

Ceftazidime の産婦人科領域における検討

松田 静治・柏倉 高・倉林道男・野島美知夫

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

新しいセファロsporin系の注射用抗生剤である Ceftazidime (CAZ, SN 401) について、臨床分離菌に対する抗菌力試験などの基礎的検討とともに産婦人科領域での臨床応用を試みた。

本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する MIC が 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが大部分を占め、*Enterobacter*, *S. marcescens* にも感受性効果が大きいほか、*P. aeruginosa* に対しても強い抗菌作用を発揮した。

そのほか、本剤の比較的速かな母児間移行についても実証することができた。

臨床応用として性器感染症（産褥子宮内感染、子宮付属器炎）、尿路感染症（膀胱炎、腎盂腎炎）計 10 例に 1 日 2.0 g（点滴、静注）投与し、全例有効の成績を取めた。

副作用には特記すべきものを認めなかった。

近年 cephem 系抗生剤の開発には目覚ましいものがあるが、Ceftazidime (CAZ, SN 401) は英国グラクソ社で開発された新しい注射用 cephalosporin 抗生物質である。

本剤は Fig. 1 の構造をもち、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ルを有し、特に *P. aeruginosa*, *Serratia* およびブドウ糖非発酵菌にすぐれた抗菌力を発揮することが指摘されている。

また本剤は静注により高い血中濃度を示し、大部分が尿中に排泄される。

今回、われわれは CAZ の提供を受け、その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を試みる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. 抗菌力試験

性器感染症、乳腺膿瘍由来の *S. aureus* 22 株と性器感染症、尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち *E. coli* 25 株、*K. pneumoniae* 20 株、*P. mirabilis* 12 株、*Enterobacter* 8 株、*P. aeruginosa* 12 株、*S. marcescens* 10 株を用い CAZ の抗菌力試験を日本化学療法学会標準法で実施し、MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ) ならびに Cefazolin (CEZ) と比較した。なお *P. aeruginosa* の場合には Cefotaxime (CTX) と

Cefpiramide (CPM) を追加した。

成績は Table 1~7 の通りで接種菌量はいずれも 100 倍希釈 (10^8 cells/ml) として検討を行なった。

分離菌のうち *E. coli* の MIC は大部分の株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、対照の 3 薬剤より抗菌力の強い結果が得られた。即ち CPZ では感受性の peak は MIC 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、CMZ, CEZ ではそれぞれ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。

K. pneumoniae の場合も *E. coli* とほぼ同様の感受性分布を示し、対照薬剤より MIC は低く、0.2 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

P. mirabilis は全株 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で CPZ より 4~8 倍抗菌力が強く、*Enterobacter*, *S. marcescens* に対しては少数株ではあるが、CPZ, CMZ, CEZ に比べて本剤は抗菌力が優れ、*S. marcescens* における MIC

Table 1 Activity of CAZ and cepheims against clinically isolated *E. coli* (25 strains)

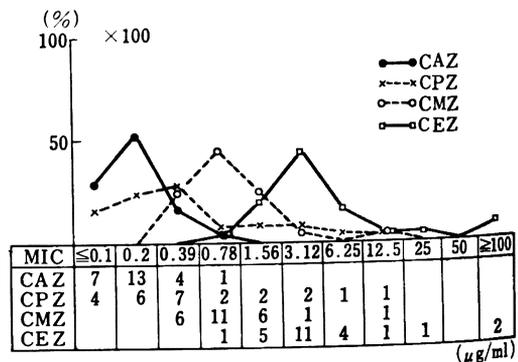


Fig. 1 Chemical structure of CAZ

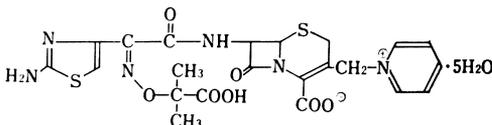


Table 2 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *K. pneumoniae* (20 strains)

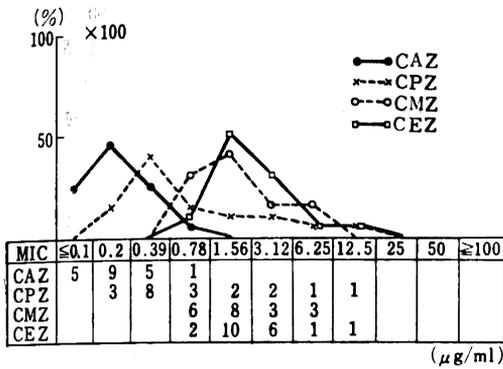


Table 3 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *P. mirabilis* (12 strains)

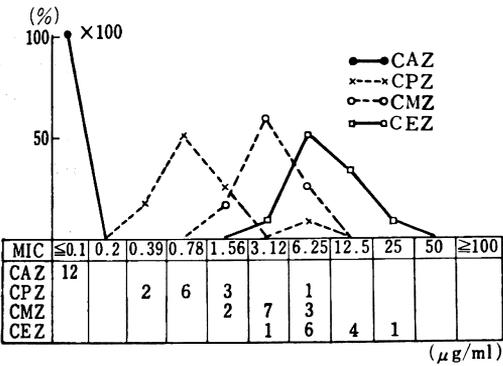
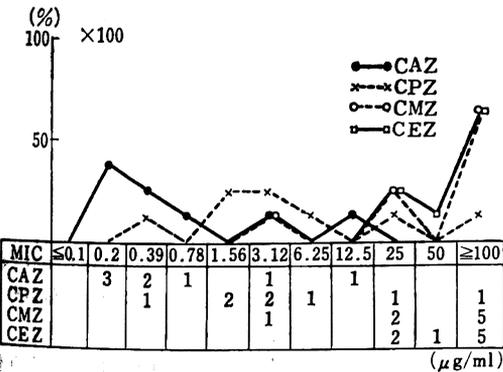


Table 4 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *Enterobacter* sp. (8 strains)



の分布は 0.39~3.12 μg/ml であった。

P. aeruginosa における本剤の MIC は 0.78~12.5 μg/ml に分布し、1.56~3.12 μg/ml に感受性の peak

Table 5 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *S. marcescens* (10 strains)

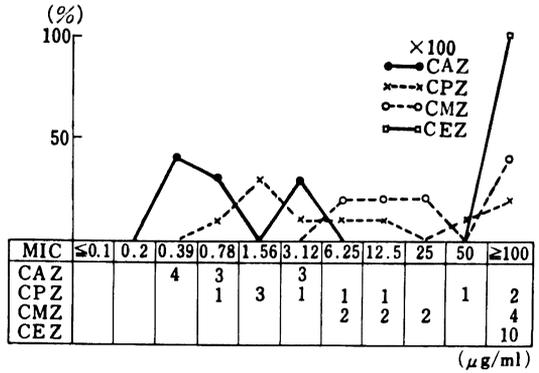


Table 6 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *P. aeruginosa* (12 strains)

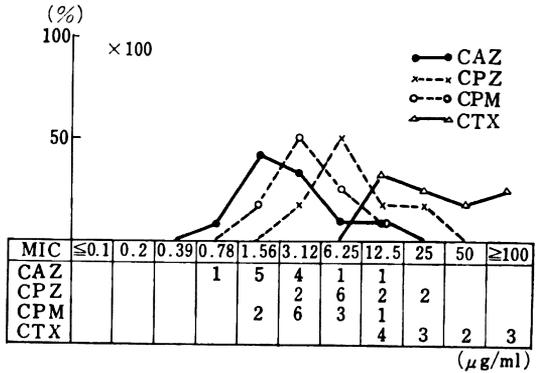
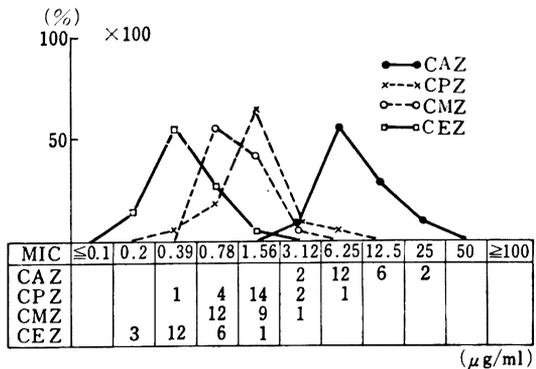


Table 7 Activity of CAZ and cepheids against clinically isolated *S. aureus* (22 strains)



があり、他剤との比較では CPM に類似性が認められるが、CPZ、CTX に比べると 2~3 管 MIC の低い成績が得られている。

一方、グラム陽性球菌である *S. aureus* では 6.25 μg/

ml に感受性の peak があり, CEZ, CMZ, CPZ より本剤の MIC が高い結果が得られた。

II. 経胎盤移行

CAZ の経胎盤移行を検討する目的で妊娠 39 週, 40 週の妊婦 2 例に分娩前, 本剤を 1.0 g 1 回静注し, 胎児娩出時に臍帯血, 羊水と母体血 (肘静脈血) を採取し, 濃度を測定した。以上の 2 例はいずれも正常分娩例である。

濃度の測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法で行ない, 培地は DST agar (oxid社) を使用し, 希釈にはリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

成績は Table 8 の通りで本剤静注後 1 時間 35 分, 3 時間 20 分後の臍帯血清中濃度は 30.2 $\mu\text{g/ml}$, 14.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 母体血清中濃度の 28.8%, 82.9% の経胎盤移行の割合であった。

なお, うち 1 例 (投与後 3 時間 20 分) で羊水中濃度を測定し得たが, 3.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度移行が認められた。

III. 臨床応用

CAZ を産婦人科領域における骨盤内感染症, 尿路感染症計 10 例に使用した。

1 日投与量は, 2.0 g 点滴静注群 6 例, 2.0 g 静注群 4 例で, 投与方法は 1 時間点滴と 3 時間の静注を実施した。

治療効果の判定は骨盤内感染症では, 発熱, 下腹痛, 子宮, 子宮付属器などの局所所見ならびに検出菌の消長と白血球数, CRP, 血沈などを参考とし, 以上の主要自覚所見 (除く細菌学的効果) が 3 日以内に著しく改善されその後治癒に至ったものを著効, また同様の所見が同時期に改善されその後同様に治癒に向かったものを有効とし, 投与 4 日以降で効果の認められないものを無効とした。また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) をもとに判定した。

以上の成績の一覧を示すと Table 9 の通りである。

1. 子宮内感染, 子宮付属器炎

産褥子宮内感染 4 例 (産褥熱 1 例を含む), 子宮付属器炎 4 例に 1 日 2.0 g, 5~6 日間投与し, 全例に有効の結

Table 8 Transferens of CAZ into umbilical cord serum and amniotic fluid after 1.0g i.v. injection ($\mu\text{g/ml}$)

No.	Pregnant period	Time after injection	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	40 weeks	1hr. 35min.	30.2	8.7 (28.8%)	N.T.
2	39	3hr. 20min.	14.6	12.0 (82.9%)	3.6

N.T.: not tested

Value in parenthesis means transference ratio.

果を得た。

症例 1 M.S., 37 歳, 産褥子宮内感染。

妊娠 5 か月失産後発熱 (38°C 台), 下腹部と子宮体部の圧痛を認め CRP (4+), 白血球数 15,900 で子宮内より *K. pneumoniae*, *Peptostreptococcus* と *S. epidermidis* を分離したが, 本剤 1 日 2.0 g (点滴, 分 2) の投与後 4 日目に解熱し, 自他覚所見も軽快に向かった。なお 6 日後の子宮内培養は陰性であった。

症例 2 M.S., 31 歳, 産褥子宮内感染。

微弱陣痛, 遅延分娩後翌日より 38°C 台の発熱, 下腹痛と悪露悪臭を認め本剤 1 日 2.0 g (点滴, 分 2) 投与により治療を行なった。投与前の子宮内培養で *E. coli* (CAZ MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$) と *Peptococcus* が分離されている。治療経過は 4 日目に解熱するほか, 悪露所見, 下腹痛, 子宮体部の圧痛も消失ないし軽快をみ, 本剤有効と判定した。なお, 5 日後の子宮内培養では *S. epidermidis* が少数分離されている。

症例 3 M.N., 25 歳, 産褥熱。

産後 8 日目に発熱 (38~39°C 台) し, 続いて下腹痛を訴え入院した。入院時に子宮体部に圧痛があり白血球数は 13,700, 悪露はやや臭気を帯び増量し, 子宮収縮はやや不良で子宮内より β -*streptococcus* を分離した。本剤 1 日 2.0 g (静注, 分 2) 5 日間投与を行ない, 3 日後解熱し, 上記の子宮内細菌は 3 日後に消失し培養陰性であった。

症例 5 K.K., 36 歳, 子宮内膜炎, 左子宮付属器炎。

妊娠 3 か月不全流産後発熱, 下腹痛を訴え, 子宮体部と左子宮付属器に圧痛抵抗があり入院した。本例では子宮内培養で *Peptococcus* と嫌気性グラム陽性桿菌が分離された。本剤 1 日 2.0 g (点滴, 分 2) 投与 3 日後に解熱, 局所所見にも著明な軽快, 改善がみられた。

そのほか症例 4 は妊娠 36 週早産後の産褥子宮内感染で, 子宮内より *E. coli*, *Peptococcus*, *S. epidermidis* を分離した症例である。本剤投与 3 日後より自他覚所見が軽快し治療後は子宮内細菌は消失し培養陰性であった。症例 6, 7, 8 は子宮付属器炎例で, 本剤 1 日 2.0 g (点滴ないし静注) を 5~6 日間投与し, いずれも有効であった。

2. 尿路感染症

尿路感染症の使用経験は 2 例である。即ち *E. coli* を起炎菌とする卵管膿瘍術後の膀胱炎 (症例 9) と腎盂腎炎 (症例 10) に 1 日 2.0 g, 5 日間点滴ないし静注し, 症状の速やかな消失とともに 3 日後尿中菌は陰性となり有効であった。

3. 臨床成績のまとめと副作用

以上 10 例に対する CAZ の臨床応用の成績は全例に

Table 9 Clinical effect of CAZ

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organism	CAZ therapy		Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect	CAZ disc MIC ($\mu\text{g/ml}$)
					Daily dose (g) Route	Duration (day)				
1	M. S.	37	Puerperal intrauterine infection (Post abortion at 5 month pregnancy)	<i>K. pneumoniae</i> (++) <i>Peptostreptococcus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	2.0 (d.i.)	6	Fever \searrow Lower abdominal pain \searrow Organism \rightarrow (-) after 6 days WBC 15,900 \rightarrow 8,400 CRP 4 (+) \rightarrow 1 (+)	+	-	+ (0.2)
2	M. S.	31	Puerperal intrauterine infection	<i>E. coli</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	2.0 (i.v.)	6	Fever \searrow Lower abdominal pain \searrow Organism \rightarrow <i>S. epidermidis</i> (a few) after 5 days WBC 19,400 \rightarrow 9,600 CRP 5 (+) \rightarrow 2 (+)	+	-	+ (0.2) +
3	M. N.	25	Puerperal fever	β -streptococcus	2.0 (i.v.)	5	Fever \searrow Lower abdominal pain \searrow Oppressive pain of uterus \searrow Organism \rightarrow (-) after 3 days WBC 13,700 \rightarrow 5,700 CRP 6 (++) \rightarrow 2 (++)	+	-	#
4	A. K.	19	Puerperal intrauterine infection	<i>E. coli</i> (+) <i>Peptococcus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	2.0 (d.i.)	5	Fever (above 38°C) \searrow , Lochia smell \searrow Organism \rightarrow (-) after 5 days WBC 11,600 \rightarrow 9,100 CRP 3 (+) \rightarrow 2 (++)	+	-	
5	K. K.	36	Endometritis Adnexitis (left)	<i>Peptococcus</i> (+) Anaerobic GPR (++) (in uterus)	2.0 (d.i.)	5	Fever \searrow , Lower abdominal pain \searrow Oppressive pain \searrow Organism in uterus \rightarrow (-) after 3 days WBC 13,500 \rightarrow 5,900 CRP 5 (++) \rightarrow 3 (++)	+	-	+
6	N. K.	26	Adnexitis (right) (Post abortion)	<i>St. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) (Douglas pouch)	2.0 (i.v.)	5	Febricula \searrow , Lower abdominal pain \searrow Oppressive pain and resistance of hens' egg-sized induration of right adnexia \searrow WBC 9,800 \rightarrow 6,200 CRP 4 (++) \rightarrow 1 (++)	+	-	
7	M. U.	28	Adnexitis (left) (Inflammatory adnexal tumor)	<i>St. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) (Douglas pouch)	2.0 (d.i.)	6	Fever \searrow , Lower abdominal pain \searrow Swelling and oppressive pain of goose egg-sized induration of left adnexia \searrow (with vaginal trichomoniasis)	+	-	
8	H. K.	20	Adnexitis (left)		2.0 (i.v.)	5	Febricula \searrow , Lower abdominal pain \searrow Oppressive pain and resistance of adnexia \searrow WBC 10,200 \rightarrow 8,100 CRP 4 (++) \rightarrow 1 (++)	+	-	
9	H. G.	26	Cystitis	<i>E. coli</i> ($10^7/\text{ml}$)	2.0 (d.i.)	5	Symptoms (+) \rightarrow (-) Organism \rightarrow (-) after 3 days Urine sediment \searrow (Post-operation of ovarian tumor)	+	-	+ 0.2
10	N. M.	27	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> ($>10^7/\text{ml}$)	2.0 (i.v.)	5	Fever \searrow , Lumbago \searrow Organism \rightarrow (-) after 3 days Sediment in urine \searrow	+	-	

効果が認められ、細菌学的効果も性器、尿路感染症を併せて6例に菌消失を認め、治療後菌交代したものが1例認められている。

本剤投与による副作用は特記すべきものを認めていない。さらに投与前後の肝機能(GOT, GPT, Al-P)、腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討した例については特に異常所見を認めなかった。

IV. 考 按

近年いわゆる第3世代のセフェム系抗生剤の開発が著しいが、ここに報告するCeftazidime (CAZ, SN 401)は抗菌スペクトル、抗菌力、 β -lactamaseに対する安定性などの点で一段と特徴を有する注射用の新セファロスポリン剤である^{1,2,6,4)}。

われわれが産婦人科領域の臨床分離株について行なった抗菌力試験からみると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*に対する本剤のMICは0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが大部分であり、CPZ, CMZよりも抗菌作用が強く、CEZに比べて16~64倍という優れた抗菌力を示し、さらに*S. marcescens*, *Enterobacter*に対する感受性効果も大であり、*P. aeruginosa*に対しても抗菌力が強く、CPZ, CTXに比べてMICが低くなっておりCPMが本剤に類似した成績を示した。

われわれの今回の実験ではブドウ糖非発酵菌に対する試験を実施できなかったが、本菌に対する強い抗菌作用が指摘されているほか嫌気性菌に対する感受性効果も唱えられているが、第30回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムでは本剤の各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力が他剤に比べ一般に平均している点が指摘された⁷⁾。ただ*S. aureus*に対してはMICのpeakが6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあるように、CEZ, CPZ, CMZより抗菌力がより一段と劣る結果が得られている⁸⁾。

CAZの血中濃度であるが、1.0 g 静注の場合15分値約90 $\mu\text{g/ml}$, 30分値約75 $\mu\text{g/ml}$, 1時間値約50 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており⁷⁾、また投与量に比例した高い血中濃度が得られており^{5,6)}、半減期も90~100分とされる。尿中排泄も良好であり^{5,6,7)}、6時間までの回収率は約85%で、また女性性器内や骨盤死腔内へ早い時間での移行が認められているが⁷⁾、経胎盤移行をわれわれの成績でみると1.0 g 静注時臍帯血中へは28.8% (1時間35分), 82.9% (3時間20分)の移行率を示し、羊水中へも1例であるが3.6 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。ただ今回は少数例の検討成績であり、この結果から他のセフェム剤との母児間移行の比較を試みることは早計で今後の検討に待たたい。

次にCAZの臨床成績を性器感染症、尿路感染症の10例について検討した。即ち産褥子宮内感染4例(産褥熱1

例を含む)、子宮付属器炎4例、膀胱炎、腎盂腎炎各1例に本剤1日2.0 gの点滴ないし静注を行ない、全例に臨床効果が認められ、有効であった。このうち流産後を含む産褥子宮内感染4例は本剤5~6日の投与ですべて有効であった。細菌学的効果も性器、尿路感染症を併せて6例に菌消失が認められ、消失菌は*E. coli*, *K. pneumoniae*, β -streptococcusや嫌気性菌であった。嫌気性菌では*Bacteroides*に対する臨床効果を経験していないが、嫌気性球菌(*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*)に対する効果は裏付けられた。

本剤のシンポジウムにおける産婦人科疾患の有効率は86.9% (53/61)と報告されているが⁷⁾、嫌気性菌の分離頻度が高いなど、起炎菌に色々のパターンを示す性器感染症に対しては抗グラム陰性桿菌を主とする広域抗生剤といえる本剤の使用意義は尿路感染症に対すると同様、充分認められるところである。

副作用については注射後の異常を含めて、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) WISE, R.: J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Comparison of *in vitro* activity of GR 20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other betalactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 884~889, 1980
- 2) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR-20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 807~812, 1980
- 3) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 876~883, 1980
- 4) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the β -lactamase stability and the *in vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 8: 323~331, 1981
- 5) ACRED, P.; S. M. HARDING & D. M. RYAN: The *in vivo* properties of GR 20263 (ceftazidime)—A highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Future Trends in Chemotherapy 4: 51~61, 1981
- 6) LÜTHY, R.; J. BLASER, A. BONETTI, H. SIMMEN, R. WISE & W. SIEGENTHALER: Comparative multiple-dose pharmacokinetics of ceftaxime, moxalactam and ceftazidime. Antimicrob.

- Agents Chemother. 20 : 567~575, 1981
- 7) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, SN 401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 8) 松田静治, 古谷 博, 丹野幹彦, 柏倉 高: Ce-

foperazone の産婦人科領域における基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6) : 779~788, 1980

EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA, MICHIO KURABAYASHI
and MICHIO NOJIMA

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

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephalosporin antibiotic, was evaluated in the treatment of obstetrical and gynecological infections as well as in laboratory tests such as bactericidal activity tests against clinical isolates.

MICs of CAZ for the *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were mostly 0.1~0.2 µg/ml or below, and against *Enterobacter* and *S. marcescens*, CAZ was highly active.

Further, high activity against *P. aeruginosa* was noteworthy. Furthermore, relatively smooth and rapid transfer of CAZ from mother to the fetus was demonstrated.

In the clinical use, CAZ was administered at a daily dose of 2.0 g (either i.v. bolus or by drip infusion) to a total of 10 patients, with genital organ infections (puerperal intrauterine infections, adnexitis) and urinary tract infections (cystitis, pyelonephritis), and favourable response was obtained in all the cases.

No notable side effect was observed.