80%の有効率が得られ(Table 8)、また菌の分離された症例における細菌学的効果は単独菌感染で72.7%、混合菌感染で80.0%に本剤の効果がみられ、菌種別には当然のことながら分離頻度の高い*E. coli*に対する効果が目立った(Table 9)。

5. 副作用

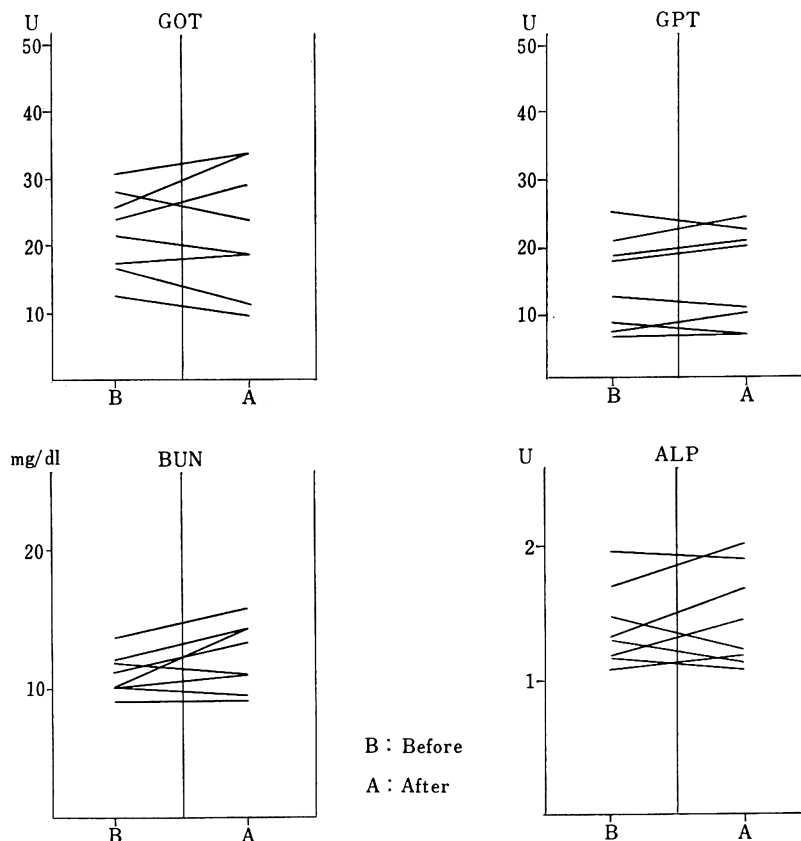
CPZの投与を行なった20症例のうち、注射時の副作用は認められなかった。1例が軟便を投与開始翌日より訴えたが、特別の処置もせずに投与継続できた。投与終了とともに正常に復した。また8例で本剤投与前後の肝機能(GOT, GPT, ALP)、腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討したが、特に異常所見を認めなかった(Fig. 4)。

Ⅲ. 考 察

近年合成cephalosporin剤の開発が著しく、数多くの新薬が登場し、加えてcephamycin系など新しい特色を有するものも出現した。

CPZは注射用の新cephalosporin剤で、 β -lactamase耐性であり、グラム陰性桿菌に対する抗菌作用のうち、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter*および*Proteus*群などに対する効果が期待され、indole陽性*Proteus*には、cefmetazoleと同程度の抗菌力で、*P. maltophilia*にも強い抗菌作用を有するほか、嫌気性菌にも球菌にも感受性の強いほか、*Bacteroides fragilis*にもさほど強力ではないが、抗菌作用(MIC 31.3～62.5 μ g/ml)を示すことが指摘されている。われわれの実験では、対象菌種の関係から、*Enterobacter*、indole陽性*Proteus*で本剤の特徴を直接確かめ得なかったが、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*に対するMICの低いことを認め、前二者ではCET、CEZに比べ、数倍強い感受性効果を得、また*P. aeruginosa*に対する抗菌作用を立証できた。ただ*S. aureus*に関しては本剤のMICはCET、CEZよりやや高い値が得られた。一方本剤はその特色として蛋白結合率の高いこと(86.8%)と、血中濃度のhalf lifeがCEZに比し長いことが指摘されている¹⁾。各種の報告では、本剤1.0g静注後15分値が約150 μ g/ml、1時間後も約80 μ g/mlとされ、吸収はかなり速い¹⁾。尿中へは静注後6時間まで約30%、筋注後約15～20%排泄され、かつ胆汁中への排泄も高いといわれる¹⁾。CPZの母児間移行をみると1.0g静注後の臍帯血移行率は34.4%、筋注では33.2%で、羊水中への移行も経時的に増加する傾向がみられ、他のcephalosporin剤との間に大きな差はみられないが²⁾、12時間ごとに2～4回1.0gを静注した場合臍帯血、羊水濃度とも有意に上昇する傾向がみら

Fig. 4 Laboratory findings



れることは興味深い。結局、胎児内移行を含め、本剤は母児間移行のスムーズな薬剤の1つといえよう⁴⁾。

次に臨床成績であるが、一般に骨盤内感染症では起炎菌の分離が困難なことが多く³⁾、また分離できても起炎菌に特殊なパターンがみられるものであり、この点選択薬剤としての広領域抗生剤の意義が高いものである。今回骨盤内感染症、尿路感染症など20例を治療対象として臨床効果を検討した結果、著効、有効あわせて15例75.0%の有効率を収め、疾患別では骨盤内感染症72.7%、尿路感染症85.7%、その他の群で50%が有効であった。今回の実験では筋注の症例が少なく、投与方法別の効果を比較することは困難であるが、骨盤内感染症では静注、点滴静注の意義が高いと思われ、1日2.0g投与は中等度感染症以下の場合、一般的な用量と考えてよい。本剤の細菌学的効果をみると、単独感染群で72.7%、混合感染群で80.0%の有効率である。このうち嫌気性菌は単独分離例を含み3例から分離され、うち2例に効果が認め

られている。産婦人科領域では嫌気性菌の分離される症例の多いことと、グラム陰性桿菌に対する効果の面から、骨盤内感染症が尿路感染症とともに本剤の主たる投与対象と考えられる。

副作用については、注射時の異常を含めて肝・腎障害など特に問題となる点は認められていない。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム I，T-1551 抄録集，1979
- 2) 古谷 博，松田静治：抗生物質の母児間移行。産婦人科の世界 26：1307～1314，1974
- 3) 松田静治：感染症に対する抗生剤の選択。産婦人科の世界 30：555～562，1978
- 4) MATSUDA, S.; M. TANNO, T. KASHIWAGURA & H. FURUYA: The placental transfer of T-1551 and clinical study in obstetrics and gynecological infections. 11th ICC/19th ICAAC, Abstract No. 402, Boston, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE FIELD OF
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA and HIROSHI FURUYA

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

MIKIHICO TANNO and TAKASHI KASHIWAGURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Fundamental and clinical studies in the field of obstetrics and gynecology on cefoperazone (CPZ,T-1551), a new parenteral cephalosporin derivative having broad spectrum, was carried out. The result was summarized as follows.

- 1) Antibacterial activity of CPZ against gram-negative bacilli especially *Pseudomonas*, *E. coli* and *Klebsiella* was superior to that of CET and CEZ.
- 2) As for materno-fetal transfer of CPZ, the transfer to umbilical cord blood was 34.4% of the mother's serum level at an intravenous dose of 1 g. By continuous administration of CPZ every 12 hour, umbilical cord blood transfer rate and amniotic fluid concentration showed significant increasing tendency.
- 3) CPZ was administered in principle daily 2 g to total 20 cases consisting of intrapelvic infection (puerperal fever, endometritis, adnexitis, septicemia and pelveoperitonitis) and urinary tract infection. The effective rate was 75%, that is to say, excellent in 4 cases, good in 11 and poor in 5 cases.
- 4) Clinical effect classified by isolated organism was 72.7% in single infections and 80.0% in mixed infections.
- 5) As the side effect, any noteworthy effect was not observed.