

産婦人科領域における Ceftazidime の基礎的・臨床的検討

松尾 直裕・城下 豊磨・白川 光一

福岡大学医学部産婦人科学教室

(主任 白川光一教授)

新化学療去剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) を使用して、子宮摘出症例における組織内濃度の測定、ならびに産婦人科領域における感染症に対する治験を行なった。

子宮組織内濃度の測定は、12 例に行なったが、CAZ の 1g 点滴後 2 時間、2g 点滴後 3 時間の血中濃度は比較的高い値を示し、また、組織移行性も比較的良好であった。

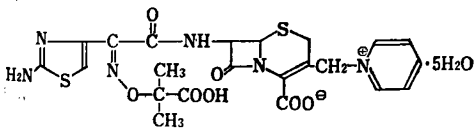
臨床治験は感染症 10 例に行なったが、その内訳は、敗血症(不全流産後) 1 例、付属器炎(両側および右側各 1 例) 2 例、骨盤腹膜炎 1 例、左バルトリン腺膿瘍 1 例、早期破水後の羊膜炎 1 例、および尿路感染症 4 例(腎盂腎炎 1 例、膀胱炎 3 例)であり、使用法は CAZ の 2~4g を 1~2 回分注、3~6 日間にわたり、点滴静注により投与した。

有効例は 10 例中 6 例で、そのうち 3 例は著効例であった。細菌学的には菌検出は 10 例中 3 例で、菌検出率は 30% であったが、これらの検出菌については、可能な限りの disc 法による薬剤感受性を検討した。

副作用は 10 例中 1 例において、口内炎および陸カンジダの発生をみたが、この例は CAZ 投与前に、他の抗生物質の投与をも受けていた例であった。その他の副作用、すなわち悪心、嘔吐、食欲不振、下痢などの胃腸障害は認められなかった。また、血液一般、肝腎機能に及ぼす影響についても検討を加えたが、CAZ に起因する副作用的变化は認められなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国 Glaxo 社で開発されたアミノチアゾール基をもつ非経口 cephalosporin で、Fig. 1 に示す化学構造を有している。その特徴としては、

Fig. 1 Structural formula of CAZ



1. グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *Serratia*、緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を有する。
2. 各種細菌産生の β -lactamase に対して極めて安定である。
3. *in vitro* の抗菌力を反映した感染防禦効果を示す。
4. 動物実験において、腎毒性を含めた安全性は、Cephalothin (CET) とほぼ同等である。
5. ヒトに静脈内投与した場合、高い血中濃度を得られ、未変化体のまま、ほとんどが尿中に排泄される。

と発表されており¹⁾、したがって起炎菌不明の感染症や混合感染症に治療効果が期待されている。

今回われわれは、新日本実業株式会社、日本グラクソ株式会社より CAZ の貸与を受け、本剤の体内組織濃度の測定、ならびに産婦人科領域における感染症の治験を行なう機会を得たので、若干の検討を加えて報告する。

I. 組織内濃度測定

1. 症例および検査方法

検査対象は昭和 56 年 10 月から 57 年 1 月までの約 4 か月間に、福岡大学病院産婦人科入院患者のうち、子宮筋腫による子宮単純全摘出術を受けた患者 12 例について行なった。方法としては、CAZ の投与は術前に 1g を 5% ブドウ糖液 250ml で溶解し、1 時間の点滴静注を行なった症例が 9 例、2g を 5% ブドウ糖液 500ml で溶解し、2 時間の点滴静注を行なった症例が 3 例である。1g 投与の場合、点滴静注終了後 2 時間、また、2g 投与の場合、点滴静注終了後 3 時間で、血中および組織内濃度を測定した。採血は子宮動脈および肘静脈より行ない、組織は摘出子宮標本より子宮内膜、子宮筋層、子宮頸管、漿膜より採取した。CAZ の濃度は、*P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌として、薄層ディスク法にて行い、血中濃度の測定においては、原液のまま

か、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈した。組織内濃度の測定にあたっては、臓器 1g を細切し、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を臓器重量の 4 倍量加え、氷冷下でホモジナイズ後、15 分間遠沈し、上清を試料液とした。標準溶液には、血清及び臓器とも 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

2. 測定成績

CAZ 投与後の血中および子宮各部位での濃度測定の成績は、Table 1 に示した。1g 点滴の場合平均血中濃度は、静脈血で 16.9 $\mu\text{g/ml}$ 、動脈血で 16.7 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ等しい値を示している。各症例の血中濃度には、ばらつきが認められるが、動静脈血ともに血中濃度が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは、症例 3 および 6 の 2 例であった。平均組織内濃度は、内膜 7.1、筋層 7.9、漿膜 8.3、頸管 8.4 (各 $\mu\text{g/g}$) と組織間に大差は認められず、平均濃度はすべて 6.25 $\mu\text{g/g}$ 以上を示した。各組織濃度がすべて 6.25 $\mu\text{g/g}$ 以下のものは、症例 3, 5, 6 の 3 例のみであった。

Table 1 Tissue concentration of CAZ in uterus after intravenous injection

1.0g d.i./1hr. (2hrs after administration) ($\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/g}$)

No.	Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Serosa	Cervix
1	13.1	13.9	5.7	6.3	—	5.0
2	25.2	22.9	—	—	—	—
3	6.7	6.6	3.3	2.8	—	3.4
4	18.6	30.3	14.5	15.9	—	14.9
5	8.3	16.8	3.3	4.7	—	5.6
6	11.0	9.5	4.2	3.7	2.9	5.3
7	17.4	12.2	13.3	14.9	17.1	19.5
8	23.2	11.4	6.6	8.5	6.6	8.1
9	28.7	27.1	6.0	6.1	6.5	5.6
Mean	16.9	16.7	7.1	7.9	8.3	8.4

2.0g d.i./2hrs (3hrs after administration)

No.	Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Serosa	Cervix
1	23.7	26.7	9.8	11.3	—	13.8
2	5.2	6.0	2.8	2.2	3.7	4.0
3	11.5	8.4	5.1	3.8	4.6	5.1
Mean	13.5	13.7	5.9	5.8	4.2	4.6

次に 2g 点滴の場合、平均血中濃度は静脈血 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、動脈血 13.7 $\mu\text{g/ml}$ と差は認められず、点滴終了後 3 時間でも、平均血中濃度は、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。また、平均組織内濃度は内膜 5.9、筋層 5.8、漿膜 4.2、頸管 4.6 (各 $\mu\text{g/g}$) と大差は認められず、いずれも 6.25 $\mu\text{g/g}$ 以下、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上であった。

以上 12 例の成績では、1g 投与後 2 時間、あるいは

2g 投与後 3 時間の血中濃度は比較的高い値を示し、また組織移行性も比較的良好であり、組織間には著明な濃度差は認められなかった。

II. CAZ の産婦人科感染症に対する治療検討

1. 症例および投与方法

投与対象は昭和 56 年 9 月から昭和 57 年 1 月までの約 5 か月間に福岡大学病院産婦人科入院患者のうち、感染症を発症した 10 例である。投与方法は原則として、5%ブドウ糖液 500ml に CAZ を溶解して点滴静注を行なったが、投与量は 1 日 2~4g であり、これを 1 日 1~2 回に分注し、3~6 日間投与した。

2. 効果判定

効果判定は、CAZ 投与による自他覚症状および発熱、末梢血中の白血球数、CRP、血沈、尿中白血球数、ドネなどの炎症所見の推移改善を参考とし、次の基準によった。

著効：主要自他覚症状が、3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自他覚症状が、3 日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。

無効：主要自他覚症状が、3 日以上経過しても改善されない場合。

不明：効果判定結果が不明瞭の場合。

なお、菌同定は菌数 $10^5/\text{ml}$ 以下は negative とした。

3. 使用成績

CAZ を投与した感染症 10 症例に関する詳細、すなわち投与方法、投与量、起炎菌、臨床効果判定、副作用などは Table 2 に示した。

感染症の内訳は敗血症 (不全流産後) 1 例、付属器炎 (両側および右側各 1 例) 2 例、骨盤腹膜炎 1 例、左バルトリン腺膿瘍 1 例、早期破水後の羊膜炎 1 例、および尿路感染症 (腎盂腎炎 1 例、膀胱炎 3 例) 4 例の計 10 症例である。

起炎菌は 10 例中 8 例のみ検出され、*E. coli*、 β -*Streptococcus* 各 1 例および *P. niger* と *B. asaccharolyticus* の混合感染 1 例で、なおそのほか膀胱炎 1 例で *Candida* が検出された。

臨床効果判定では著効 3 例、有効 3 例、不明 4 例で有効率は 60% であった。不明例は、不全流産後の感染による敗血症 1 例、子宮頸癌 (stage IV) 末期の尿路感染症 2 例および腹膜炎疑粘液腫術後の骨盤腹膜炎の 1 例でいずれも重篤な基礎疾患を有することや併用薬剤があったなどの理由で CAZ の効果が明瞭でなかった。

細菌学的には今回の 10 例における起炎菌検索では negative が 7 例 (7/10) と多く、他の抗生物質 Ce-

Table 2 Summary of therapeutic results with CAZ

Case No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Bacteriology (Organisms)	Sensitivity	Method	Dosage (g×N×day)	Clinical effect	Side effect	Note
1	F. T.	33	48	Sepsis	(-)	/	d.i.	1 × 2 × 3	Unknown	Stomatitis Vaginal candidiasis	Prog. 8 weeks incomplete abortion
2	N. M.	66	29	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	SBPC (#), CEZ (#) AMK (#), ABPC (#) CEX (#), GM (#)	d.i.	1 × 2 × 4	Unknown	None	Carc. coli IVb (Terminal stage)
3	M. M.	18	42.5	bil. Salpingo- oophoritis	(-)	/	d.i.	1 × 2 × 4	Good	None	
4	I. S.	47	50	Cystitis	(-)	/	d.i.	2 × 1 × 6	Excellent	None	lt. Tuber Endometriosis
5	M. M.	48	43.5	Cystitis	<i>Candida</i>	/	d.i.	2 × 1 × 6	Good	None	Carc. corporis (II std)
6	S. O.	75	42	Cystitis	(-)	/	d.i.	2 × 1 × 6	Unknown	None	Carc. colli IVa
7	R. M.	25	65	Amniosis	<i>β-Streptococcus</i> (B-group)	EM (#), PCG (#) CEX (#), LCM (#)	d.i.	2 × 2 × 3	Good	None	Prog. 40 weeks PROM
8	K. H.	70	59.4	Pelvioperitonitis	(-)	/	d.i.	1 × 2 × 6	Unknown	None	<i>Pseudomyxoma</i> <i>peritoneaei</i>
9	S. N.	34	47	rt. Salpingo- oophoritis	(-)	/	d.i.	2 × 2 × 5	Excellent	None	
10	K. S.	34	50.2	lt. Bartholin's abscess	<i>P. niger</i> <i>B. asaccharolyticus</i>	LCM (#), PCG (#), ABPC (#), CFX (#) LCM (#), PCG (#), ABPC (#), CFX (#)	d.i.	2 × 1 × 6	Excellent	None	

Table 3 Laboratory findings before and after CAZ administration

No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	378	12.4	8,500	12	9	4.8	8	0.6
	A	334	10.7	5,700	55	56	4.1	9	0.4
2	B	375	12.3	7,400	91	26	45.7	27	1.0
	A								
3	B	404	12.5	9,800	9	7	5.1	8	0.8
	A	387	11.8	6,900	11	8	4.6	8	0.9
4	B	418	10.9	6,000	12	9	4.8	12	0.6
	A	436	10.9	5,700	13	11	6.2	11	0.6
5	B	412	10.0	7,800	11	8	5.8	15	0.7
	A	442	11.4	4,700	13	9	4.7	15	0.4
6	B	387	12.3	7,300	13	4	8.8	31	1.2
	A	365	11.5	7,700	15	8	7.9	26	1.1
7	B	437	13.4	12,400	21	26	10.8	9	0.6
	A	407	12.6	21,800	11	9	11.1	11	1.1
8	B	299	7.8	6,900	11	5	6.3	9	0.6
	A	302	7.5	11,800	12	5	8.2	11	0.5
9	B	394	12.6	13,000	22	15	5.6	13	0.6
	A	365	11.5	7,600	16	9	4.6	11	0.5
10	B	421	13.9	19,800	11	4	6.9	8	0.4
	A	409	13.0	12,800	11	6	6.7	15	0.5

phalosporin 系, penicillin 系などとの比較を下すところまでは至らないものの, 臨床的には有効性が高いと考えられる。さらに投与方法は3例の著効例により示されるように, 1回1g投与に比べて, 1回2g投与の方が, より効果が高い結果が得られた。

4. 副作用

Table 3 は CAZ 投与による血液一般, 肝および腎機能に及ぼす影響を示したものであるが血液一般, 肝機能および腎機能に著変は認められなかった。

なお, 症例1において GOT, GPT の上昇がみられたが, この症例では以前より肝機能にやや異常があり, また CAZ 投与前に Cefoxitin (CFX), Amikacin (AMK), Lincomycin (LCM) などの投与を行なっているため, 本剤との因果関係は明確でない。

また, 症例7では, 白血球数の増多がみられたが, 原因としては帝王切開分娩に起因すると考えうる。

症例1では投与3日ないし5日目に軽度の口内炎, 膣カンジダの発生がみられたが, 前述のようにこの症例は, CAZ 投与前に他抗生剤を投与しており, CAZ と

の関連は不明であり, 膣腔投与などにより発現後2~3日で消失した。

その他の消化器症状 (悪心, 嘔吐, 食思不振, 下痢等), 発疹等は全例に認められなかった。

III. 考 察

近年新しい抗生物質の開発はめざましく, cephalosporin 系の抗生物質も第1世代, 第2世代, 第3世代と次々に進歩している²⁾。

CAZ は広範囲なスペクトラムをもち, グラム陽性菌に対する抗菌力はやや弱い³⁾, グラム陰性菌には極めて強い抗菌力を示し, *Pseudomonas* に対しても優れた抗菌活性を示している。すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力は, 他の cephalosporin 剤より弱い^{3,4)}, グラム陰性菌, ことに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対しては, 他の cephalosporin 剤より明らかに優れた抗菌活性を示し^{5,6)}, グラム陰性菌の産生する各種の β -lactamase に極めて安定で

あり、産婦人科領域で、その耐性が特に問題とされている *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter* などに有効であり、注目されている。

今回われわれの試験は、対象例が 10 例と少なかったが、10 例中 6 例に有効であった。不明としたのが 4 例あるが、基礎疾患が重篤であったり併用薬剤があったため CAZ の効果が明瞭でなかったためである。

一方、全身状態良好で、かつ比較的臨床症状の軽い患者においては、著効または有効なる結果が全例で得られた。

なお、不明とされた不全流産後の敗血症の例は CAZ 投与開始直前まで CFX, LCM, AMK など投与するも、十分な臨床症状の改善のみられなかった症例である。しかし CAZ 投与により解熱、白血球数減少、CRP の改善、endotoxin 陰性化など臨床症状の改善が認められたことは、注目に値すると思われる。以上の点から、CAZ は、従来の Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefmetazole (CMZ), Cefuroxime (CXM) とほぼ同等、あるいはそれを上回る抗菌力を有する新抗生物質であるといえる。

副作用としては悪心、嘔吐、下痢、食思不振などの胃腸障害は、1 例も認められなかった。また、血液一般、肝および腎機能に対する生化学的検査上でも、投与による障害を示した症例はなく、CAZ は従来の cephalosporin 系抗生物質と同様、血液一般、肝・腎機能に及ぼす影響は少ないと考えられる。

以上今回の試験成績から、CAZ は今後産婦人科領域において、充分活用されるべき、有効な cephalosporin

系の新抗生物質であると思われる。

文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. SN401 (Ceftazidime) 東京, 1982
- 2) 松本慶蔵, 宍戸春美, 野口行雄, 鈴木 寛: 感染症と化学療法. 内科, 45: 88~96, 1980
- 3) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother., 17: 807~812, 1980
- 4) 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
- 5) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CALLAGHAN: *In vitro* properties of GR 20263 a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC, 1: 269~271, 1980
- 6) HAMILTON-MILLER, J. M. T. & W. BRUMFITT: Activity of ceftazidime (GR 20263) against nosocomially important pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 1067~1069, 1981
- 7) 金尾昌明, 浅井政房, 岡田弘二: 産婦人科領域における Ampicillin-Dicloxacillin 合剤の臨床的検討. 産科と婦人科 44: 1325~1329, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NAOHIRO MATSUO, TOYOMARO SHIROSHITA and KOHICHI SHIRAKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology Fukuoka University, School of Medicine
(Head : Prof. KOHICHI SIRAKAWA)

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephalosporin antibiotic, was studied for the concentrations in uterine tissues, and for clinical efficacy in the treatment of infections in the obstetrics and gynecology. The results were as follows :

1. The levels of CAZ in uterine tissues were determined in 12 cases. After intravenous drip infusion of 1 g or 2 g, CAZ achieved comparatively high levels in arterial and venous blood. Also, penetration of CAZ into the uterine tissues was satisfactory.

2. CAZ was clinically evaluated in 10 patients with infections in the obstetrics and gynecology. The studied patients were with the following infections : Sepsis (1), adnexitis (2), pelvioperitonitis (1) Bartholin's abscess (1), amnionitis (1), and urinary tract infections (4).

CAZ was administered by drip infusion at a daily dose of 2~4 g in 1 or 2 divided doses for 3-6 days. In 6 out of these 10 patients, Satisfactory results were obtained.

As to side effects, stomatitis and vaginal candidiasis were noted in 1 patient, but no disorder in digestive organs was observed in any case. Biochemical tests were performed on blood and liver and kidney functions, before, during and after the treatment, in which no noticeable change attributable to CAZ was observed.