

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

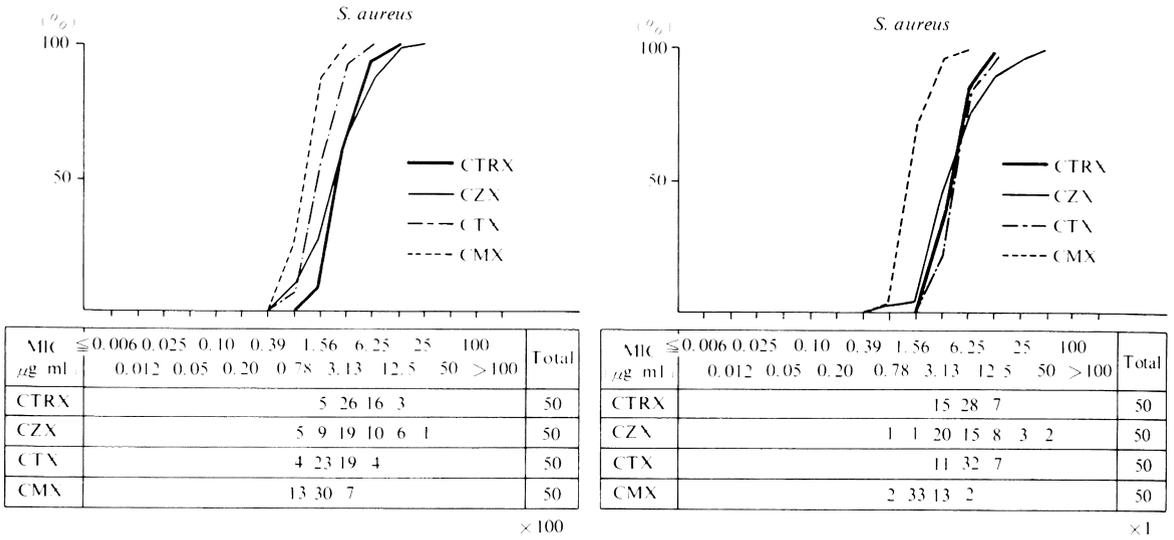
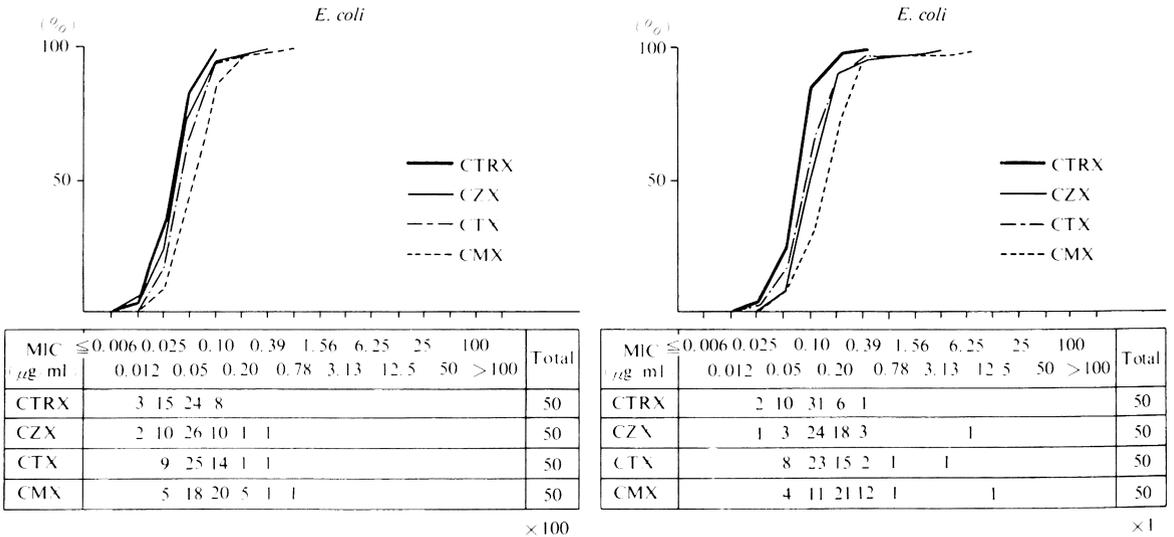


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX), および *P. aeruginosa* に関してはさらに cefoperazone (CPZ) の MIC を測定し、比較検討した (Fig. 2~8)

S. aureus における CTRX の MIC は 10^8 cells/ml 接種で 1.56~12.5 µg/ml に分布し、3.13 µg/ml に peak を有する。 10^8 cells/ml 接種でも 1 管程度の違いしかなく、接

種菌量による差はみられなかった。いずれの接種菌量でも CTRX, CZX, CTX の 3 剤はほぼ同等で、CMX がわずかにすぐれた抗菌力を示した。

E. coli および *K. pneumoniae* に対しての CTRX の MIC は 10^8 cells/ml で 0.05 µg/ml に、 10^7 cells/ml で 0.1 µg/ml に peak を有する。*E. coli* では CTRX を含め 4

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

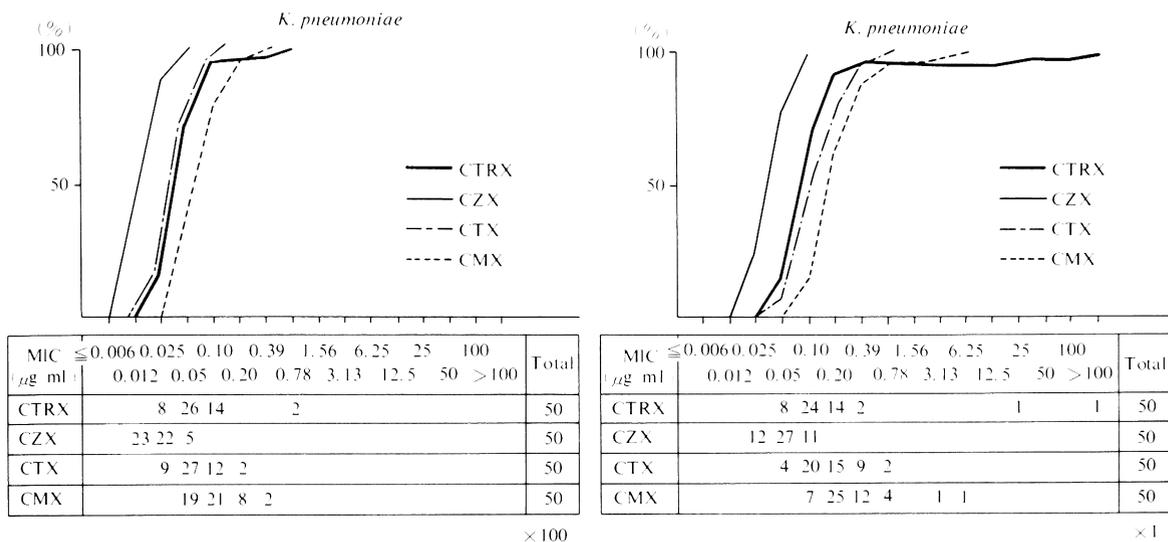
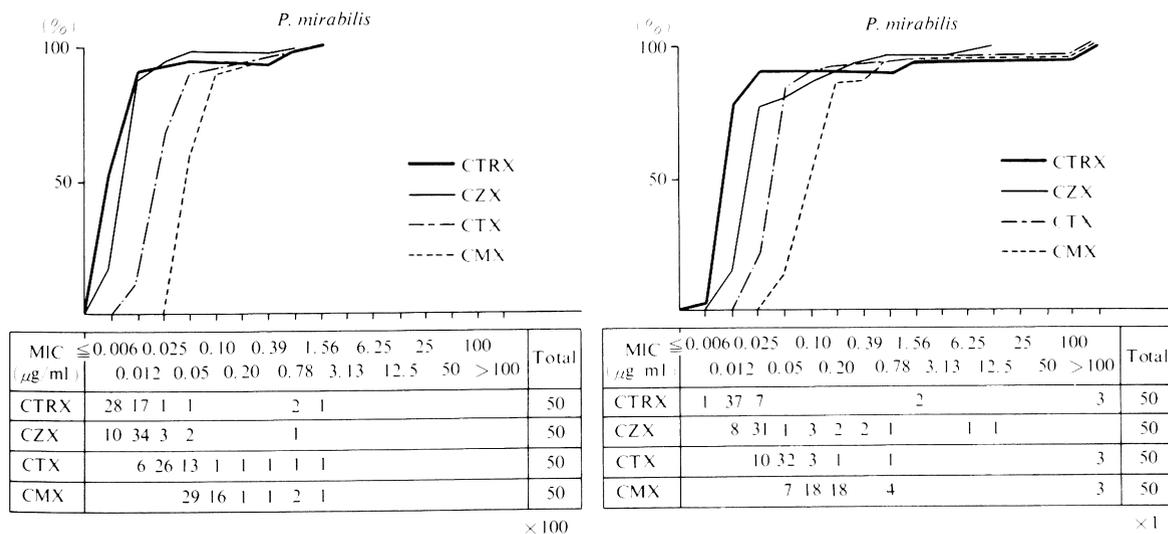


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



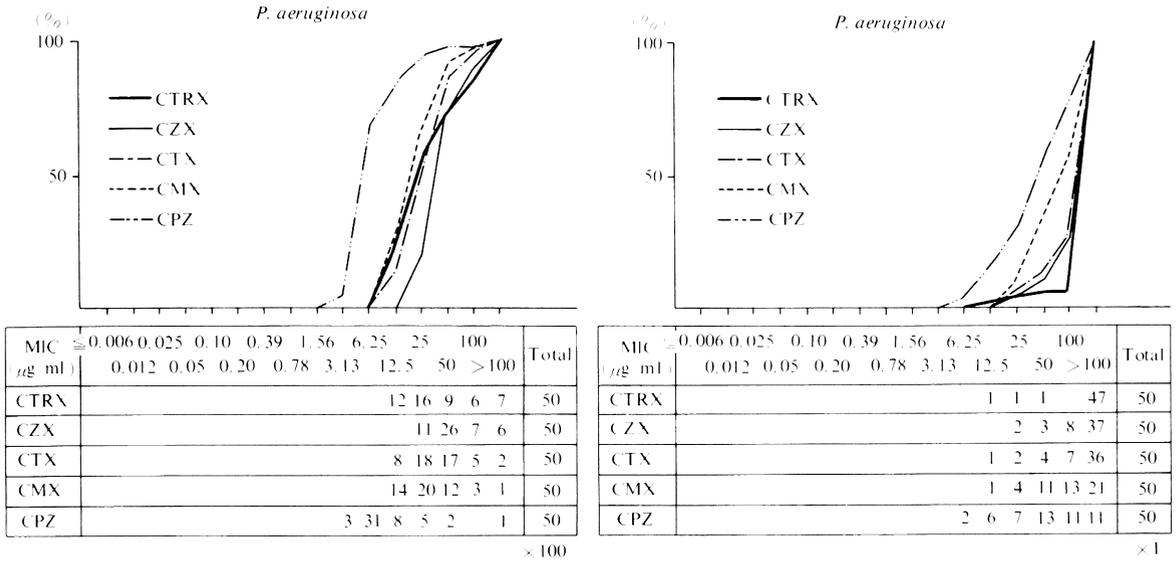
剤はほぼ同等の抗菌力を示したが、*K. pneumoniae* では CZX が他の 3 剤よりわずかながらすぐれていた。

P. mirabilis では 10^6 cells/ml で $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ に、 10^8 cells/ml で $0.012 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する。CTRX は CZX とほぼ同等で CTX, CMX よりわずかにすぐれた抗菌力を示した。

P. vulgaris では 10^6 cells/ml で $0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布しており、 10^8 cells/ml で 25 株中 23 株の MIC が $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。いずれの接種菌量においても CZX がすぐれた抗菌力を示した。

S. marcescens における MIC は 10^6 cells/ml で $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



いて検討した。

濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 あるいは *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし、培地は antibiotic medium を用い、また標準曲線の作製には consera を用いた。

1. 母体血・臍帯血・羊水移行

分娩前の母体に CTRX 1g を静注し、分娩時に母体血、臍帯血、羊水を採取し、移行した薬剤濃度を測定した。

Table 1 に静注後 6 分～24 時間 48 分までの 40 症例の成績を示し、Fig. 9 にこれら 40 症例の近似時間帯での平均値の濃度推移を示した。

母体血清中濃度は投与直後の 187.5µg/ml より漸減し、24 時間 48 分後でも 9.6µg/ml の濃度を維持していた。

臍帯血清中濃度は投与初期に 13.1µg/ml、約 3 時間後に peak 値 32µg/ml の濃度を示し、その後ゆるやかに減少し、24 時間 48 分後に 11.5µg/ml と高濃度を維持していた。

羊水中濃度は約 2 時間後に 13.9µg/ml、約 4 時間後に 12.0µg/ml、約 6 時間後に 6.2µg/ml の濃度を示し、その後徐々に上昇し、24 時間後 48 分後に peak 値 17µg/ml を示した。20 時間以降は母体血清中濃度より高い傾向であった。

2. 新生児移行

分娩前の母体に CTRX 1g を静注し、娩出後の新生児の血中残存濃度を 8 症例について、3、6、9、12、24、36、48 時間にわたって測定した。

Table 2 に示すように、娩出後 3 時間での新生児血中

濃度は 9.4～14.0µg/ml であり、8 症例とも、その後漸減し、24 時間後で 3.2～5.7µg/ml、さらに 48 時間後でも 0.52～1.25µg/ml と測定可能な濃度を示していた。

3. 母乳汁中移行

授乳中の褥婦 6 例に CTRX 1g を静注し、母乳汁中濃度を 1～12 時間まで測定した。その成績を Table 3、Fig. 10 に示した。

母乳汁中濃度は投与 1 時間後に 0.74µg/ml を示し、その後 4 時間後の peak 値 1.38µg/ml の濃度まで徐々に上昇し、その後漸減し、12 時間後に 0.76µg/ml を示した。

III. 臨床成績

昭和 57 年 3 月～58 年 2 月までに当科に入院した腎盂腎炎 4 例、子宮旁結合織炎 2 例、子宮付属器炎 2 例、乳腺炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、臍断端膿瘍 1 例の計 12 例を対象に CTRX 1g を 1 日 2 回、4～15 日間静注あるいは点滴投与した (Table 4)。

臨床効果の判定は以下の基準に従った。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒した場合

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

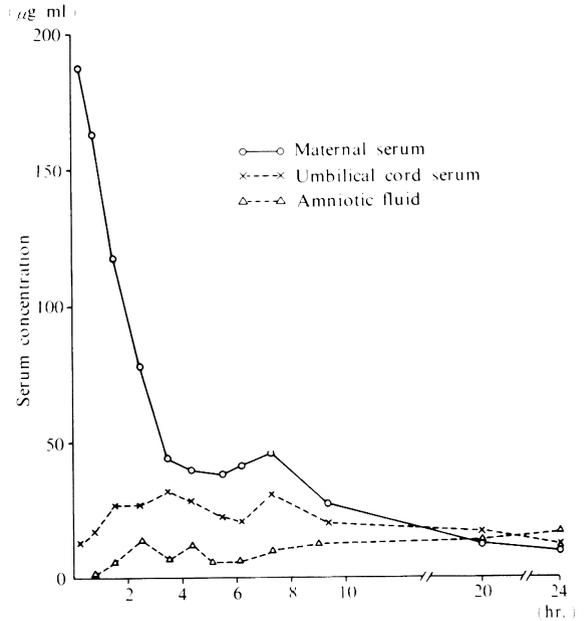
無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず、有効とした。

Table 1 Transference to maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid after 1.0 g intravenous administration of CTRX

Case No.	Time after injection	(μg/ml)					
		Maternal serum		Umbilical serum		Amniotic fluid	
			Mean		Mean		Mean
1	6'	170		10.5		0	
2	13'	170		10.5		0	
3	23'	210	187.5	17	13.1	—	0
4	30'	200		14.5		—	
5	33'	210		19.5		—	
6	37'	150		16		0.2	
7	45'	155		10.5		2.0	
8	47'	144	163.2	15.5	16.8	1.4	1.1
9	50'	150		22.5		—	
10	55'	170		16.5		0.93	
11	1° 6'	170		38		5.2	
12	8'	110		30		7.2	
13	10'	110		25		3.0	
14	15'	110	117.3	32	27.2	3.7	5.8
15	25'	135		18		1.1	
16	46'	88		15.5		2.1	
17	53'	98		32		18	
18	2° 18'	80		25		2.5	
19	22'	88		37		—	
20	47'	64		22.5		24	
21	49'	76	77.7	22.5	27.2	24	13.9
22	54'	79		25		5.0	
23	55'	79		31		—	
24	3° 25'	55		30		6.8	
25	46'	34	44.5	34	32	7.3	7.1
26	4° 10'	34		30		—	
27	15'	41	39.8	27	28.5	11.5	12.0
28	20'	50		23		—	
29	26'	34		34		12.5	
30	5° 6'	30		25		6.2	
31	38'	46	37	25	22.7	—	6.2
32	54'	35		18		—	
33	6° 6'	41	41	22.5	20.8	6.2	6.2
34	20'	41		19		—	
35	7° 15'	50	45.5	31	30.5	10.5	9.7
36	20'	41		30		8.8	
37	9° 5'	28	27	23	20	12.5	12.5
38	44'	26		17		—	
39	19° 57'	12.5	12.5	16.5	16.5	13.5	13.5
40	24° 48'	9.6	9.6	11.5	11.5	17	17

Fig. 9 Concentration of CTRX in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid after intravenous administration of CTRX 1.0g



以上の判定基準に従った臨床効果は著効1例、有効10例、無効1例で有効率92%であった。

細菌学的には腎盂腎炎の4例に尿中よりそれぞれ *Klebsiella* sp., *M. morgani*, *E. cloacae*, *E. coli* が分離されたが、本剤投与後にいずれも消失した。乳腺炎の1例では *S. aureus* が、バルトリン腺膿瘍の症例では *E. coli*, *V. alcalescens*, *Bacteroides* sp. が分離され、また嚥断端膿瘍の症例では *S. faecalis*, *Anaerobic G(+)* cocci, *E. moniliforme* が分離されたが、いずれも本剤投与後に消失した。

症例4は菌は分離されなかったが、CRPが10.6→1.8と改善傾向を示し、白血球数が正常化したため有効と判定した。

子宮旁結合織炎の2例はいずれも菌は検出されなかったが、CRPの著明な改善および白血球数の正常化により有効と判定した。

副作用は2例に下痢および発赤・発疹・痒痒感がみられた。

また臨床検査値について投与前後の値を Table 5 に示した。症例9でGOT・Al-P、症例11でAl-Pの軽度な上昇がみられたが、前者では1週間後には投与前にもどった。

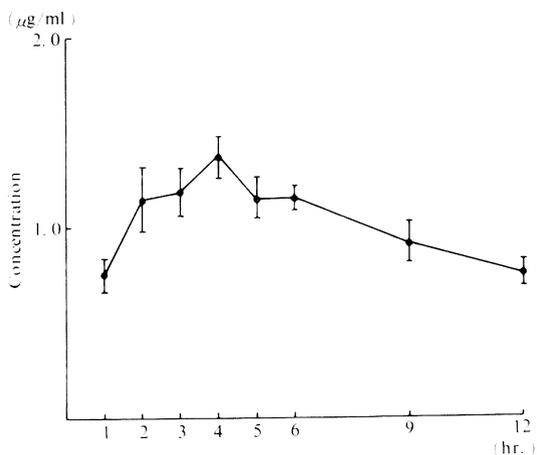
Table 2 Serum level of CTRX in neonates after intravenous administration of CTRX 1.0 g to the mother before partus

Case No.	Time after injection	Umbilical serum	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
			3	6	9	12	24	36	48 hr.
1	37'	16	9.4	8.3	7.6	5.0	3.8	1.25	0.52
2	46'	15.5	10.5	9.4	8.5	7.6	4.9	—	—
3	2° 18'	25	10.0	8.4	7.6	5.6	4.3	—	—
4	2° 49'	22.5	10.0	8.4	—	5.6	3.2	—	—
5	2° 55'	31	14.0	12.5	10.5	8.5	7.0	3.5	1.25
6	3° 46'	34	9.4	7.0	6.2	5.4	4.6	2.3	0.85
7	4° 15'	27	12.5	10.5	8.8	7.2	5.7	2.5	0.96
8	9° 44'	17	—	10.5	8.4	7.6	4.2	—	—

Table 3 Transference of CTRX to mother's milk after intravenous administration of CTRX 1.0 g

Case No.	Transference ($\mu\text{g/ml}$)							
	1	2	3	4	5	6	9	12 hr.
1	1.05	1.9	1.7	1.5	1.45	1.05	—	—
2	0.7	1.05	1.3	1.45	1.2	1.3	—	—
3	0.54	0.66	0.76	0.86	0.7	0.99	—	—
4	0.86	1.2	1.25	1.56	1.35	1.3	1.05	0.86
5	0.54	1.1	1.1	1.45	1.1	1.0	0.71	0.64
6	0.73	1.0	1.05	1.45	1.1	1.3	1.0	0.78
Mean	0.74	1.15	1.19	1.38	1.15	1.16	0.92	0.76

Fig. 10 Transference of CTRX to mother's milk after intravenous administration of CTRX 1.0g



IV. 考 察

CTRXはグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有しており、とくにグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を有していることが特徴である^{2,3)}。

教室保存の臨床分離株での今回の成績でも、すでに実用に供されている、いわゆる第三世代のセファロsporin系抗生剤CTX、CZX、CMXとほぼ同程度の抗菌力を有していることが確認された。

産婦人科領域の感染症は他領域と同様にグラム陰性菌の分離頻度が年々高くなっており、CTRXの抗菌力からすれば、婦人科感染症に対しても十分な臨床効果を期待しうるものと思われた。

さらに、half life ($T_{1/2\beta}$)が非常に長いこと⁵⁻⁷⁾もCTRXの特徴の一つである。

われわれの成績でもCTRX 1g one shot 静注時の母体血清中濃度は24時間後でも約 $10\mu\text{g/ml}$ の高い濃度を維持

Table 4 Clinical effects of CTRX

Case No.	Age	Disease	Organism	Susceptibility	Dose				Efficacy	Side effects	Remarks
					Daily dose (g)	Method	Period (days)	Total (g)			
1	25	Pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> sp.	CEZ (+++) ABPC (-) CMZ (+++) GM (+++) NA (++)	1 × 2	D.I.	5	9	Good	(-)	10 ⁵ /ml → 0
2	41	Pyelonephritis (Post uterine myomectomy)	<i>M. morgani</i>	CEZ (-) ABPC (-) CMZ (++) GM (+++) NA (++)	1 × 2	D.I.	4	8	Excellent	(-)	10 ⁵ /ml → 0
3	66	Pyelonephritis (Post radiotherapy for uterine cancer)	<i>E. cloacae</i>		1 × 2	D.I.	4	8	Good	(-)	ABPC } Poor CMZ }
4	28	Left adnexitis			1 × 2	D.I.	5	9	Good	(-)	W. 10,700 → 6,800 CRP 10.6 → 1.8
5	36	Bartholin gland abscess	<i>E. coli</i> <i>Veillonella</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp.	CEZ (++) CMZ (++) GM (++) CEZ (++) CMZ (++) GM (++) CEZ (++) CMZ (++) GM (-)	1 × 2	I.V.	4	7	Good	(-)	
6	43	Vaginal cuff abscess (Post uterine myomectomy)	<i>S. faecalis</i> <i>Anaerobic G (+)</i> <i>cocci</i> <i>Eubacterium</i> sp.	CEZ (++) CMZ (-) GM (+) CEZ (++) CMZ (++) GM (+) CEZ (++) CMZ (++) GM (++)	1 × 2	D.I.	4	8	Good	Diarrhea	W. 10,500 → 4,800 CRP 5.7 → 0.4
7	44	Parametritis (Post uterine myomectomy)			1 × 2	D.I.	5	10	Good	(-)	CET Poor W. 8,900 → 6,900 CRP 9.9 → 0.9
8	78	Parametritis (Post uterine myomectomy)			1 × 2	I.V.	10	20	Good	(-)	W. 9,300 → 6,200 CRP 8.1 → 0.4
9	52	Pyelonephritis (Ovarian cancer)	<i>E. coli</i>		1 × 2	I.V.	4	8	Poor	(-)	GOT 19 → 22 IU/L Al-P 116 → 135 IU/L
10	22	Bilateral mastitis			1 × 2	D.I.	6	10	Good	(-)	W. 11,500 → 7,300 CRP 13.2 → 1.3
11	26	Left mastitis	<i>S. aureus</i>	ABPC (-) SBPC (+) GM (+) PIPC (-) CEZ (++) CMZ (++)	1 × 2	D.I.	10	19	Good	Redness Eruption Pruritus	Al-P 75 → 98
12	24	Bilateral adnexitis			1 × 2	I.V.	15	30	Good	(-)	W. 9,200 → 6,600 CRP 5.1 → 0.3 ↓

Table 5 Laboratory findings before and after administration of CTRX

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Pt ($\times 10^4$ /mm ³)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	372	12.1	35.0	26.8	0	1	86	10	3	10	9	64	0.3	9	0.6
	A	376	11.9	36.1	37.6	0	1	74	22	3	8	7	58	0.2	9	0.6
2	B	341	11.3	32.6	26.0	0	2	65	23	8	27	41	58	0.4	13	0.6
	A	359	11.7	34.4	38.0	1	6	54	36	3	15	26	59	0.2	11	0.8
3	B	246	6.9	24.6	70.4	0.5	0.5	83.5	11.5	4	9	7	46	0.2	12	0.9
	A	243	6.9	22.9	71.1	0	1	81	16	2	13	8	40	0.2	10	0.8
4	B	337	9.5	29.2	23.3	0	0	86	10	4	17	15	49	0.4	13	0.6
	A	333	9.4	28.9	16.0	2	5	64	21	8	20	17	41	0.3	14	0.5
5	B	384	12.8	37.5	26.0	0	0	77	17	6	28	33	55	0.7	14	0.6
	A	372	12.3	35.6	42.0	1	1	48	45	5	10	28	54	0.2	15	0.6
6	B	389	12.1	34.6	17.0	0	15	43	39	3	11	8	30	0.6	11	0.7
	A	379	11.5	33.3	18.0	2	10	40	46	2	10	4	31	0.3	7	0.7
7	B	268	8.1	25.1	37	0	3	56	35	5	19	18	44	0.5	11	0.5
	A	322	10.0	31.8	32.2	0	11	58	28	2	9	10	38	0.3	10	0.5
8	B	337	11.2	33.6	30.6	0	5	63	26	6	15	9	55	0.5	11	0.5
	A	324	10.9	32.5	31.3	0	7	57	32	4	22	14	58	0.3	14	0.5
9	B	273	9.8	29.3	20.5	0	3	80	11	6	19	16	116	0.3	16	0.5
	A	278	9.9	30.1	—	1	5	77	10	7	22	14	135	0.4	14	0.7
10	B	338	10.6	31.5	32.4	0	1	58	41	1	12	12	46	0.9	11	0.7
	A	333	10.7	31.7	28	0	7	64	25	4	9	8	47	0.7	11	0.6
11	B	451	12.5	36.5	38.3	1	0	90	7	2	8	7	75	0.4	9	0.7
	A	467	12.6	37.4	42.5	3	2	65	28	2	20	13	98	0.4	16	0.8
12	B	449	12.5	37.2	20.2	0	1	82	13	5	10	7	43	1.2	11	0.6
	A	410	11.5	34.8	26.3	1	0	65	25	9	13	11	45	0.2	10	0.9

していた。

臍帯血清中および羊水中濃度でも投与24時間後に10 μ g/ml以上の高濃度を示しており、娩出後の新生児の血中にも高濃度が長く維持されている事は他剤では例をみない long acting な現象であり、胎児の子宮内感染、羊水感染の治療および予防に有用性が期待される薬剤である。

臨床効果の面では、腎盂腎炎4例、子宮旁結合織炎2例、子宮付属器炎2例、乳腺炎2例、バルトリン腺膿瘍1例、陰断端膿瘍1例の計12例に CTRX を1日2g投与し、11例が有効以上の成績を示し、起炎菌も全株消失しており、本剤の強い抗菌力と long acting な特徴を十分に反映した結果と思われた。

また、副作用として2例に下痢、および発赤・発疹・痒痒感が、臨床検査値異常として2例に GOT・Al-P および Al-P の軽度の上昇がみられたが、下痢に関しては本剤の40~50%の胆汁中排泄を考慮して、今後注意を払う事が必要になってくるかもしれない。

以上の成績を総合すると、本剤 CTRX はすでに実用に供されている第三世代のセファロsporin系薬剤 CTX⁸⁾、CPZ⁹⁾、CZX¹⁰⁾、LMOX¹¹⁾、CMX¹²⁾に比し遜色のない有用性の高い薬剤である。

文 献

- 1) 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、Ro 13-9904、仙台、1982
- 2) ANGEHRN, P. et al. Ro 13-9904, a Long-Acting Broad Spectrum Cephalosporin: In Vitro and In Vivo Studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (6): 913~921, 1980
- 3) 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
- 4) 高瀬善次郎: 院内感染、特に術後感染症と抗生物質の選択。産科と婦人科 44 (6): 731~736, 1977
- 5) SEDDON, M. et al.: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a Broad Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 (2): 240~242, 1980
- 6) PATEL, I. H. et al.: Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20 (5): 634~641, 1981
- 7) STOECKEL, K.: Pharmacokinetics of Rocephin[®], a Highly Active New Cephalosporin with an Exceptionally Long Biological Half-Life. *Chemotherapy* 27 (S-1): 42~46, 1981
- 8) 高瀬善次郎、白藤博子、内田昌宏: 産婦人科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-1): 848~856, 1980
- 9) 高瀬善次郎、白藤博子、内田昌宏: 産婦人科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 28(S-6): 825~836, 1980
- 10) 高瀬善次郎、井上久美子、白藤博子、内田昌宏: 産婦人科領域における Ceftizoxime (CZX) の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-5): 863~873, 1980
- 11) 高瀬善次郎、井上久美子、白藤博子、内田昌宏: 産婦人科領域における 6059-S の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-7): 924~934, 1981
- 12) 高瀬善次郎、井上久美子、白藤博子、内田昌宏: 産婦人科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 29 (S-1): 962~970, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION ON
CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN THE FIELD OF GYNECOLOGY
AND OBSTETRICS

ZENJIRO TAKASE, TOSHIHIRO MIYOSHI, MICHIHISA FUJIWARA, MASATO NAKAYAMA,
YOSHIYUKI KOHMOTO and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Gynecology and Obstetrics, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical evaluation on ceftriazone (CTRX, Ro 13-9904), a newly developed cephalosporin antibiotic, was performed and the following results were obtained.

1) The MIC of CTRX against clinically isolated organisms was determined at the inoculum size of 10^6 cells/ml in the field of gynecology and obstetrics. Against *S. aureus* it ranged from 1.56 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ with a peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$, showing that CTRX was slightly inferior in activity to CTX and CMX and was almost equal to CZX. The peak MIC value against Gram-negative bacilli was 0.05 $\mu\text{g/ml}$ with *E. coli* and *K. pneumoniae*, ≤ 0.006 $\mu\text{g/ml}$ with *P. mirabilis*, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ with *S. marcescens* and 25 $\mu\text{g/ml}$ with *P. aeruginosa*, while the MIC against *P. vulgaris* ranged widely from 0.025 to 25 $\mu\text{g/ml}$ without showing any definite peak.

Comparison of CTRX with CZX, CTX and CPZ revealed that they were almost equal to each other in activity against *E. coli* and *S. marcescens* and that CZX was slightly superior against *K. pneumoniae* and *P. vulgaris*. Against *P. mirabilis* CTRX and CTX were slightly superior while so was CPZ against *P. aeruginosa*.

2) The serum level of CTRX in umbilical cord blood presented a peak at 32 $\mu\text{g/ml}$ about 3 hours after one shot intravenous injection with 1 g into the mother and it remained as high as 11.5 $\mu\text{g/ml}$ even after about 24 hours.

The concentration in the amniotic fluid reached a peak of 17 $\mu\text{g/ml}$ after about 24 hours and showed a higher value than the mother's serum level from at 20 hours and on. The level in the neonate serum ranged from 9.4 to 14.0 $\mu\text{g/ml}$ and from 0.52 to 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 3 hours and 48 hours after delivery, respectively.

The level in the mother's milk reached a peak of 1.38 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours and decreased gradually to be 0.76 $\mu\text{g/ml}$ after 12 hours.

3) It was clinically evaluated to be effective or higher in 11 out of 12 cases consisting of 4 cases with pyelonephritis, 2 with parametritis, 2 with mastitis, 2 with adnexitis, 1 with Bartholin gland abscess and 1 with vaginal cuff abscess, when administered with 2 g per day.

As side effect diarrhea in 1 case, and redness, eruption and pruritus in another were observed, while clinical laboratory test found a slight elevation of GOT and of GOT and Al-P in 1 case.