

産婦人科領域における Cefoperazone の基礎的・臨床的研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

福 永 完 吾

島田総合病院

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

荒井 博敏・中島 良文・野口 雅志・林 敏雄

富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 55 年 6 月 16 日受付)

Cefoperazone (CPZ) の産婦人科領域での基礎的研究として下記の実験を行った。

1) CPZ の子宮各組織内濃度を測定し、コンピューターによって simulation curve を求めた。投与法は静注、筋注、点滴で投与量は 2g である。対照薬として cefazolin (CEZ) を用いた。子宮内臓濃度では CPZ のほうが CEZ より高い傾向が認められた。次に女性性器病巣から分離された *S. aureus*, β -*Streptococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. に対する最小発育阻止濃度を測定し、感受性の累積分布で 90% を占める濃度を求め、子宮各組織内濃度と比較検討した。CPZ の各組織内濃度は各細菌の累積分布で 90% を占める濃度を上回ったが、CEZ は *B. fragilis* で下回った。

2) CPZ の胎盤通過性

CPZ 1g の静注と筋注で検討した。

検討時間は 5 分から 240 分であった。臍帯血中濃度は静注で 15~20 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。羊水中では <0.2~3.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。筋注では 5~30 $\mu\text{g/ml}$ の臍帯血濃度と <0.4~5.5 $\mu\text{g/ml}$ の羊水中濃度が得られ、CPZ は胎児の羊水感染にも有用であると思われる。

次に他剤無効例 3 例を含む 6 例の婦人科感染症に CPZ を投与し、全例有効以上の成績であった。副作用は認められなかった。

は じ め に

産婦人科領域での感染症に抗生剤を投与する際、その抗菌力、抗菌スペクトルと共に骨盤内臓器の病巣組織内濃度と妊婦においては胎児への移行が重要な問題となる。

しかし抗生剤を使用する場合、投与指標として、抗生剤の血中濃度、尿中濃度、検出菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 等を参考としているのが現状であり、目的とする病巣へどの程度の抗生剤が移行するかはいくつかの抗生剤を除いて未だ報告が少ない¹⁻⁴⁾。

我々は新しい cephalosporin 剤である cefoperazone (CPZ) の臨床試験成績については、既に第 1 報で報告⁵⁾

し、CPZ の有用性を確認している。今回 CPZ の有用性の一端を解明する目的で、CPZ を投与した時の子宮各部位での組織内濃度と女性性器病巣から分離された細菌の MIC 値の関連性について検討した。

また、産科領域では前早期破水による羊水感染という重要な点も考慮する必要があるので、CPZ の出産時での胎盤通過性および胎児内濃度についても検討した。

さらに CPZ の臨床的検討について若干追加したので、その結果についても併せて報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

1) 抗菌力

CPZ の抗菌力測定については、1979 年 7 月上旬から 1979 年 10 月中旬までの間に東京総合臨床検査センターに輸送されてきた産婦人科感染症の検体のうち性器から分離同定された臨床分離株で、分離頻度の高い⁶⁾ *Staphylococcus aureus*, β -*Streptococcus* (Group B), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* の好気性菌 3 種, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. の嫌気性菌 5 種 (属) を選んで対象とした。

測定方法は日本化学療法学会標準平板希釈法(改訂法)および嫌気性菌測定法⁷⁾ によった。

平板培地はミューラーヒントン改良寒天培地(栄研)および HI 寒天培地(栄研)を基礎培地とした 5% ウサギ血液寒天培地, GAM 寒天培地(日水)を使用した。増菌用および菌液調製用培地は trypticase soy broth (BBL) および GAM ブイヨン培地(日水)を用いた。対照薬は cefazolin (CEZ) を用いた。

2) 子宮各部位の組織内濃度

昭和大学産婦人科関連病院において子宮筋腫により単純子宮全摘術施行の 31~73 才の患者 34 名に, CPZ 2g を静注, 点滴静注および筋注後, 摘出子宮各部位の組織内濃度を測定した。また対照薬としては産婦人科領域で常用されている CEZ を用い 2g 静注で比較検討した。

子宮摘出時間は、左右子宮動脈絡結紮時とし、静注例では 30~80 分に、筋注例については 40~290 分に分布した。点滴例では 30 分間と 50 分間で点滴投与し、終了後 60 分で子宮を摘出した例と、90 分間で点滴後 70 分で摘出した例がある。なお静注例と筋注例については、後述の方法により各患者のデータをプロットして simulation curve を作成し、各組織内濃度変化の profile を予測した。

血液は子宮摘出時に採取し直ちに血清を分離し、また各組織は子宮摘出後、卵管、卵巣、内膜、筋層、漿膜の各部位に分離して濃度測定まで -20°C で凍結保存した。

濃度測定は、CPZ は *M. luteus* ATCC 9341, CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク法によった。組織内濃度測定に際しては、採取標本に付着した血液を生理食塩液で洗い落としガーゼにて軽く拭き、組織を秤量後 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えてポリトロンホモジナイザーでホモジナイズし、1,000×G で 10 分間遠心し、その上澄液を用いた。

標準曲線は血清検体に対しては両薬剤共に、ヒト血清で稀釈したものを、組織検体に対しては 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で稀釈したものをを用いた。

3) 胎盤通過性

分娩前母体に CPZ 1g を静注および筋注投与し、分娩時の母体血清、臍帯血および羊水移行について検討を行った。対象は静注例 19 名、筋注例 18 名である。濃度測定は子宮組織内濃度測定と同様に行なった。

4) 胎児臓器内濃度

妊娠中期で人工中絶を受けた妊婦 5 名に CPZ 2g を分娩前 18 分から 145 分前に静注し、娩出後の胎児の各臓器内濃度を検討した。

2. 結 果

1) 抗菌力

結果は Fig. 1~9 に示した。

S. aureus : 10^8 cells/ml では CPZ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。

10^6 cells/ml では CPZ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ、CEZ のほうがやや強い抗菌力を有する (Fig. 1)。

β -*Streptococcus* (Group B) : 10^8 cells/ml では CPZ, CEZ 共に $0.39 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 cells/ml でも CPZ, CEZ 共に $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた (Fig. 2)。

E. coli : 10^8 cells/ml では CPZ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak があり、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の中等度耐性菌も 2 株認められた。CEZ は $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak があり $25 \mu\text{g/ml}$ に 3 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ に 5 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 4 株の耐性菌が存在した。 10^6 cells/ml では CPZ は

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (27 strains)

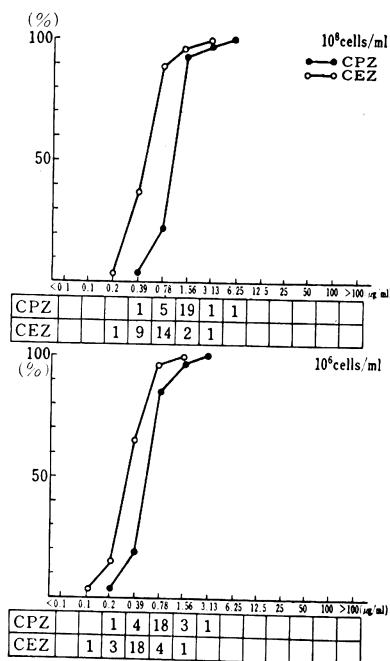
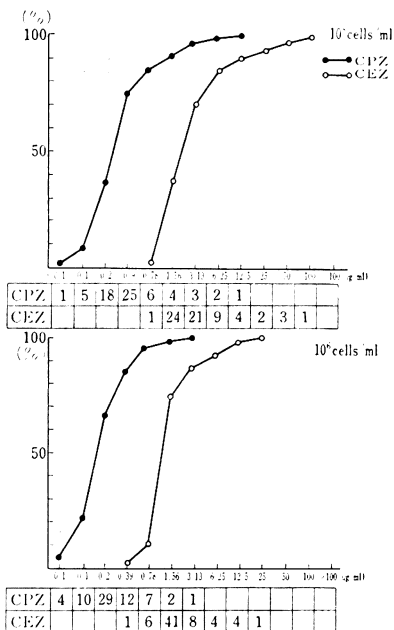
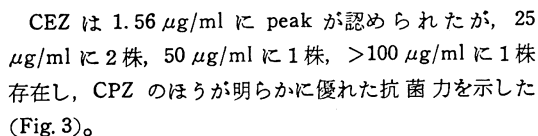


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (65 strains)



0.2 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められ全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。



K. pneumoniae: 10^8 cells/ml では CPZ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ全株 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。CEZ は $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められるが、 $25 \mu\text{g/ml}$ に 2 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ に 3 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ に 1 株の耐性菌が存在した。

10⁸ cells/ml では CPZ は 0.2 µg/ml に peak が認められ、全株 3.13 µg/ml 以下であった。CEZ は 1.56 µg/ml に peak が認められるが、12.5 µg/ml に 4 株、25 µg/ml に 1 株と比較的 MIC の高い株が存在し、CPZ のほうが明らかに優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。 *Pep-
tostococcus* spp.: 10⁸ cells/ml で CPZ は 0.78~1.56 µg/ml に peak を認めたが、12.5 µg/ml に 1 株比較的 MIC の高い株が存在した。CEZ は 0.2 µg/ml に peak があり、全株 6.25 µg/ml 以下であった。

10⁶ cells/ml で CPZ は 0.39 µg/ml に peak が認められ全株 6.25 µg/ml 以下であった。CEZ は 0.2 µg/ml に peak があり全株 6.25 µg/ml 以下であった (Fig. 5)。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Peptococcus* spp. (42 strains)

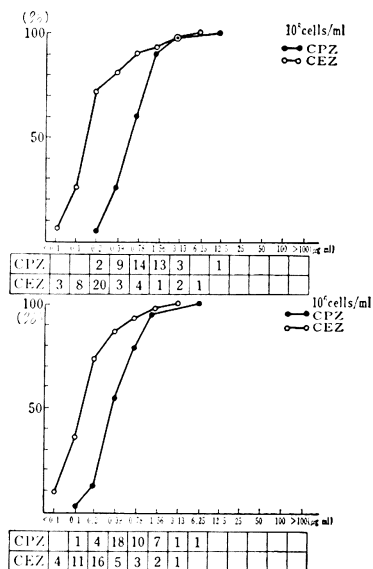
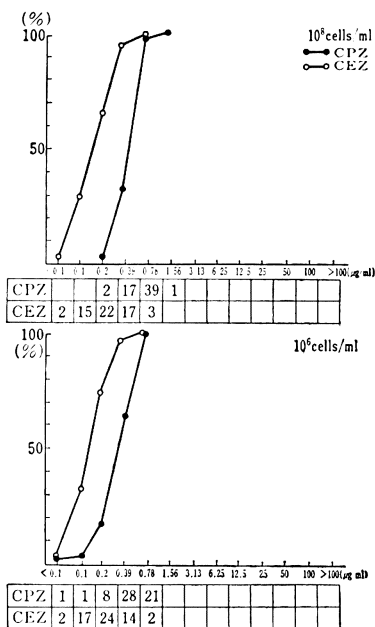
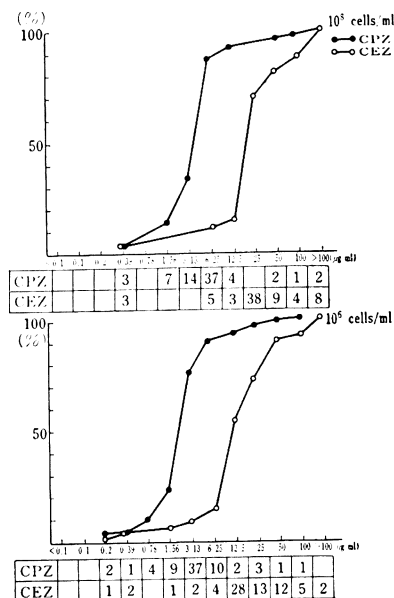


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Peptostreptococcus* spp. (59 strains)



Peptostreptococcus spp.: 10⁸ cells/ml で CPZ は 0.78 µg/ml に, CEZ は 0.2 µg/ml に peak を認め

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. fragilis* (70 strains)



た。10⁸ cells/ml では CPZ は 0.39 µg/ml に, CEZ で は 0.2 µg/ml に peak を認めた (Fig. 6)。

B. fragilis: 10⁸ cells/ml で CPZ は 70 株中 86.7% が 12.5 µg/ml 以下に存在し, peak は 6.25 µg/ml で あったが, 50 µg/ml に 2 株, 100 µg/ml 以上に 3 株認 められた。

CEZ は 12.5 µg/ml 以下の株は 15.7% で peak は 25 µg/ml であり, 50 µg/ml に 9 株, 100 µg/ml に 4 株, >100 µg/ml に 8 株の耐性菌が存在した。

10⁶ cells/ml では CPZ の peak は 3.13 µg/ml で, 93.9% の株が 12.5 µg/ml 以下に存在したが, 50 µg/ml に 1 株, 100 µg/ml に 1 株の耐性菌も存在した。CEZ は peak が 12.5 µg/ml で, 12.5 µg/ml 以下の 株は 54.3% であり, 25 µg/ml に 13 株, 50 µg/ml に 12 株, 100 µg/ml 以上に 7 株存在した (Fig. 7)。

Bacteroides spp.: 10⁸ cells/ml で CPZ は <0.1 µg/ml から 6.25 µg/ml に分布していたが, CEZ は <0.1 µg/ml から 50 µg/ml までに分布していた。

10⁶ cells/ml では CPZ は 3.13 µg/ml 以下に分布 していたが, CEZ は 6.25 µg/ml, 12.5 µg/ml, 25 µg/ml に比較的 MIC の高い株が 1 株ずつ存在した (Fig. 8)。

Fusobacterium spp.: 10⁸ cells/ml では CPZ は 0.1 µg/ml から 12.5 µg/ml に分布するが, CEZ は 25 µg/

Fig.8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Bacteroides* spp. (16 strains)

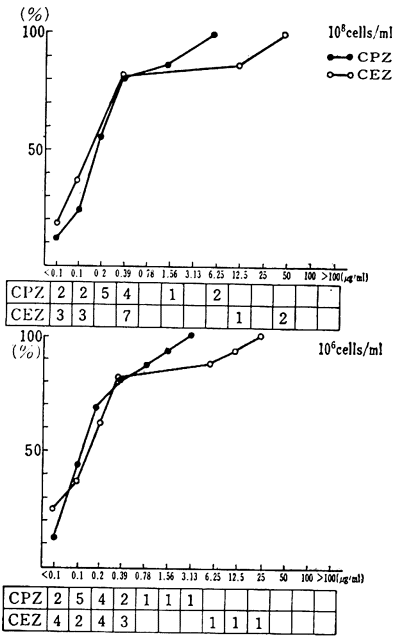
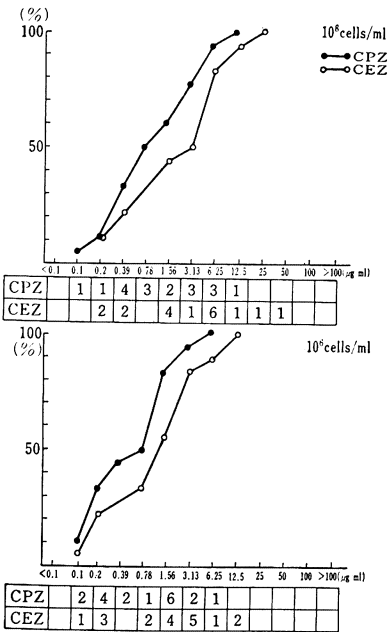


Fig.9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Fusobacterium* spp. (18 strains)



ml 以上に 2 株分布した。

10⁶ cells/ml では CPZ は 0.1 µg/ml から 6.25 µg/ml に分布し, CEZ は 0.1 µg/ml から 12.5 µg/ml に分布した (Fig. 9)。

2) 子宮各部位の組織内濃度

血清中濃度および子宮各組織内濃度の測定値は各個人各 1 点の時間について測定されたデータであるため, 解析にあたっては個人差の影響を無視して行った。

A. 静脈内投与例

i) 血清中濃度の解析

Fig. 10 に示すように two compartment model を用いて各薬動学的定数を推定した。

血清中濃度は compartment 1 の濃度とした。

血清中濃度は次の式により表わされる。

$$C_1(t) = \frac{W}{V_1(\alpha - \beta)} [(K_{21} - \beta)e^{-\beta t} + (\alpha - K_{21})e^{-\alpha t}]$$

ただし $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{14}$ $\alpha \cdot \beta = K_{14} \cdot K_{21}$

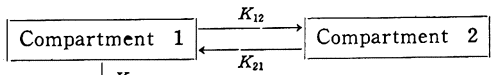
ii) 婦人性器各組織内濃度の解析

Fig. 11 に示すように three compartment model を用いて各薬動学的定数を求めた。これら各組織の薬物量は compartment+1 内の薬物量に対して無視できるほど小さく各組織内濃度変化は, 血中濃度変化にほとんど影響を与えないものとしてモデルを簡略化した。

これらの各組織内濃度は compartment 3 の濃度として各組織ごとの薬動学的定数を求めた。婦人性器各組織内濃度は次式により表わされる。

$$C_3(t) = \frac{W \cdot K_{18}}{V_1} \left\{ \frac{(K_{21} - K_{31})}{(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31}t} + \frac{(K_{21} - \alpha)}{(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} \right\}$$

Fig. 10 Two compartment model



$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = -(K_{12} + K_{14}) C_1 + K_{12} C_2 \quad (a)$$

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{21} C_2 + K_{12} C_1 \quad (b)$$

The inverse Laplace transformation of (a), (b)

$$C_1(t) = \frac{W}{V_1(\alpha - \beta)} [(K_{21} - \beta)e^{-\beta t} + (\alpha - K_{21})e^{-\alpha t}] \quad (1)$$

$\alpha + \beta = K_{12} + K_{14} + K_{21}$
 $\alpha \cdot \beta = K_{14} \cdot K_{21}$

C : Drug concentration [µg/ml or g]

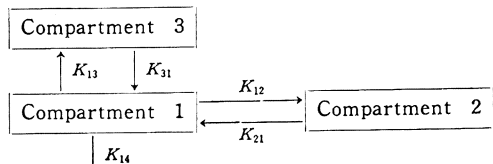
K : Transport rate constants [hr⁻¹]

V₁ : Distribution volume of compartment (1)

W : Drug dose [mg]

t : Time after injection [hr]

Fig. 11 Three compartment model



$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = -(K_{12} + K_{14})C_1 + K_{21}C_2 \quad (c)$$

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{21}C_2 + K_{12}C_1 \quad (d)$$

$$\frac{\partial C_3}{\partial t} = -K_{31}C_3 + K_{13}C_1 \quad (e)$$

The inverse Laplace transformation of (c), (d), (e) is given by

$$C_3(t) = \frac{W \cdot K_{13}}{V_1} \left\{ \frac{(K_{21} - K_{31})}{(\alpha - K_{31})(\beta - K_{31})} e^{-K_{31} \cdot t} + \frac{(K_{21} - \alpha)}{(K_{31} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{(K_{21} - \beta)}{(K_{31} - \beta)(\beta - \alpha)} e^{-\beta t} + \frac{(K_{21} - \beta)}{(K_{31} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right\} \quad (2)$$

iii) 各薬動学的定数の算出法

FACOM 230 45S 計算機を使用し各定数をMontecarlo simulation および Simplex 法により推算した。各定数の算出に当っては実測値と計算値の差の和を評価関数として用い、この値を最小とする各定数を選んだ。

iv) 結果

Table 1 に CPZ 2g および CEZ 2g 静注投与した場合の血清中濃度および婦人性器各組織内濃度より解析した各薬動学的定数を示す。

血清中濃度についての各定数から CPZ は CEZ に比較して初期濃度は早く下がる傾向がみられるが、その後は CEZ より持続する傾向が見られた。各組織内濃度では、

CPZ は CEZ より薬物濃度の持続傾向が見られた。

これらの薬動学的定数を用いて血中濃度および各組織内濃度を計算した結果と実測値を対比し、Table 2 および Table 3 に示した。計算値と実測値はよく一致することが認められ解析方法は適当であると推定された。

Table 1 の各薬動学的定数を代入し血清中濃度および各組織内濃度の計算式を導いた結果を Table 4, 5 に示した。また血清中濃度および各組織内濃度 Simulation curve を Fig. 12, 13 に示した。子宮内膜濃度は CPZ が CEZ より高い傾向が認められた。

B. 筋肉内投与例

i) 血清中濃度の解析

Fig. 14 に示した two compartment model を用いて各薬動学的定数を推定した。血清中濃度は compartment 2 の濃度とした。

Compartment 1 は筋肉で初期薬物量 2g とした。血清中濃度は次式により表わされる。

$$C_2(t) = \frac{W_0 \cdot K_{12}}{V_2 (K_{24} - K_{12})} (e^{-K_{12} \cdot t} - e^{-K_{24} \cdot t})$$

W_0 : 初期薬物量, K : 移行速度定数

V_2 : compartment 2 の分布容積

ii) 婦人性器各組織内濃度の解析

Fig. 15 に示すように three compartment model を用いて各薬動学的定数を求めた。静注例と同様にモデルを簡略化し、各組織内濃度はそれぞれ compartment 3 の濃度として各組織ごとの薬動学的定数を求めた。

婦人性器各組織内濃度は次式により表わされる。

$$C_3(t) = \frac{W_0 \cdot K_{23} \cdot K_{12}}{V_2} \left\{ \frac{1}{(K_{24} - K_{12})(K_{32} - K_{12})} e^{-K_{12} \cdot t} + \frac{1}{(K_{12} - K_{24})(K_{32} - K_{24})} e^{-K_{24} \cdot t} + \frac{1}{(K_{12} - K_{32})(K_{24} - K_{32})} e^{-K_{32} \cdot t} \right\}$$

Table 1 Pharmacokinetic parameters for CPZ and CEZ (iv 2g)

Parameters	$V_1(l)$	$K_{12}(hr^{-1})$	$K_{21}(hr^{-1})$	$K_{14}(hr^{-1})$	$\alpha(hr^{-1})$	$\beta(hr^{-1})$
Drug						
CPZ	3.56	8.78	8.08	1.47	17.66	0.673
CEZ	4.13	1.93	4.35	1.23	6.71	0.797

Drug	CPZ			CEZ		
	Parameters					
Tissue	$K_{13}(hr^{-1})$	$K_{31}(hr^{-1})$	K_{31}/K_{13}	$K_{13}(hr^{-1})$	$K_{31}(hr^{-1})$	K_{13}/K_{31}
Myometrium	5.96	11.20	1.88	2.79	8.15	2.92
Endometrium	4.28	9.74	2.28	3.51	9.24	2.63
Perimetrium	4.87	8.29	1.70	4.40	9.08	2.06
Ovarium	5.89	9.93	1.69	4.00	8.78	2.20

Table 2 Serum and tissue concentrations of CPZ CPZ 2g iv

No.	Time (min)	Serum		Myometrium		Endometrium		Perimetrium		Ovarium	
		found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.
1	27	180.0	180.9	127.5	103.2	95.0	86.1	120.5	115.8	115.0	115.9
2	30	155.0	171.0	110.0	99.5	77.5	83.0	102.5	111.9	132.5	111.7
3	38	181.7	159.9	115.0	90.6	75.0	75.6	122.5	102.3	105.0	101.8
4	41	156.7	154.6	110.0	87.5	75.0	73.1	90.0	98.9	62.5	98.4
5	45	180.0		70.0		72.5		107.5		132.5	
6	45	130.8	147.8	82.5	83.7	80.0	69.9	100.0	94.5	88.5	94.0
7	47	144.3	144.5	65.0	81.8	62.5	68.6	87.5	92.5	82.5	91.9
8	50	145.0	139.7	67.5	79.1	67.5	66.0	87.5	89.4	80.0	88.9
9	56	156.7	130.7	65.0	73.9	62.5	61.7	92.5	83.6		83.1
10	60	130.8	124.9	82.5	70.7	45.0	59.0	72.5	79.9	70.0	79.4
11	63	104.5	120.8	82.5	68.4	75.0	57.1	87.5	77.3	100.0	76.8
12	70	95.5	111.7	52.5	63.2	52.5	52.8	62.5	71.4		71.0
13	72	118.7	109.2	56.5	61.8	50.0	51.6	70.0	69.9	85.0	69.4

($\mu\text{g/ml}$ or g)

Table 3 Serum and tissue concentration of CEZ CEZ 2g iv

No.	Time (min)	Serum		Myometrium		Endometrium		Perimetrium		Ovarium	
		found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.
1	37	190.0	180.6	112.5	70.5	155.0	77.2	150.0	98.5	127.5	95.4
2	39	180.0	176.1	80.0	68.3	75.0	74.7	122.5	95.4	125.0	92.4
3	47	160.0	161.6	80.0	60.4	87.5	66.1	90.0	84.4	95.0	81.7
4	50	145.0	150.8	92.5	57.8	60.0	63.3	97.5	80.8		78.2
5	60	137.5	131.7	41.0	50.2	52.5	55.0	75.0	70.2	70.0	68.0
6	65	140.0	123.2	23.0	46.9	36.0	51.4	42.5	65.6	55.0	63.5
7	67	130.0	119.9	55.0	45.7	53.0	50.0	65.0	63.8		61.8
8	70	109.0	115.2	50.3	43.8	52.5	48.0	90.0	61.3		59.3
9	72	95.5	112.2	47.5	42.7	42.5	46.7	62.5	59.6	40.0	57.8
10	75	100.0	107.8	52.5	41.1	46.0	44.9	52.5	57.3	55.0	55.5
11	78	112.5	103.6	23.5	39.4	37.0	43.1	39.5	55.0	47.5	53.3
12	80	108.5	100.9	24.5	38.3	31.0	42.0	36.0	53.6		51.9

($\mu\text{g/ml}$ or g)

Table 4 Equations for the concentration in serum and uterus tissue after intravenous injection of CPZ 2.0g doses

Serum	$C_1(t) = 245.0 \times e \times p(-0.673 \cdot t) + 316.8 \times e \times p(-17.66 \cdot t)$
Myometrium	$C_3(t) = 153.7 \times e \times p(-11.2 \cdot t) - 292.4 \times e \times p(-17.66 \cdot t) + 138.7 \times e \times p(-0.673 \cdot t)$
Endometrium	$C_3(t) = 55.6 \times e \times p(-9.74 \cdot t) - 171.3 \times e \times p(-17.66 \cdot t) + 115.7 \times e \times p(-0.673 \cdot t)$
Perimetrium	$C_3(t) = 8.1 \times e \times p(-8.29 \cdot t) - 164.7 \times e \times p(-17.66 \cdot t) + 156.6 \times e \times p(-0.673 \cdot t)$
Ovarium	$C_3(t) = 85.6 \times e \times p(-9.93 \cdot t) - 241.5 \times e \times p(-17.66 \cdot t) + 155.9 \times e \times p(-0.673 \cdot t)$

The data were calculated by computer by means of the two or three compartment model.

($\mu\text{g/ml}$ or g)

Table 5 Equations for the concentration in serum and uterus tissue after intravenous injection of CEZ 2.0 g doses

Serum	$C_1(t) = 290.8 \times e^{(-0.797 \cdot t)} + 193.4 \times e^{(-6.71 \cdot t)}$
Myometrium	$C_3(t) = -485.9 \times e^{(-8.15 \cdot t)} + 375.5 \times e^{(-6.71 \cdot t)} + 110.4 \times e^{(-0.797 \cdot t)}$
Endometrium	$C_3(t) = -389.6 \times e^{(-9.24 \cdot t)} + 268.7 \times e^{(-6.71 \cdot t)} + 120.9 \times e^{(-0.797 \cdot t)}$
Perimetrium	$C_3(t) = -514.0 \times e^{(-9.08 \cdot t)} + 359.6 \times e^{(-6.71 \cdot t)} + 154.5 \times e^{(-0.797 \cdot t)}$
Ovarium	$C_3(t) = -520.0 \times e^{(-8.78 \cdot t)} + 374.3 \times e^{(-6.71 \cdot t)} + 145.7 \times e^{(-0.797 \cdot t)}$

The data were calculated by computer by means of the two or three compartment model.

($\mu\text{g/ml}$ or g)

Fig. 12 Serum and tissue concentrations of CPZ
CPZ 2g iv

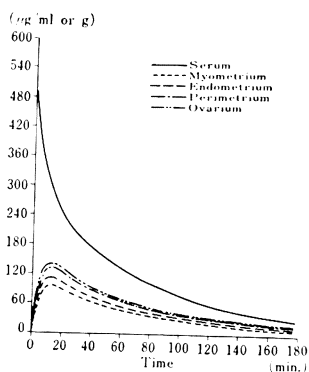
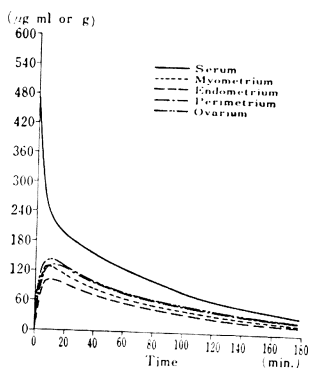


Fig. 13 Serum and tissue concentrations of CEZ
CEZ 2g iv



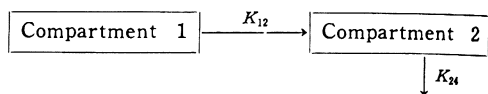
iii) 各薬動学的定数の算出法

静注例と同様に行った。

iv) 結果

Table 6 に CPZ 2g を筋肉内投与した場合の血清中濃度および子宮各組織内濃度から解析した各薬動学的定数を示した。各組織内濃度は血清中濃度と相関して推移するが、最高濃度に達する時間が血清中濃度に比較して約 20 分遅れた。これらの薬動学的定数を用いて血清中濃度および各組織内濃度を計算した結果と実測値を対比し Table 7 に示した。計算値と実測値はよく一致することが認められ解析方法、解析結果とも適当であると推定される。

Fig. 14 Two compartment model



$$\left[\frac{\partial W_1}{\partial t} = -K_{12} W_1 \right. \quad (a')$$

$$\left[\frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{24} C_2 + K_{12} \frac{W_1}{V_2} \right. \quad (b')$$

The inverse Laplace transformation of (a'), (b')

$$C_2(t) = \frac{W_0 \cdot K_{12}}{V_2 (K_{24} - K_{12})} e^{-K_{12} \cdot t} - e^{-K_{24} \cdot t} \quad (2)$$

C : Drug concentration [$\mu\text{g/ml}$]

K : Transport rate constants [hr^{-1}]

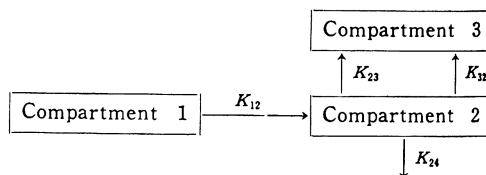
V_2 : Distribution volume of compartment 2 [l]

W : Drug concentration of compartment [mg]

W_0 : Drug dose [mg]

t : Time after injection [hr]

Fig. 15 Three compartment model



$$\left[\frac{\partial W_1}{\partial t} = -K_{12} W_1 \right. \quad (c')$$

$$\left[\frac{\partial C_2}{\partial t} = -K_{24} C_2 + K_{12} \frac{W_1}{V_2} \right. \quad (d')$$

$$\left[\frac{\partial C_3}{\partial t} = -K_{32} C_3 + K_{23} C_2 \right. \quad (e')$$

The inverse Laplace transformation of (c')(d')(e') is given by

$$C_3(t) = \frac{W_0 \cdot K_{23} \cdot K_{12}}{V_2} \left\{ \frac{1}{(K_{24} - K_{12})(K_{32} - K_{12})} e^{-K_{12} \cdot t} + \frac{1}{(K_{12} - K_{24})(K_{32} - K_{24})} e^{-K_{24} \cdot t} + \frac{1}{(K_{12} - K_{32})(K_{24} - K_{32})} e^{-K_{32} \cdot t} \right\}$$

Table 6 の薬動学的定数を代入し血清中濃度および各組織内濃度の推定式を導いた結果を Table 8 に示す。また、血清中濃度および各組織内濃度の simulation curve を Fig. 16 に示した。各組織内濃度は血清中濃度の 50% 前後の高い濃度が推移することが認められた。

Table 6 Pharmacokinetic parameters for CPZ (im 2g)

Parameter	$V_2(l)$	K12 (hr ⁻¹)	K24 (hr ⁻¹)	T_{max} (min)
Drug				
CPZ	6.61	0.719	0.718	84

Drug	CPZ			
Parameter	K 23 (hr ⁻¹)	K 32 (hr ⁻¹)	K 32 /K 31	T_{max} (min)
Tissue				
Myometrium	1.24	3.39	2.73	108
Endometrium	1.01	2.48	2.46	114
Perimetrium	1.61	3.15	1.96	106
Ovarium	1.59	2.85	1.79	110

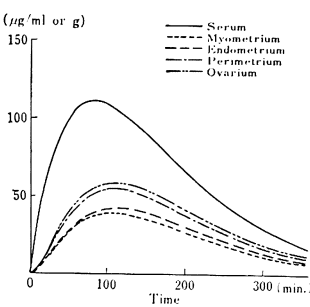
T_{max} : time of peak serum or tissue concentrations

C. 点滴静脈内投与例

CPZ 2g 点滴静注例は Table 9 に示すように 30 分間, 50 分間, 70 分間点滴と滴入時間の異なるものがあるが, 子宮各組織内濃度での血清比は, 点滴時間による影響はあまりなく, ほぼ同様な値を示した。

組織各部位での血清比の平均値は, 子宮内膜では

Fig. 16 Serum and tissue concentrations of CPZ CPZ 2g im



0.519±0.053, 筋層 0.524±0.016, 漿膜は 0.661±0.070, 卵管は 0.650±0.098 であった。

この結果は静注の実測値の結果とはほぼ同様な値であった。

3) 子宮組織内濃度と各細菌の MIC 値の相関性

CPZ と CEZ の各細菌に対する MIC 値と組織内濃度の相関を検討すると, 各細菌に対する CPZ および CEZ の累積 90% 最少発育阻止濃度は 10⁸ cells/ml 接種では Table 10 のような濃度になった。この結果と子宮各部位の組織内濃度を比較すると Fig. 17, 18 のようになる。

Table 7 Serum and tissue concentrations of CPZ CPZ 2g im

No.	Time (min)	Serum		Myometrium		Endometrium		Perimetrium		Ovarium	
		found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.	found	cal.
1	47	100.0	97.1	23.5	26.2	19.0	25.6	37.0	35.6	29.0	37.1
2	50	90.6	99.7	23.5	27.8	19.0	27.3	29.5	37.8		39.5
3	59	107.7	105.6	33.5	31.7	30.0	31.9	38.0	43.4	45.5	45.7
4	75	100.0	110.8	43.0	36.6	65.0	38.0	62.5	50.4	67.5	53.7
5	120	97.0	103.4	35.0	39.1	57.5	43.2	52.5	54.5	52.5	59.2
6	184	92.5	73.7	21.0	30.1	38.0	34.6	36.0	42.3		46.5
7	215	60.0	59.4	28.0	24.7	24.5	28.8	36.5	34.8		38.4
8	291	30.0	32.4	17.5	13.9	13.0	16.5	21.5	19.6		21.8

(µg/ml or g)

Table 8 Equations for the concentrations in serum and uterus tissue after intramuscular injection of CPZ 2.0g doses

Serum	$C_2(t) = -1.289 \times 10^5 (e \times p) (-0.719 \cdot t) - e \times p (0.718 \cdot t)$
Myometrium	$C_3(t) = -5.993 \times 10^4 \times e \times p (-0.719 \cdot t) + 5.989 \times 10^4 \times e \times p (-1.24 \cdot t) + 37.93 \times e \times p (-3.39 \cdot t)$
Endometrium	$C_3(t) = -7.430 \times 10^4 \times e \times p (-0.719 \cdot t) + 7.422 \times 10^4 \times e \times p (-1.01 \cdot t) + 71.29 \times e \times p (-2.48 \cdot t)$
Perimetrium	$C_3(t) = -8.533 \times 10^4 \times e \times p (-0.719 \cdot t) + 8.528 \times 10^4 \times e \times p (-1.61 \cdot t) + 59.16 \times e \times p (-3.15 \cdot t)$
Ovarium	$C_3(t) = -9.600 \times 10^4 \times e \times p (-0.719 \cdot t) + 9.592 \times 10^4 \times e \times p (-1.59 \cdot t) + 76.07 \times e \times p (-2.85 \cdot t)$

The data were calculated by computer by means of the two or three compartment model.

(µg/ml or g)

Table 9 Serum and tissue concentrations of CPZ (CPZ 2g di)

No.	Time (min)	di time (min)	Serum		Endometrium			Myometrium			Perimetrium			Oviduct		
			($\mu\text{g/ml}$)	Mean ($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/g}$)	E/S	Mean ($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)	M/S	Mean ($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)	M/S	Mean ($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)	O/S	Mean ($\mu\text{g/g}$)
1	60	30	151.7	196.7	102.5	0.68		107.5	0.71		135.0	0.89		67.5	0.44	
2			251.7		145.0	0.58	106.3	110.0	0.44	114.4	135.0	0.54	145.0	—	—	124.2
3			268.3		95.0	0.35	(0.54)	150.0	0.56	(0.58)	200.0	0.75	(0.74)	195.0	0.73	(0.63)
4			115.0		82.5	0.72		90.0	0.78		110.0	0.96		110.0	0.96	
5		50	273.3	180.0	0.66		127.5	0.47		165.0	0.60		—	—		
6			250.0	107.5	0.43	115.0	97.5	0.39	104.2	122.5	0.49	118.3	110.0	0.44	110	
7			242.5	57.5	0.24	(0.51)	87.5	0.36	(0.46)	67.5	0.28	(0.53)	—	—	(0.44)	
8	90	70	150.0	118.0	77.5	0.52	59.8	72.5	0.48	59.3	115.0	0.77	86.3	102.5	0.68	102.5
9			86.0		42.0	0.49	(0.51)	46.0	0.53	(0.50)	57.5	0.67	(0.73)	—	—	(0.68)
					0.519 $\pm$ 0.0530			0.524 $\pm$ 0.0160			0.661 $\pm$ 0.0700			0.650 $\pm$ 0.0980		

Table 10 Concentrations of 90% strains inhibited by CPZ and CEZ

	CPZ ($\mu\text{g/ml}$)	CEZ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i>	1.56	0.78
β - <i>Streptococcus</i>	0.78	0.78
<i>E. coli</i>	0.78	6.25
<i>K. pneumoniae</i>	1.56	12.5
<i>Peptococcus</i> spp.	1.56	0.78
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0.78	0.39
<i>B. fragilis</i>	12.5	>100
<i>Bacteroides</i> spp.	0.39	0.39
<i>Fusobacterium</i>	6.25	12.5

Fig.17 Comparison of serum and tissue levels of CPZ and CEZ with concentrations of 90% strains inhibited by CPZ and CEZ

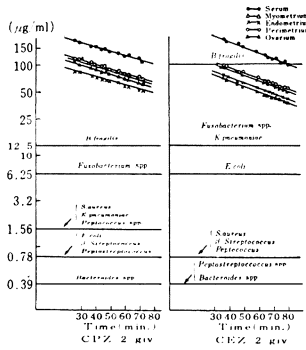
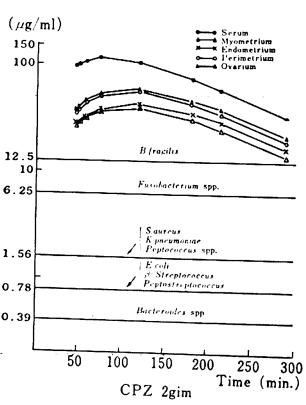


Fig.18 Comparison of serum and tissue levels of CPZ with concentrations of 90% strains inhibited by CPZ



すなわち累積 90% 最少発育阻止濃度のいちばん高い *B. fragilis* でも CPZ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、静注例および筋注例でも CPZ の子宮組織内濃度は測定各時間内で、これを十分にカバーできることがわかった。

CEZ では好気性および嫌気性のグラム陰性菌の累積 90% 最少発育阻止濃度が高く、とくに *B. fragilis* では >100 $\mu\text{g/ml}$ となった。

4) 胎盤通過性

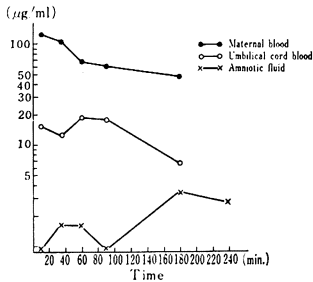
分娩前 CPZ 1g を産婦 19 名に静注、18 名に筋注し分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。

静注例は 5 分から 240 分、筋注例は 14 分から 220 分にわたる種々の時間に採取測定が行なわれた。臍帯血中へは母体血より出現が遅れる傾向にあるのは他の抗生物質と同様である。静注群では約 15~20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、母体の血清中濃度の 0.7~47.5% の移行がみられた。羊水中には <0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 3.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度

Table 11 Transference of CPZ into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0g at delivery

Case No.	Time after injection (min.)	Maternal blood		Umbilical cord blood			Amniotic fluid	
		($\mu\text{g/ml}$)	Mean ($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	U/M (%)	Mean	($\mu\text{g/ml}$)	Mean ($\mu\text{g/ml}$)
1	5	150.0	125.5 ± 14.44	22.0	14.7	15.4 ± 4.57 (12.5) (± 3.72)	0.9	0.4
2	10	126.5		6.6	5.2		<0.2	
3	20	100.0		17.5	17.5		<0.2	
4	30	87.0		15.0	17.2		—	
5	30	105.0	103.9 ± 4.92	18.0	17.1		—	1.6
6	30	115.0		15.0	13.0	12.3 ± 2.52 (11.9) (± 2.40)	—	
7	35	112.5		7.2	6.4		—	
8	35	114.2		19.8	17.3		—	
9	38	109.5		<0.8	0.7		21	
10	40	84.0		10.0	11.9		1.0	
11	50	105.0	66.9 ± 12.90	17.0	16.2	18.8 ± 0.78 (33.1) (± 6.53)	0.4	1.6
12	60	58.5		18.5	31.6		3.4	
13	60	56.0		20.8	37.1		0.9	
14	70	48.0		19.0	47.5		—	
15	85	65.0	60.7 ± 2.33	4.3	6.6	17.6 ± 6.69 (29.8) (± 11.63)	0.4	0.4
16	90	60.0		25.5	42.5		—	
17	90	57.0		23.0	40.4		—	
18	182	48.0	48.0	6.6	13.8	6.6 (13.8)	3.5	3.5
19	240	—		—			2.8	2.8

Fig.19 Transference of CPZ into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0g at delivery



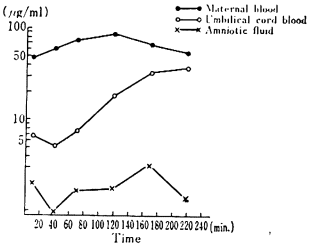
が得られた (Table 11) (Fig. 19)。

筋注群でも臍帯血中濃度は約 5~30 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、母体の血清中濃度の 6.6% から 89.4% の移行が認められた。また羊水中には <0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 5.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた (Table 12) (Fig. 20)。

5) 胎児内濃度

CPZ 2g 静注時の胎児内濃度を Table 13 に示した。母体血清濃度は経時的に減少し、臍帯血は 130 分で、

Fig.20 Transference of CPZ into umbilical cord blood and amniotic fluid after intramuscular injection of 1.0g at delivery



34.8 $\mu\text{g/ml}$, 145 分で 35.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。羊水は 18 分で trace, 145 分で 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。胎盤は 43.0 $\mu\text{g/g}$ 以下, 心臓では 9.3 $\mu\text{g/g}$ 以下, 肺では 10.8 $\mu\text{g/g}$ 以下, 肝では 21.0 $\mu\text{g/g}$ 以下, 腎では 12.3 $\mu\text{g/g}$ 以下, 脾臓では 14.3 $\mu\text{g/g}$ から 3.2 $\mu\text{g/g}$, 胆嚢では 6.3 $\mu\text{g/g}$, 脾臓では 3.9 $\mu\text{g/g}$ 以下, 小腸で 35.0 $\mu\text{g/ml}$ から 7.5 $\mu\text{g/ml}$, 大腸では 9.5 $\mu\text{g/ml}$ から 3.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 12 Transference of CPZ into umbilical cord blood and amniotic fluid after intramuscular injection of 1.0g at delivery

Case No.	Time after injection (min)	Maternal blood		Umbilical cord blood			Amniotic fluid	
		($\mu\text{g/ml}$)	Mean ($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	U/M(%)	Mean	($\mu\text{g/ml}$)	Mean ($\mu\text{g/ml}$)
1	14	49.5	49.5	5.5	11.1	5.5 (11.1)	2.2	2.2
2	33	68.0		5.0	7.4	4.2	—	
3	42	78.0	75.1	3.3	4.2	± 1.10	—	
4	44	69.0	± 11.51	6.8	9.9	7.0	< 0.4	< 0.4
5	50	26.5		< 1.7	6.4	± 1.18	—	
6	60	56.5		6.5	11.5	6.6	0.4	
7	60	69.0	75.1	6.1	8.8	± 0.37	2.7	1.7
8	62	105.0	± 10.42	7.6	7.2	8.8	0.7	± 0.60
9	75	70.0		6.0	8.6	± 0.90	2.8	
10	105	70.0		15.5	22.1	18.3	1.3	
11	120	99.0		7.0	7.1	± 5.86	—	
12	120	99.0	89.6	27.5	27.8	20.4	2.8	1.8
13	135	115.0	± 9.52	37.0	32.2	± 5.28	—	± 0.517
14	135	65.0		4.3	6.6		1.2	
15	150	86.0		40.0	46.5	32.5	5.5	
16	180	45.5	65.8	25.0	54.9	(49.4)	1.1	3.3
17	210	62.0		31.0	50.0	36.5	2.0	
18	222	47.0	54.5	42.0	89.4	(67.0)		1.4

Table 13 Migration of CPZ to fetuses (CPZ 2g iv)

Case	Time (min)	Fetus weight (g)	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Placenta ($\mu\text{g/g}$)	Heart ($\mu\text{g/g}$)	Lung ($\mu\text{g/g}$)	Liver ($\mu\text{g/g}$)	Kidney ($\mu\text{g/g}$)	Pancreas ($\mu\text{g/g}$)	Gall-bladder ($\mu\text{g/g}$)	Spleen ($\mu\text{g/g}$)	Small intestine ($\mu\text{g/g}$)	Large intestine ($\mu\text{g/g}$)
1	18	360	240.0		trace		7.0	8.0	10.8	12.3	6.3	6.3	3.9	8.0	9.5
2	60	150	150.0				9.3	10.8		7.5				9.3	3.5
3	110	180	61.5			43.0	5.8	trace	trace	trace					
4	130	360	90.0	34.8		trace	trace	3.5	10.0	4.2	3.2		trace	35.0	4.5
5	145	360	71.0	35.5	1.80	18.5	4.9	6.3	21.0	10.5	14.3		3.9	7.5	3.6

not tested

II. 臨床的検討

既に第1報⁵⁾で他剤無効例を含む24例について報告したが、今回、他剤無効例3例を含む6例にCPZを投与した。効果判定基準は第1報の基準に従った。Table 14に示すように症例IはSBPC無効例で子宮内瘤腫、骨盤腹膜炎で、CPZ 1回2g 1日2回点滴により症状は改善し有効と判定した。

症例2は外陰炎の患者でABPCとKMが無効で、CPZ 1回2g 1日2回静注し、解熱、外陰部びらん出血と分泌物の消失により有効と判定した。

症例3は放射線潰瘍でGMが無効であった患者であ

る。CPZ 1回2g 1日2回静注により起炎菌であった *P. aeruginosa* は消失し、症状の改善により著効と判定した。

症例4は出産後の乳腺炎で、菌は分離されなかったが、CPZ 1回0.5g 1日2回静注により症状は改善し、有効と判定した。

症例5, 6は急性膀胱炎で、共に尿から *E. coli* が分離された外来の患者で、CPZ 1g 静注により、菌の消失と症状の改善により著効と判定した。副作用は全例認められなかった。

また、臨床検査値の異常も認められなかった (Table

Table 14 Therapeutic results of CPZ

Cese No.	Name	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g×time)	Total days	Total dose (g)	Ad. route	Pathogenic organism Before→After	CPZ MIC (μg/ml)	Clinical finding Before→After	Clinical effect	Side effect	Pre-treat-ment (Effective-ness)
1	K. S.	66	Pelveoperitonitis Pyometra	2×2 2×1	8 4	40	di	<i>E. coli</i> →(-)		Fever ↓ Tenderness to pressure ↓ WBC 15500→7400	Good	(-)	SBPC (Poor)
2	S. N.	49	Vulvitis (Electric cauteri-sation)	2×1 2×2	1 11	46	iv	<i>S. epidermidis</i> →(-)	25	Fever ↓ Vulvar hemorrhage ↓ Vulvar secretion ↓	Good	(-)	ABPC (Poor) KM (Poor)
3	I. K.	70	Rentgen ulcer (Post-op. cancer of the cervix)	2×2 2×1	18 9	93	iv di	<i>P. aeruginosa</i> →(-)		Fever ↓ Pus ↓ Pain ↓	Excellent	(-)	GM (Poor)
4	Y. O.	25	Mastitis	1×2 0.5×2 0.5×2	1 2 1	4.5	iv	(-)		Fever ↓ Pain ↓ Redness ↓	Good	(-)	
5	N. H.	29	Acute cystitis	1×1	6	6	iv	<i>E. coli</i> →(-)	≤0.2	Miction pain ↓ Hemato urea ↓ Sense of retention ↓	Excellent	(-)	
6	M. N.	62	Acute cystitis	1×1	4	4	iv	<i>E. coli</i> →(-)	≤0.2	Miction pain ↓ Pyuria ↓	Excellent	(-)	

Table 15 Laboratory studies before and after CPZ administration

Case No.	Medi-cation	RBC (×10 ⁴)	WBC	Hb (g/dl)	Ht (%)	N-St (%)	N-S (%)	E (%)	B (%)	L (%)	M (%)	Plat. (×10 ⁴)	ESR (mm/hr)	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	ALP (B.L. U.)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urinary sediment		
																			Prot.	Sugar	RBC
1	B	465	15,500	13.6	42								80					42.7			##
	D	430	18,400	12.5	39									62	21			12.7			10~12
2	A	396	7,400	11.4	36																++
	B	536	8,700	16.0	40.0	3	53	0	0	41	3	4.8	20	23	27		0.5	14.5	0.7	-	++
3	A	503	6,200	14.4	38.5	3	32	6	1	57	7	9.0	12	21	26		0.8	18.1	0.7	-	++
	B	261	4,000	9.9	35	9	60	1	0	19	11	3.6	98	28	15	6.8	0.4	7.5	0.4		1
4	D	423	3,500	12.2																	
	A	387	3,200	13.5	35	0	50	1	0	26	13	5.6	65	29	16	5.7	0.7	7.2	0.1		
5	B	530	10,900	13.9	42	2	81	0	0	11	6	11.8	47	10	7	13.9	0.6	9.2	0.5	±	-
	D	470	4,700	12.0	37	4	54	0	2	35	4	8.2	72	11	10	11.1	0.4	11.6	0.3	±	++
6	B	350	7,100	12.8	36.5	3	79	0	2	15	1	5.8	5	8	3	5.2	1.0	8.5	0.3	++	++
	D	430	3,400	13.1	36.0	0	49	1	2	44	4	8.5	4	7	4	5.8	0.4	7.1	0.3	-	-
7	B	350	6,100	12.2		2	57	0	1	29	11	8.4	5	11	7	5.8	0.1	23.0	0.7	+	+
	D	435	4,200	10.9		0	47	2	2	42	7	9.2	22	13	8	5.9	0.3	22.7	0.8	-	-

15)。

考 察

CPZ の臨床成績については他剤無効症例 11 例を含めた 24 例について既に報告し⁵⁾、有効率 78.3% の良い成績であった。

この有効性を確認する目的で、女性性器内から分離された起炎菌の MIC を測定し、CPZ を投与した時の子宮各組織内濃度とを比較検討した。

婦人科領域での感染症の起炎菌としては嫌気性菌が占める割合が高く、また好気性菌と嫌気性菌の混合感染も多い⁸⁾。出口は婦人性器分泌物から分離した起炎菌の分離頻度を報告⁹⁾しており、今回それに従って婦人性器分泌物から単離された分離頻度の高い *S. aureus*, β -*Streptococcus* (Group B), *E. coli*, *K. pneumoniae* の好気性菌, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. の嫌気性菌を選んで測定した。その結果、好気性グラム陽性球菌、嫌気性グラム陽性球菌では、CPZ と CEZ を比較すると同等ないしは、CEZ のほうがやや強い抗菌力を示した。

一方、好気性グラム陰性桿菌、嫌気性グラム陰性菌では、明らかに CPZ のほうが強い抗菌力を示した。

婦人科領域の感染症起炎菌は近年ますますグラム陰性桿菌と嫌気性菌の占める割合が増加しているとの報告⁸⁾が多く、この点からみても本剤のわが領域における有用性は十分に期待できるものと思われる。

子宮各組織内濃度については、静注、筋注、点滴静注について検討した。

静注、筋注例については two compartment model および three compartment model を用いて血清中および婦人性器各組織内濃度を解析した。静注例では測定された約 30 分から 80 分の間で、CPZ と CEZ の血清中濃度変化に差は認められなかった。各組織では K_{13} と K_{31} の比は CPZ のほうが CEZ より小さいことから、血清中濃度との相関性は CPZ のほうが良いと推定される。また CEZ の最大濃度に達する時間は CPZ より遅れる傾向がある。さらに各組織での移行速度定数が排泄速度定数より大きいことから両薬剤共に各組織での蓄積性がないことを示している。また筋注例では CPZ は婦人性器各組織に移行しやすく、血清中濃度と相関した濃度推移を示し各組織は血清中濃度の 50% 前後の高い濃度で推移することが認められた。また静注例と同様に蓄積性を示さないことが類推された。点滴静注例では静注と同様な傾向が認められた。

抗生物質の組織内濃度を測定した成績について、山田¹⁾らは CET と CEZ の子宮組織内濃度について検討

し、CET では血中濃度の 30% 以下であり、CEZ は 40~70% であると、草場²⁾らは CMD を用いての子宮組織内濃度は 20~40% と、平林³⁾らは CMZ で子宮内濃度は 2~37%、付属器で 5~35% と、三上⁴⁾らは SBPC について組織内濃度を検討し 30~50% の血清比で移行していると報告している⁴⁾。

諸家の報告とは研究方法が異なるため正確には比較できないが、以上の結果から CPZ は他の抗生剤よりやや高い組織内濃度が得られるものと推定される。

CPZ の子宮組織内濃度は、今回測定した女性性器から分離された各細菌の MIC の感受性累積分布で 90% を十分に上回っていた。このことは CPZ の産婦人科領域感染症に対する効果を十分に期待できることを示すものと思われる。

次に胎盤通過性であるが、母体に CPZ 1g を静注、または筋注した時の臍帯血、羊水中への移行を検討した。静注での臍帯血および羊水中濃度の peak 値は 18.8 μ g/ml および 3.5 μ g/ml であった。筋注では臍帯血が 36.5 μ g/ml、羊水では 3.3 μ g/ml であった。この結果を CPZ の各種細菌に対する MIC と比較検討すると、ほとんどの細菌の MIC 値を上回る濃度が胎盤を通過していることがわかった。このことから胎児の子宮内感染、羊水感染等の治療および予防にも有用であると考えられる。

次に臨床的検討であるが、既に他剤無効例を含む産婦人科感染症 24 例について報告したが、今回 SBPC, GM, ABPC+KM, 投与無効例を含む 6 例に CPZ を投与し、全例有効以上の成績であった。副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 山田順常, 内田博久, 矢野樹理, 林 進, 橋本良子, 中島 義, 城戸国利, 木田明宏: Cefazolin と Cephalothin の子宮組織内移行について。診療と新薬 14(4): 253~256, 1977
- 2) 草場徳雄, 大塚尚之, 村井和夫, 住吉好雄, 塩島令儀: Cefamandole の子宮および付属器内濃度。Chemotherapy 27 (S-5): 559~564, 1979
- 3) 平林光司, 岡田悦子, 岡本 司, 福永政司: 産婦人科領域における CS-1170 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 575~581, 1978
- 4) 三上敏信, 岩砂真一, 早崎源基, 加藤隆治, 野田克己: 産婦人科領域における SBPC の組織移行性と臨床。産婦人科の世界 31: 141~147, 1979
- 5) 張 南薫, 西本関男, 日高輝孝, 大野秀夫, 中山徹也, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefoperazone (T-1551) に関する臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 789~798, 1980
- 6) 出口浩一: 腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性。Jap. J. Antibiotics 31: 183~190, 1978

- 7) 小酒井 望, 上野一恵, 五島瑳智子, 三橋 進,
中山一誠, 島田 馨, 玉井健三, 小栗豊子: 嫌気
性菌の MIC 測定法. *Chemotherapy* 27 (3):

559~560, 1979

- 8) 松田静治: 産婦人科領域における無芽胞嫌気性菌
の感染症。臨床病理 25(9): 709~714, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE

NANKUN CHO

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

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

KANGO FUKUNAGA

Shimada Hospital

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section of Bacteriology, Tokyo Clinical Research Center

HIROTOSHI ARAI, YOSHIFUMI NAKAJIMA, MASASHI NOGUCHI and TOSHIO HAYASHI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The following experiments were made as a mean for the basic study of cefoperazone (CPZ) in the field of obstetrics and gynecology:

1. The concentrations of CPZ in the various tissues of the uterus were measured, and a simulation curve was obtained through a computer. Doses of 2g were given by intravenous, intramuscular or drip injection. Cefazolin (CEZ) was used as a control. CPZ tended to have a higher concentration in the myometrium than CEZ. Then, *S. aureus*, β -*Streptococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis*, *Bacteroides* spp., and *Fusobacterium* spp. were separated from the focuses in the female sexual organs, and their minimum inhibited concentrations were determined. The 90% strain inhibited concentrations were obtained, and compared with the concentrations in the tissues of the uterus. The concentrations of CPZ in the uterus tissues were higher than the 90% inhibited concentration of any strain, while CEZ showed a lower concentration than that of *B. fragilis*.

2. The penetration of CPZ into the umbilical cord blood and the amniotic fluid was examined by intravenous and intramuscular injection of 1g of CPZ. It required 5 to 240 minutes. The concentration of CPZ in the umbilical cord blood showed a transition of about 15 to 20 $\mu\text{g/ml}$ by intravenous injection. Its concentration in the amniotic fluid was <0.2 to 3.5 $\mu\text{g/ml}$. Intramuscular injection gave a concentration of about 5 to 30 $\mu\text{g/ml}$ in the umbilical cord blood, and <0.4 to 5.5 $\mu\text{g/ml}$ in the amniotic fluid. CPZ appears to be useful against fetal amniotic infection. CPZ was administered to six gynecological patients, including three for whom other medicines had proved ineffective. All of the six cases showed more than effective results. No side effect was observed.