

産婦人科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的臨床的検討

松田 静治・柏倉 高・国保健太郎・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

要 旨

新しい注射用セフェム剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について臨床分離菌に対する抗菌力試験、母児間移行と婦人性器内移行を検討するほか産婦人科領域での臨床応用を行った。

本剤の抗菌作用を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌で検討し、特に *E. coli*, *P. mirabilis* では大部分の菌株の MIC が $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

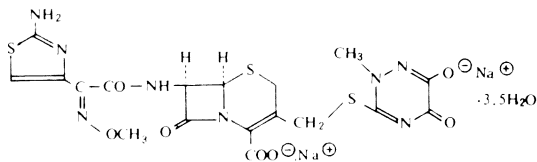
本剤投与後4時間迄の経胎盤移行率は20~40%で、羊水中にもかなりの移行がみられるほか婦人性器内(子宮、卵管、卵巣)への移行も良好であった。

臨床応用として骨盤内感染症、尿路感染症、計7例に1H1.0~2.0gを静注ないし点滴静注し、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ていない。

はじめに

近年セフェム系抗生剤の開発には目覚ましいものがあり、第三世代の薬剤を中心に多数の新薬が登場しているが ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、ロシュ社で開発された新しい注射用 cephalosporin 抗生剤である。

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し *in vitro* における効果より *in vivo* の効果がよいことが指摘されている。また本剤の吸収性は極めて良好で、静注、点滴静注で高い血中濃度が得られ、セフェム系の中でも半減期が7~8時間と最も長いとされる。

今回、われわれはCTRX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、性器内移行などの基礎的検討を行うほか、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行ったので、以下その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力試験

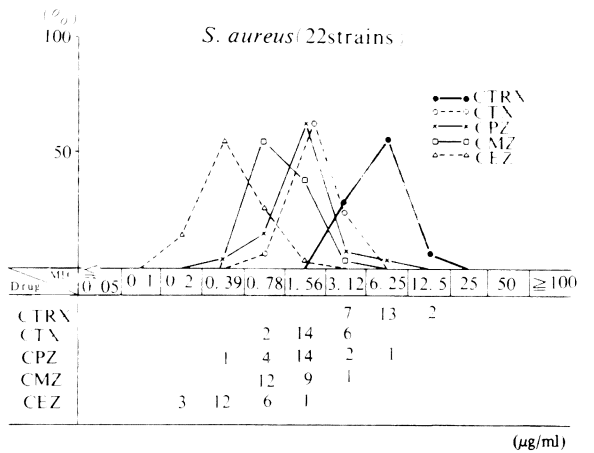
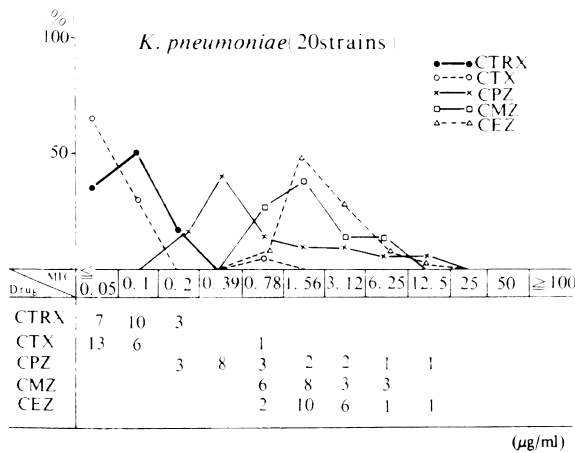
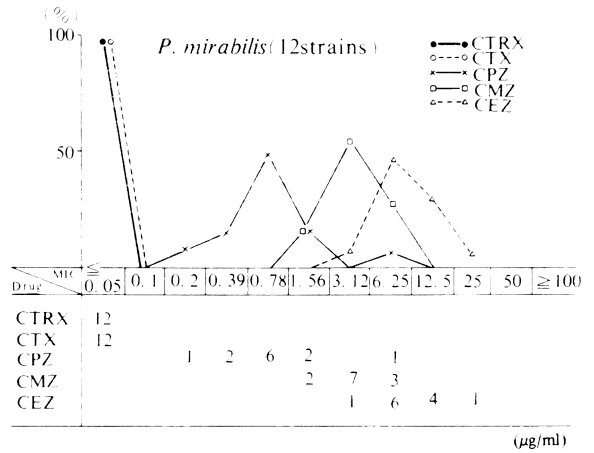
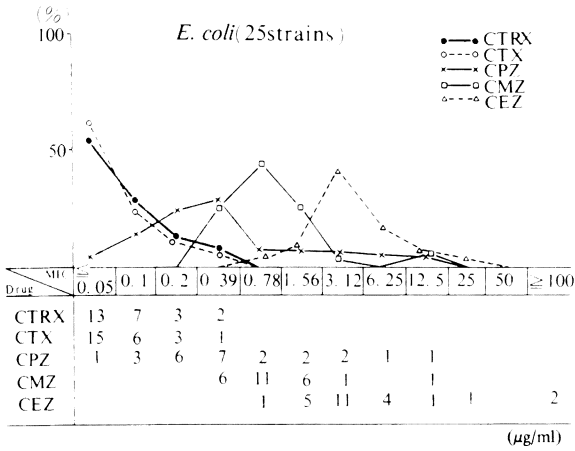
性器感染症、乳腺腫瘍由来の *S. aureus* 22株と、性器感染症、尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち *E. coli* 25株、*K. pneumoniae* 20株、*P. mirabilis* 12株、*Enterobacter* 8株、*S. marcescens* 10株、*P. aeruginosa* 12株を用い本剤の抗菌力試験を、日本化学療法学会標準法で実施し、MICをcefoperazone (CPZ)、cefmetazole (CMZ)、cefazolin (CEZ)、cefotaxime (CTX) と比較した。

成績はFig. 1, Table 1のとおりで接種菌量は100倍希釈 (10^6 cells/ml) で示した。

分離菌のうちグラム陰性桿菌では *E. coli* のMICは過半数の株が $0.5\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*K. pneumoniae* では *E. coli* と同じく $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、MICのピークは $0.1\mu\text{g/ml}$ にある。*P. mirabilis* では全株本剤のMICが $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下である。次に *P. aeruginosa* では $6.25\sim 50\mu\text{g/ml}$ の間に本剤の感受性分布がみられ、*Enterobacter* sp. ではMIC $0.78\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布するものが8株中7株を占め、*S. marcescens* では $0.39\sim 25\mu\text{g/ml}$ の間に本剤のMICがみられる。しかしグラム陽性菌に対する抗菌作用を *S. aureus* でみるとMICのpeakは $6.25\mu\text{g/ml}$ に認められているが、他のセフェム剤と比しMICが高い。

他剤との比較では *E. coli* の場合CTXとほぼ同様の

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



抗菌力を示し、CPZ、CMZ、CEZより抗菌力が優れている。*K. pneumoniae*ではCTXの抗菌力がやや優る印象を受けるが、CPZ、CMZ、CEZより本剤のMICは数管低い成績が得られている。*P. mirabilis*ではCTXと抗菌力はほぼ同様であり、この場合も他の3剤より抗菌力は一段と強い。*Enterobacter*、*S. marcescens*ではCTX、CPZとその感受性に大きな差はみられないが、本剤はCMZよりMICが低い。また*P. aeruginosa*ではCPZが本剤よりMICの低い株が多く認められている。また*S. aureus*においては対照のCTX、CPZ、CMZ、CEZに較べ本剤のMICが数管高く、抗菌力が劣る結果が得られている。

2. 経胎盤移行

CTRXの経胎盤移行を検討する目的で、妊娠40~42週

で前期破水のみられない5例の産婦に分娩前本剤1.0gを1回静注し、胎児娩出時臍帯血、羊水を母体血と併せて採取し、濃度を測定した。なお対象の5例はいずれも正常分娩例であった。

測定法はbioassay法により、検定菌には*E. coli* NIHJ C-2を用いた薄層カッパ法を用いた。測定用培地はMüller Hinton Agar Modified (Eiken)を用い、標準曲線は1/10Mリン酸緩衝液を用いて作製した。

成績はTable 2、Fig. 2のとおりで本剤静注後材料採取迄の時間は1時間12分から11時間58分である。5例中4例迄が投薬後約4時間迄の材料採取例で、この間の臍帯血清中への移行すなわち経胎盤移行率は23.5~43.8%と本剤の移行は比較的スムーズであり、羊水中にもかなりの移行が認められている。また約12時間後の採取例におい

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
Enterobacter sp. (8 strains)

MIC Drug	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
CTRX				2	1	2	1	1			1
CTX			2	2		1	2			1	
CPZ			1		2	2	1		1		1
CMZ						1			2		5

μg/ml

S. marcescens (10 strains)

MIC Drug	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
CTRX			3	2	1	2		1	1		
CTX			2	3		3	1		1		
CPZ				1	3	1	1	1		1	2
CMZ							2	2	2		4

μg/ml

P. aeruginosa (12 strains)

MIC Drug	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
CTRX							1	4	4	3	
CTX								5	4	2	1
CPZ						2	6	2	2		

μg/ml

ても臍帯血清中濃度は13.3μg/mlを母体血清中濃度と同じであり、本剤の半減期の長いことを裏付けし、羊水中にも21.1μg/mlと高濃度の移行がみられる。

3. 性器組織内移行

子宮筋腫および付属器腫瘍にて子宮全摘術、付属器切除術施行の7例に、術前本剤1.0gを1回静注し、別出臓器における本剤の組織内移行を検討した。実験に用いた別出対象は子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣で、材料採取迄の時間は1時間20分から4時間50分である。成績はTable 3, Fig. 3のとおりで本剤投与後約5時間以内では子宮各部の組織や卵巣へ平均40~50μg/g程度の移行がみられ、肘静脈血、子宮動脈血清中濃度に対比して本剤の性器への移行が良好なことが

うかがわれた。なお妊娠合併子宮筋腫の症例7では同時に採取羊水中への本剤の移行も測定してみたが、このケースでは認められていない。

II. 臨床応用

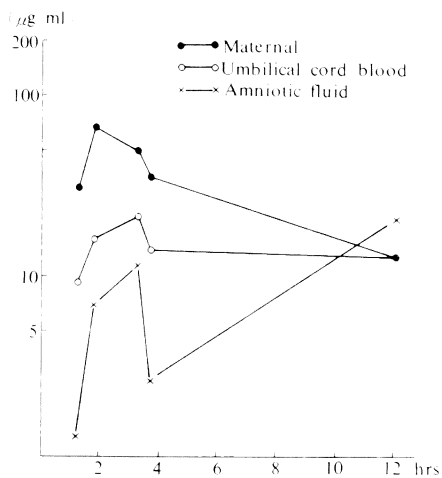
CTRXを産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症計7例に使用した。1日投与量は1.0g投与4例、2.0g投与3例で、1.0g群では1日1回投与2例、分2投与2例、2.0g群では全例1日2回分2投与を行った。

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並びに白血球数、CRP、血沈などを参考とし、以上の主要自他覚所見が3日以内に著しく改善されその後治癒に致ったものを著効、また同

Table 2 Transference of CTRX into umbilical cord blood and amniotic fluid after 1.0 g IV

No.	Time after injection	Maternal blood: M (μg/ml)	Umbilical cord blood: U (μg/ml)	U/M (%)	Amniotic fluid (μg/ml)
1	1h12 min	31.3	9.4	30.0	1.3
2	1h47 min	68.8	16.4	23.5	7.0
3	3h13 min	50.0	21.9	43.8	11.7
4	3h40 min	35.9	14.1	39.1	2.7
5	11h58 min	13.3	13.3	100.0	21.1

Fig. 2 Transference of CTRX into umbilical cord blood and amniotic fluid after 1.0g IV



様所見が同時期に改善されその後同様に治癒に向ったものを有効とし、投与3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、尿沈査所見（膿球）をもとに判定した。

以上の成績の一覧を示すと Table 4 のとおりである。

1. 性器感染症

流産後の子宮内膜炎、子宮付属器炎、淋菌性頸管炎の5例に1日1.0~2.0g、3~7日間使用し、5例共有効の結果を得た。

Fig. 3 Comparison of serum and tissue levels of CTRX (1.0g IV)

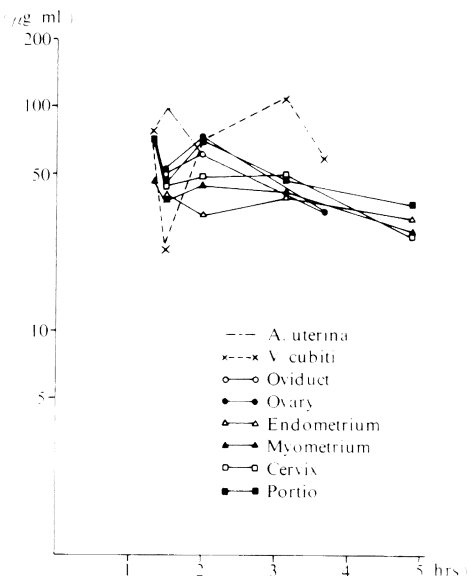


Table 3 Tissue concentration of intrapelvic genital organs after 1.0 g IV

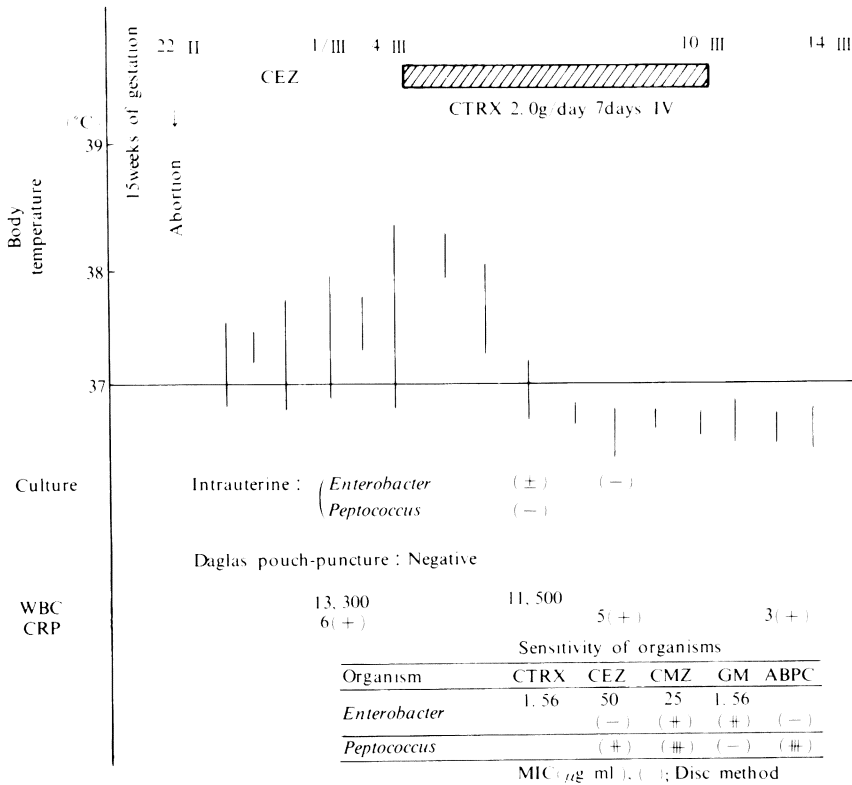
No.	Organ Time	Serum (μg/ml)		Adnexa (μg/g)		Uterus (μg/g)			
		A. uterina	V. cubiti	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio
1	1h 20 min	78.1	75.0	-	-	-	46.9	71.9	71.9
2	1h 30 min	100.0	23.6	50.0	53.1	40.6	39.1	43.8	46.9
3	2h	59.4	59.4	56.3	50.0	42.2	42.2	48.4	53.1
4	2h	-	81.3	65.6	100.0	25.0	50.0	48.4	90.6
5	3h 10 min	-	112.5	-	-	40.6	42.2	50.0	46.9
6	3h 40 min	-	59.4	34.4	34.4	-	-	-	-
7*	4h 50 min	-	-	-	-	32.8	28.2	28.2	36.0

* 4th month of gestation: Amniotic fluid <0.1 μg/ml

Table 4 Clinical effect of CTRX

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism (MIC: µg/ml)	Dosage			Note	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g) (Route)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	Y.T	23	Endometritis Adnexitis	Uterus: <i>Enterobacter</i> (1.56) <i>Peptococcus</i>	2.0 (DI)	7	14.0	Fever↘ Lower abdominal pain↘ Tenderness of uterus↘ Finding of adnexa↘	+	-
2	M.O	20	r-Adnexitis		2.0 (IV)	6	12.0	Fever↘ Lower abdominal pain↘ Finding of adnexa↘ WBC: 11,600 → 9,200	+	-
3	M.K	39	r-Adnexitis (Bacteriuria)	Urine: <i>γ-Streptococcus</i> 7×10^4 /ml	1.0 (DI)	6	6.0	Fever↘ Finding of adnexa↘ After 2 days organism in urine (-)	+	-
4	J.Y	33	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	1.0 0.5 (IV)	3 3	4.5	Cervical discharge↘ After 3 days organism (-)	+	-
5	Y.O	34	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	1.0 (IV)	3	3.0	Cervical discharge↘ After 3 days organism (-)	+	-
6	S.T	43	Pyelonephritis (Postoperative of uterine cancer)	<i>E. coli</i> $<10^5$ /ml (≤ 0.05) [CEZ (++), CMZ (++), GM (++), ABPC (+)]	2.0 (DI)	6	12.0	Fever↘ Finding of urinary sediment↘ After 2 days organism (-) WBC: 7,300 → 6,000	+	-
7	K.M	24	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $<10^5$ /ml (≤ 0.05) [CEZ (++), CMZ (++), GM (++), ABPC (-)]	1.0 (IV)	5	5.0	Fever↘ Finding of urinary sediment↘ After 2 days organism (-) WBC: 17,100 → 8,100	+	-

Fig. 4 Case 1 Y.T., Endometritis, Adnexitis



症例1、Y. T.,子宮内膜炎、子宮付属器炎。

妊娠4ヵ月で某医の許して人工妊娠中絶術をうけ、その後化学療法（内服セフェム剤投与）をうけるも発熱と下腹痛つづき、当科へ入院した。入院時、体温38℃台、子宮体部の圧痛著明で、両側付属器とタクラス窩部に圧痛、抵抗を触れる。子宮内培養で *Enterobacter* と *Peptococcus* を $>10^5$ /ml 検出す。本剤1日2.0g（分2）点滴静注で治療を開始したところ、4日後に解熱し、下腹痛および子宮体部の所見も消失し、左付属器に索状硬結を認める以外圧痛などの所見もなく、治療前の淡黄色帯下も消失し、本剤有効と判定した。なお本剤投与7日後の子宮内培養は陰性であり、且つ初回の分離菌に対する CTRX の MIC は *Enterobacter* 1.56 μ g/ml であった (Fig. 4)。

症例2、症例3の右子宮付属器炎は本剤投与後軽熱、下腹痛、付属器圧痛、抵抗などが軽快、改善し有効であった。なお、症例3では無症状で分離された尿中菌 (*γ-st-reptococcus*) も2日後に消失しており、本剤ではこの後

子宮筋腫の手術と同時に右付属器を別除した（病理組織診断上右卵管炎）。

症例4および5は *N. gonorrhoeae* による頸管炎（いずれも夫が治療中）で、本剤投与後膿性帯下の減少、消失をみ、3日後頸管培養で *N. gonorrhoeae* は検出されなかった。以上の性器感染症の5例に対する本剤の効果は著効はなく有効と判定した。

2. 尿路感染症

腎盂腎炎2例に本剤1日1.0~2.0g、5~6日間使用し、いずれも有効であった。起炎菌は2例共 *E. coli* で本剤に感受性菌で投与2日後菌の陰性化をみた。

今回対照の腎盂腎炎はすべて急性症で、うち1例は子宮頸癌術後放射線療法中の発症例で投与数日後に解熱し、尿沈渣所見の改善も速やかであった。

3. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症の5例および尿路感染症の2例の全例に効果が認められた。また細菌学的効果は *N. gonorrhoeae*、および尿路感染症起炎菌の *E. coli*

は全例菌消失したほか、子宮内感染の複数菌分離例も治療後菌消失をみた。

4. 副作用

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。

III. 考 案

CTRXは注射用の新cephalosporin 抗生剤で β -lactamaseに安定で、広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌に対する抗菌作用はもとより嫌気性菌に対する感受性効果も指摘されている。

われわれも産婦人科領域の臨床分離グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌作用を検討し、分離頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella* および *P. mirabilis* に対し、100倍稀釈で $\leq 0.05\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ にMICのピークが認められた。他剤との比較では本剤はCTXに類似するが、CPZ, CMZ, CEZに比べMICが数段階よい結果が得られている。そのほか、*Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対してはCTRXはCPZよりMICが低い。また嫌気性菌に対する抗菌力はCTXなみであると指摘されている。本剤に関して第29回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて、その抗菌力の特徴が指摘されたが、たまた、*S. aureus* に関しては $6.25\mu\text{g/ml}$ (100倍稀釈)にMICのピークがみられるように、本剤の感受性効果はセフェム剤の中では低い。一方本剤は静注後の血中濃度が高く、血中半減期(half life)も7時間と長く、セフェム剤の中では半減期の最も長い薬剤である。各種の報告でも本剤1.0gの静注後15分値 $150\mu\text{g/ml}$, 30分値 $136\mu\text{g/ml}$, 1時間値 $112\mu\text{g/ml}$, 2時間値 $88\mu\text{g/ml}$, 6時間値 $53\mu\text{g/ml}$, 12時間値 $30\mu\text{g/ml}$ というように、本剤の吸収は速く、且つ有効濃度の持続が長く、CPZ, CMZ, CEZのような他のセフェム剤に比べ血中濃度が高い傾向にある。また尿中へは24時間迄に約50%排泄されるという。

CTRXの経胎盤移行による母児間移行をみると、1.0g静注後臍帯血中への移行は速やかに母体血の20~40%の濃度移行がみられ且つ、羊水中への移行も良好である。

また本剤の性器組織への移行状況をみると血中濃度の持続性のよいことを反映してか子宮各部位、卵管、卵巣への本剤の移行はセフェム剤のなかでも特に良好である。

次に臨床成績であるが、今回性器感染症、尿路感染症計7例に本剤1日1.0~2.0gの静注および点滴静注を行い、全例有効の成績が得られ、細菌学的効果も全例に菌消失がみられた。

本剤のシンポジウムにおける産婦人科疾患の有効率は96%と報告されている。今回のわれわれの成績からもいえるが、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、また分離できても起炎菌に種々なパターンがみられるものであり、この点抗グラム陰性桿菌をはじめとする広域抗生剤としての本剤の使用意義は尿路感染症に対すると同様、十分に認められるところである。

本剤の副作用については、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) SHANNON, K. et al. : In vitro Antibacterial Activity and Susceptibility of the Cephalosporin Ro 13-9904 to Beta-Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (2): 292~298, 1980
- 2) NEU, H. C. et al. : Antibacterial Activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -Lactamase-Stable Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19 (3): 414~423, 1981
- 3) Seddon, M. et al. : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a Broad-Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (2): 240~242, 1980
- 4) PATEL, I. H. et al. : Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20 (5): 634~641, 1981
- 5) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Ceftriaxone, 仙台, 1982
- 6) 松田静治, 古谷 博, 丹野幹彦, 柏倉 高: Cefoperazone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
- 7) 松田静治, 国保健太郎, 古谷 博, 丹野幹彦, 柏倉 高: 産婦人科領域におけるCefotaximeの基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-1): 839~847, 1980

BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA, KENTARO KOKUHO and MICHIO NOJIMA
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new parenteral cephem, was evaluated about its antibacterial activity against clinically isolated strains, transfer from mother to fetus and excretion into the female genital organs as well as clinical application in this medical field.

The antibacterial activity was examined against gram-negative bacilli such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. Above all against *E. coli* and *P. mirabilis*, the MIC was 0.05 $\mu\text{g/ml}$ or less for most strains.

The excretion rate of CTRX through the placenta 4 h after the administration ranged from 20% to 40% and the high excretion was seen not only into the amniotic fluid but also into the female genital organs (uterus, uterine tube and ovary). In the clinical application, CTRX was administered by i.v. injection or drip i.v. infusion at a daily dose of 1.0 g to 2.0 g into a total number of 7 cases with intrapelvic infections and urinary tract infections. Results were good in all cases and no significant side effects were observed.