

## Ceftazidime の婦人科領域における基礎的・臨床的検討

中村 英世・岩田 嘉行・林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

新抗生物質である Ceftazidime (CAZ, SN 401) の婦人科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

静脈血清と子宮動脈血清濃度はほぼ同値であり, 経時的にみても変わらなかった。各組織を比べると, 子宮頸部が最も高く, 次いで卵管の順となった。

臨床的には 17 例の婦人科領域感染症に本剤を使用し, 有効率は 100% であった。

細菌学的には *E. coli* 7 株, *S. epidermidis*, *Micrococcus* 各 1 株を検出し, 8 株が消失, 1 株は菌交代現象を起こした。

副作用は発疹(四肢, 胸部)を 1 例経験した。また他の 1 例に GOT と GPT の一時的な上昇を認められた。

嫌気性菌感染症や難治性感染症に対して, 従来より使用されている抗生剤ではその臨床効果において必ずしも充分とはいえず, さらに優れた抗菌力を有する新抗生物質の登場が待たれるところである。

また, 特定組織の炎症に対する抗生物質の適切な選択, 投与方法の決定には, その組織内の抗生物質濃度および経時変化を検討することが是非とも必要となろう。

今回, 英国グラクソ社で開発された Ceftazidime (CAZ, SN 401) を使用する機会を得て, 婦人科領域における本剤の基礎的, 臨床的検討を行ない, いささかの知見を得たので報告する。

## I. 組織内濃度

## 1. 方法

子宮筋腫の診断名にて単純子宮全摘術を予定の 4 症例に, CAZ 1g (20% 糖 20 ml に溶解) を静注した。注射後, 両子宮動脈結紮までの時間を組織採取時間とした。

両子宮動脈結紮と同時に肘静脈および子宮動脈より採血し, 採取血液は直ちに遠沈して血清を分離した。組織の採取部位は, 子宮頸部, 子宮内膜, 体部筋層, 卵管膨大部, 卵巣の 5 か所とし, 血清と共に濃度測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結した。

濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により行なった。検量線は, 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成した。子宮組織は, 組織重量の 3 倍量の上記緩衝液を加え, 冷却下にてポリトロンホモジナイザーを用いてホモジナイズした後, 遠心分離して得た上澄を測定に供した。

## 2. 成績

各症例の濃度測定値を Table 1, Fig. 1 に示した。1 時間後の肘静脈血清濃度と子宮動脈血清濃度は 42.6  $\mu\text{g/ml}$ , 42.1  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ同値であり, これは時間が経過しても同様であった。

組織内濃度は経時的に漸減し, 各組織を比較してみると, 子宮頸部が最も高く, 血清濃度とはほぼ同値であった。子宮頸部については卵管の順となった。

## III. 死腔液濃度

## 1. 方法

子宮頸癌根治手術を行なった 3 症例に, 手術直後に CAZ を 2g 静注し, 尾骨ドレーンよりの排液を経時的に採取し, 死腔液濃度を測定した。測定方法は前述の薄層ディスク法によった。

## 2. 成績

死腔液濃度測定値を Table 2, Fig. 2 に示した。

最高濃度は症例 1 が 2 時間で, 症例 2, 3 が 4 時間で得られ, その濃度は各々 40.4, 35.9, 33.1  $\mu\text{g/ml}$  であ

Table 1 Concentration of CAZ in serum and tissue after 1g intravenous injection

Case No.	1	2	3	4
Hour after administration	1.0	1.5	2.0	3.5
Venous serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	42.6	31.0	18.4	13.5
Arterial serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	42.1	38.0	18.9	14.9
Cervix ( $\mu\text{g/g}$ )	50.8	33.7	16.9	15.9
Endometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	26.5	25.8	12.7	7.8
Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	32.3	30.1	10.1	9.7
Fallopian tube ( $\mu\text{g/g}$ )	45.2	26.4	18.4	12.0
Ovarium ( $\mu\text{g/g}$ )	30.2	25.3	12.3	12.8

Fig. 1 Tissue concentration of CAZ after 1 g intravenous injection

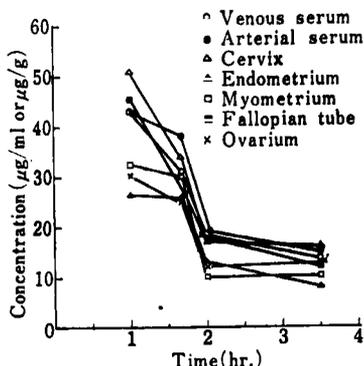
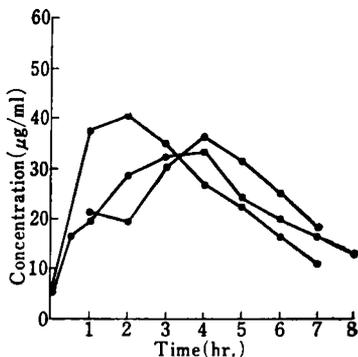


Table 2 Concentration of CAZ in retroperitoneal exudates after 2 g intravenous injection

Case No.	Hour									
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8
1	5.11		37.3	40.4	34.7	26.6	22.5	16.5	11.2	
2			20.9	19.2	30.5	35.9	31.2	24.8	18.1	
3	5.01	16.5	19.3	28.3	32.3	33.1	23.6	19.6	16.6	12.8

(µg/ml)

Fig. 2 Retroperitoneal exudates concentration of CAZ after 2 g intravenous injection



った。最高濃度と比較すると、7時間後でも 1/2 から 1/4 の濃度を保っていた。

III. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象は川崎市立川崎病院産婦人科病棟に入院中の患者 17名で、年齢は 18 歳から 41 歳にわたっている。

対象疾患は、急性付属器炎 12 例、骨盤腹膜炎 2 例、急性子宮内膜炎 1 例、創部膿瘍 1 例、腔断端膿瘍 1 例の計 17 例である。基礎疾患としては急性子宮内膜炎の症例が子宮筋腫を有していた。その他ペニシリン系あるいはセファロスポリン系にアレルギーの既往を有するものはなかった。

投与方法は症例 1~5 および 15, 17 が静注で、症例 6~14 および 16 が点滴静注であった。1日投与量は 1 g, 1 例, 2 g, 12 例, 4 g, 4 例であり、投与日数は 2 日から 10 日で、総投与量は 4 g から 40 g にわたっている。なお静注は 20% 糖液 20 ml に本剤を溶解、3~5 分かけて静注した。点滴静注は 5% 糖液 500 ml に溶解し、約 60 分で点滴した。

2. 成績

臨床効果については判定基準を次のように定めて判定した。

著効：主要症状の 2 つ以上が 3 日以内にはほぼ改善したものの。

有効：主要症状の 1 つが 3 日以内にはほぼ改善したものの。あるいは主要症状の 2 つ以上が 5 日以内に改善したものの。

無効：著効、有効以外のもの。

CAZ 投与後の臨床効果について、この判定基準を用いて検討してみると、発疹のため投与を中止した 1 例(症例 5)を除いて、著効 6 例、有効 10 例と全例有効であった。

細菌学的効果についてみると、17 例中に菌を検出できたのは 9 例で、*E. coli* 7 株、*S. epidermidis* 1 株、*Micrococcus* 1 株で、*Micrococcus* が *Enterococcus* に菌交代現象を起こしたほかは 8 株ともに消失し、88.9% の除菌率となった。

副作用は 1 例で CAZ 投与 2 日目に軽度の発疹を四肢、胸部に認めた。本剤の投与を中止したところ発現後 2 日目に何ら加療することなく消失した (Table 3)。

また本剤投与前後に可能な限り、末梢血、肝機能、腎機能を検査した。

症例 11 において s-GOT が 10→55, s-GPT が 8→62 と高値を示したが、2 週間後の再検査では正常値を示した (Table 4, Table 5)。

IV. 考 按

新しく開発された Ceftazidime は Fig. 3 のような構造式を有しており、次のような特長を示すといわれている<sup>1,2)</sup>。

1. グラム陽性および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *Serratia*, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。
2.  $\beta$ -lactamase に極めて安定である。
3. 腎毒性を含めた安全性は CET と同等である。
4. 高い血中濃度が得られ、殆んど尿中に排泄される。

今回、上記のような特長を有するという CAZ の基礎的検討として、子宮および付属器濃度そして死腔液濃度

Table 3 Clinical evaluation of CAZ

No.	Age	Diagnosis	Route	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Organisms	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/1h)	Clinical effect	Side effect
1	27	Acute adnexitis	i. v.	1.0×2	6	12	<i>E. coli</i> ↓ (-)	4 (+) ↓ (-)	7,900 ↓ 6,600	78 ↓ 52	+	-
2	24	Acute adnexitis	i. v.	1.0×2	9	18	<i>E. coli</i> ↓ (-)	2 (+) ↓ (±)	11,800 ↓ 8,200	28 ↓ 10	+	-
3	31	Acute adnexitis	i. v.	1.0×2	10	20		5 (+) ↓ (-)	9,600 ↓ 7,800	30 ↓ 11	#	-
4	41	Acute adnexitis	i. v.	1.0×2	10	20	<i>E. coli</i> ↓ (-)	6 (+) ↓ (-)	11,200 ↓ 12,000	24 ↓ 12	+	-
5	28	Acute adnexitis	i. v.	1.0×2	2	4		(+)	7,100	14		Eruption
6	20	Acute adnexitis	d. i.	0.5×2	5	5	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	(+) ↓ (-)	8,600 ↓ 6,200	19 ↓ 12	+	-
7	32	Acute adnexitis	d. i.	1.0×2	5	10	<i>E. coli</i> ↓ (-)	6 (+) ↓ (+)	15,500 ↓ 5,100		#	-
8	18	Acute adnexitis	d. i.	1.0×2	7	14	<i>E. coli</i> ↓ (-)	6 (+) ↓ 5 (+)	10,600 ↓ 9,100	87 ↓ 75	+	-
9	20	Acute adnexitis	d. i.	1.0×2	8	16	<i>Micrococcus</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	(-) ↓ (-)	7,700 ↓ 5,100	16 ↓ 18	+	-
10	32	Acute adnexitis	d. i.	2.0×2	3	12		(-) ↓ (-)	13,100 ↓ 7,700	12 ↓ 45	+	-
11	22	Acute adnexitis	d. i.	2.0×2	9	36		3 (+) ↓ (-)	15,800 ↓ 7,300	28 ↓ 16	#	-
12	41	Acute adnexitis	d. i.	2.0×2	10	40		5 (+) ↓ (-)	20,700 ↓ 5,500	50 ↓ 14	+	-
13	27	Pelvic peritonitis	d. i.	1.0×2	9	18		8 (+) ↓ (±)	31,900 ↓ 7,000	78 ↓ 33	#	-
14	41	Pelvic peritonitis	d. i.	1.0×2	10	20		2 (+) ↓ (-)	22,800 ↓ 4,900	62 ↓ 30	+	-
15	39	Acute endometritis	i. v.	1.0×2	5	10	<i>E. coli</i> ↓ (-)	5 (+) ↓ 2 (+)	21,800 ↓ 5,600	31 ↓ 55	#	-
16	30	Wound abscess	d. i.	2.0×2	6	24		3 (+) ↓ (+)	13,400 ↓ 6,500	60	#	-
17	35	Cuff abscess	i. v.	1.0×2	6	12	<i>E. coli</i> ↓ (-)	2 (+) ↓ 4 (+)	9,800 ↓ 9,500	43 ↓ 42	+	-

Table 4 Laboratory findings before and after CAZ therapy (1)

Case No.	RBC ( $10^4/mm^3$ )	WBC ( $/mm^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ( $10^4/mm^3$ )	ESR (mm/1 hr.)
1	419→422	7,900→ 6,600	12.3→12.4	38.7→38.5	37.1→42.4	78→52
2	417→408	11,800→ 8,200	12.1→12.0	37.4→37.7	13.5→	28→10
3	395→411	9,600→ 7,800	12.3→12.7	40.2→40.3		30→11
4	471→431	11,200→12,000	14.7→13.7	45.3→42.2	34.3→36.7	24→28
5	421→	7,100→	12.6→	39.5→	14.5→	14→
6	394→387	8,600→ 6,200	12.7→12.5	38.2→37.0	36.0→48.4	19→12
7	340→339	15,500→ 5,100	11.9→11.1	34.6→34.8	20.6→39.1	
8	402→373	10,600→ 9,100	12.7→12.3	39.1→36.7	33.5→41.5	87→75
9	384→351	7,700→ 5,100	11.7→10.7	34.8→31.7	20.3→16.8	16→18
10	403→397	13,100→ 7,700	12.6→12.7	38.4→36.9	30.6→27.6	12→45
11	411→426	15,800→ 7,300	12.7→13.4	38.1→39.9	21.9→24.5	28→16
12	402→377	20,700→ 5,500	12.7→11.8	38.2→35.9	24.7→37.4	50→14
13	463→406	31,900→ 7,000	14.3→12.2	41.1→36.5	25.6→41.0	78→33
14	438→433	22,800→ 4,900	13.8→13.9	41.9→41.2	31.0→52.1	62→30
15	404→423	21,800→ 5,600	10.9→11.5	35.2→36.6	21.7→28.8	31→55
16	372→391	13,400→ 6,500	11.3→11.7	34.2→35.5	43.5→55.1	60→
17	399→379	9,800→ 9,500	10.8→10.4	33.8→32.1	19.9→27.6	43→42

Table 5 Laboratory findings before and after CAZ therapy (2)

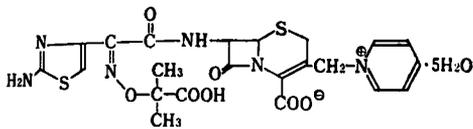
Case No.	s-GOT (IU/ml)	s-GPT (IU/ml)	Al-P (IU/ml)	Total bilirubin (mg/ml)	BUN (mg/ml)	s-Cr (mg/ml)
1	13→20	7→19	89→ 98	0.52→0.20	12.7→13.1	0.7→0.7
2	31→27	31→30	113→ 90	0.68→0.35	19.3→16.7	0.9→1.0
3	21→14	5→ 6	100→102	1.25→0.41	24.8→13.6	0.9→0.8
4	14→10	13→ 6	96→ 99	1.08→0.43	15.3→11.9	0.8→0.8
5	14→	5→	71→	0.69→	7.8→	0.8→
6	15→33	2→34	93→ 88	0.50→0.24	8.5→10.6	0.8→0.8
7	42→24	42→15	95→127	1.55→0.29	8.4→ 7.7	0.9→0.7
8	13→15	5→10	86→ 73	0.40→0.34	5.1→ 6.9	0.7→0.7
9	10→17	9→ 6	110→ 82	1.10→0.57	10.0→ 6.6	0.8→0.6
10	7→13	7→13	101→ 88	0.63→0.25	11.8→ 9.1	0.8→0.7
11	10→55	8→62	66→ 72	0.37→0.52	8.8→11.2	0.8→0.7
12	14→28	13→18	70→ 72	1.35→0.36	11.3→11.5	0.9→0.8
13	16→13	9→18	123→ 78	0.83→0.19	16.9→ 6.3	0.8→0.6
14	→15→	→11→	→ 94 →	→ 0.29 →	→ 11.4 →	→ 0.8 →
15	13→15	5→13	106→104	0.65→0.30	8.9→ 8.7	0.8→0.7
16	26→15	12→10	160→115	0.80→0.26	14.0→ 9.4	0.7→0.8
17	21→15	13→17	56→ 71	0.48→0.54	10.6→ 7.8	0.7→0.7

を測定した。いずれも症例数が少ないため断定はできないものの、いくつかの傾向は指摘できると思われる。

まず、静注後の血清中濃度と子宮動脈血清濃度を比較すると、4例ともほぼ同様の濃度を示した。これは経

時的に比べても同様で、本剤の子宮組織への移行が良好であると推察でき、子宮内感染症に対して効果が期待できるであろう。各組織部位の中では、子宮頸部に次いで卵管が高濃度であり、卵管炎、付属器炎にも選択が可能

Fig. 3 Chemical structure of CAZ



であると考えられる。

死腔液濃度についてみると、投与後 2~4 時間で最高値となり、投与 7 時間後でも最高濃度の 1/2 から 1/4 の濃度を保っていたことは、死腔液への排泄が長時間継続することを意味しており、子宮頸癌術後の感染予防に効果が期待できる。

臨床的には 17 例に本剤を使用し、その有効率は 100% であった。大部分の症例で症状が中等度であったことを考慮に入れても、この有効率は満足のゆくものである。

細菌学的にみて、検出された *E. coli* 7 株がすべて除

菌されており、本剤の *in vitro* の成績を裏付けるものである。

副作用は 1 例で四肢、胸部に発疹を認めたが加療することなく 2 日目には消失し、臨床検査での 1 例の GOT, GPT の上昇も 2 週後には正常値になっていたことからみて安全性に関しても従来の抗生剤とほぼ同等と考えられる。

以上のことから、CAZ は産婦人科領域感染症に対して使用を考慮されるべき抗生剤と思われる。

#### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPAR, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263; a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980
- 2) 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

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

HIDEYO NAKAMURA, YOSHIYUKI IWATA and SHIGERU HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynaecology, Kawasaki Municipal Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401), a novel parenteral cephalosporin antibiotic, was evaluated for its distribution in uterine tissues, penetration into retroperitoneal space exudate and therapeutical effects on some infections in obstetrics and gynaecology. The following results were obtained.

1. The levels of CAZ in the cubital vena were similar to those in the uterine artery and this remained in the course of examinations after an 1 g i. v. injection. As to uterine tissues, the levels of CAZ were the highest in the cervix, followed by those in fallopian tube after a 2 g i. v. injection.

2. Seventeen patients with obstetrical and gynaecological infections received CAZ either by i. v. injection or by drip infusion. The overall efficacy rate was 100%.

3. *E. coli* (7 strains), *S. epidermidis* (1) and *Micrococcus* (1) were isolated from these 17 patients. In 8 cases, the isolated organisms were eradicated after CAZ treatment, but in 1 case *Micrococcus* was replaced with *Enterococcus*.

4. Eruption on arms, legs and chest was noted in 1 case and transient increase in GOT and GPT in another.