

産婦人科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的、臨床的検討

本村龍太郎・黄 宏 駿・藤田 晃
長崎大学医学部産婦人科学教室

要 旨

産婦人科領域における ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) に関する基礎的ならびに臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 体内濃度分布

CTRX 2g 静注投与後、17分～13時間27分の20例における血清中ならびに性器組織内濃度分布は次のとおりであった。

1) 血清中濃度

17分後の症例で281 μ g/ml と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、13時間27分後の症例でも34.4 μ g/ml の濃度が測定された。

2) 性器組織内濃度

48分後までの症例で、付属器では93～131および子宮では93～118 μ g/g と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、13時間27分後の症例でも9.8～18.0 μ g/g の濃度が測定された。

2. 臨床成績

有効率は外性器感染症 100% (有効 1例)、内性器感染症 75% (著効 1例、有効 2例、無効 1例)、骨盤内感染症 100% (著効 1例、有効 1例) および術創感染症 100% (著効 2例、有効 1例) で、全体としての有効率は90% (著効 4例、有効 5例、無効 1例) であった。

3. 細菌学的効果

検討し得た5例では、全例菌消失であった。したがって、有効率は100% (菌消失 5例) であった。

4. 副作用

本剤にもとづくと思われるものは認められなかった。

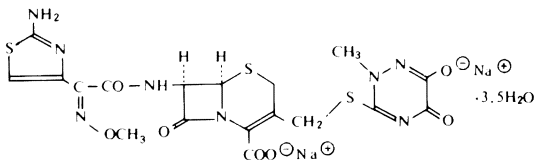
はじめに

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発されたセファロスポリン系の注射用抗生物質で、その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤の特徴は、他の第3世代のセファロスポリン系薬剤と同様な広域性の抗菌性スペクトラムをもち、また体内における高い血中濃度と長い半減期を示すことなどが、挙げられる。

私どもは、CTRX に関する基礎的検討を行うとともに、産婦人科領域の感染症に臨床応用を試みたので、その結果を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



I. 基礎的検討

〈血清中および性器組織内濃度分布〉

1. 材料および測定方法

CTRX 2g を 20ml の注射用蒸留水に溶解して、術前および術中に、約3分間で静脈内投与を行った。開腹後両側の子宮動脈結紮の時点で、性器組織内濃度の測定時

間とした。このとき、肘静脈血と子宮動脈血を採取した。摘出した付属器（卵巣、卵管）ならびに子宮（頸管、内膜、筋層・外膜）ごとに分割切除し、磨砕後、冷却遠沈しその上清より濃度測定を行った。

濃度測定は *E. coli* NIHJ JC 2 を検定菌とする薄層カップ法で、東京総合臨床検査センターで行われた。標準曲線は血清用には *consera*、組織用には 0.067M phosphate buffer を用いて作成した。

2. 成績 (Table 1, Fig. 2)

1) 肘静脈および子宮動脈血清中濃度

肘静脈および子宮動脈血清中濃度は、投与後17分の症例でともに $281\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、投与後13時間27分の症例でも $34.4\mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。

肘静脈および子宮動脈血清中濃度は、いずれの症例においても、ほぼ同値であった。

2) 付属器組織内濃度

投与後48分の症例で卵巣 $93\mu\text{g/g}$ ならびに33分後の症例で卵管 $131\mu\text{g/g}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少した。

投与後2時間42分までの症例では卵管の組織内濃度が卵巣を上まわっていたが、4時間26分以後の症例では逆転した。

3) 子宮組織内濃度

投与後17~33分の症例で、頸管 93.0 、内膜 118 および筋層・外膜 $93.0\mu\text{g/g}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、13時間27分の症例でも $9.8\sim 18.0\mu\text{g/g}$ の濃度が測定された。

II. 臨床的検討

1. 対象と投与方法

対象は長崎大学産婦人科ならびに関連病院へ受診した外性器感染症 1例 (バルトリン腺膿瘍 1例)、内性器感染症 4例 (子宮内膜炎 2例、子宮溜膿腫 1例、卵管溜膿腫 1例)、骨盤内感染症 2例 (骨盤腹膜炎 1例、後腹膜血腫感染 1例) および術創感染 3例 (会陰切開創感染 1例、帝王切開術後術創感染 2例)、計10例であった。

投与方法は CTRX $1\sim 2\text{g}$ を $100\sim 500\text{ml}$ の輸液に溶解して、点滴静注投与を行った。投与回数は 1日 2~4回、投与期間は 4~7日間を原則とした。

2. 投与効果判定基準

臨床的効果判定は次のような基準にもとづいて行った。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、その後治癒したもの。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒したもの。

無効：主要自覚症状が3日を経過しても改善されないもの。

3. 臨床成績 (Table 2)

1) 外性器感染症 (症例 1)

外性器感染症 1例に対する CTRX の投与有効率は 100% (有効 1例) であった。

2) 内性器感染症 (症例 2~5)

症例 2：H.K., 23歳、子宮内膜炎

感染性不完全流産に対して、子宮内清掃術を行った。術後も、発熱、下腹痛および悪臭ある膿様分泌物が持続したので、CTRX 1日4g を5日間投与した。投与3日目には臨床症状は改善し、著効であった。

CTRX 投与前・後における白血球数 $27,900 \rightarrow 6,700$ 、CRP $6 \rightarrow$ 陰性となった。子宮腔内における細菌検索では *E. coli*、*S. faecalis* が分離されたが、投与終了後は陰性であった (Fig. 3)。

症例 4：S.L., 32歳、子宮溜膿腫

人工妊娠中絶術後より、発熱、下腹痛および腰痛が持続し、子宮腔内より悪臭ある膿汁分泌物が排出したので、CTRX 1日4g を6日間投与した。投与3日目には臨床症状は改善の傾向を示し、有効であった。

CTRX 投与前・後における白血球数 $14,800 \rightarrow 5,100$ 、CRP $2 \rightarrow$ 陰性となった。膿汁中における細菌検索では α -*streptococcus* が分離された (Fig. 4)。

内性器感染症 4例に対する CTRX の投与有効率は 75% (著効1例、有効2例、無効1例) であった。

3) 骨盤内感染症 (症例 6~7)

症例 6：S.Y., 37歳、骨盤腹膜炎

人工妊娠中絶術後より、発熱および下腹痛が持続し、術後5日目に筋性防禦が出現し、子宮腔内より膿様分泌物が排出した。CTRX 1日4g、7日間投与したが、投与3日目には臨床症状は改善し、著効であった。

CTRX 投与前・後における白血球数 $12,800 \rightarrow 7,600$ 、CRP $3 \rightarrow$ 土となった。子宮腔内における細菌検索では *E. coli*、*S. aureus* が分離された (Fig. 5)。

骨盤内感染症に対する CTRX の投与有効率は 100% (著効1例、有効1例) であった。

4) 術創感染症 (症例 8~10)。

症例 8：H.H., 28歳、会陰切開創感染

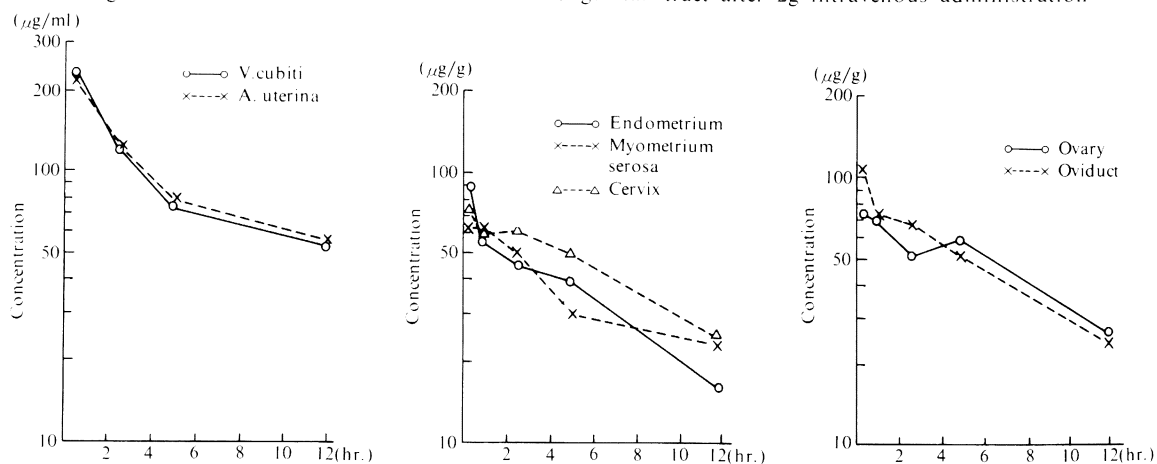
分娩時に会陰切開および縫合術を行った。産後3日目より発熱、会陰の疼痛、創部の発赤および膿瘍形成が認められたので、CTRX 1日4g、8日間投与した。投与3日目には臨床症状は改善し、著効であった。

CTRX 投与前・後における白血球数 $10,600 \rightarrow 8,700$ 、

Table 1 Concentration of CTRX in serum and genital tract after 2g intravenous administrations

Case No.	Time after injection	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)		
		V. cubiti	A. uterina	Ovary	Oviduct	Cervix	Endometrium	Myometrium serosa
1	17 min.	281	281	68	93	93	68	56
2	20 min.	275	262	87	96	81	71	34
3	27 min.	212	212	71	125	40	118	68
4	33 min.	168	168	71	131	81	100	93
5	48 min.	125	125	93	93	68	65	93
6	1 hr. 00 min.	—	—	46	50	50	46	34
7	2 h. 20 min.	156	156	65	87	75	45	75
8	2 h. 42 min.	87.5	87.5	37.5	48.4	48.4	46.9	26.6
9	3 h. 47 min.	112.5	112.5	—	40.6	46.9	40.0	40.6
10	4 h. 26 min.	62.5	62.5	75.0	62.5	71.9	53.1	40.6
11	4 h. 42 min.	75.0	75.0	39.1	37.5	37.5	34.4	26.6
12	4 h. 55 min.	93.8	96.9	—	—	32.8	31.3	31.3
13	5 h. 00 min.	71.0	78.0	62.0	68.0	45.0	40.0	19.0
14	5 h. 05 min.	68.8	71.9	59.4	40.6	71.9	—	34.4
15	10 h. 24 min.	39.1	39.1	13.3	11.0	11.3	9.0	9.0
16	11 h. 39 min.	81.3	81.3	—	—	36.0	7.0	31.3
17	11 h. 41 min.	46.9	46.9	25.0	23.6	26.6	16.4	18.8
18	11 h. 49 min.	36.0	36.0	25.0	25.0	23.6	18.0	18.8
19	12 h. 02 min.	48.4	48.4	28.2	23.6	17.2	21.9	25.0
20	13 h. 27 min.	34.4	34.4	—	—	11.7	18.0	9.8

Fig. 2 Concentration of CTRX in serum and genital tract after 2g intravenous administration



CRP 2 \rightarrow ±となった。創部分泌物中における細菌検索では *S. epidermidis* が分離されたが、投与終了後は陰性であった (Fig. 6)。

術創感染症 3 例に対する CTRX の投与有効率は

100% (著効 2 例, 有効 1 例) であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的有効率は内性器感染症では菌消失 2 例および術創感染症では菌消失 3 例で、全体としての有効率は

Fig. 3 H.K., 23yrs, Postoperative endometritis

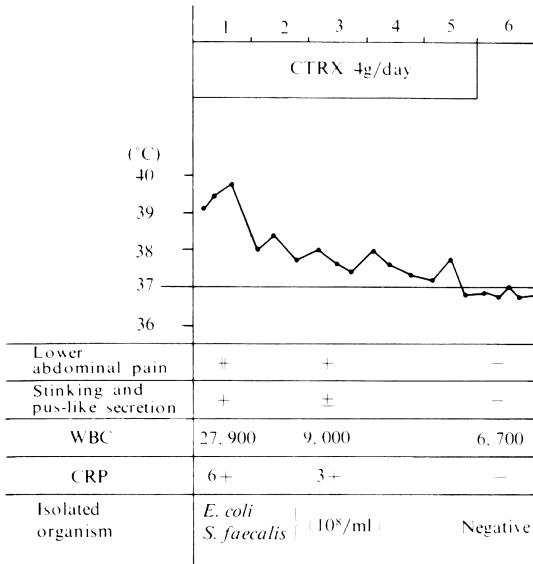


Fig. 5 S.Y., 37yrs, Pelveoperitonitis

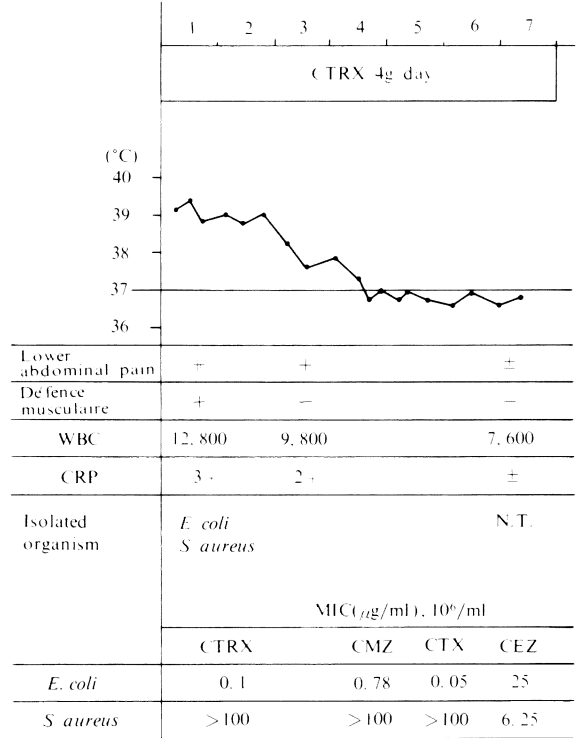


Fig. 4 S.L., 32yrs, Pyometra

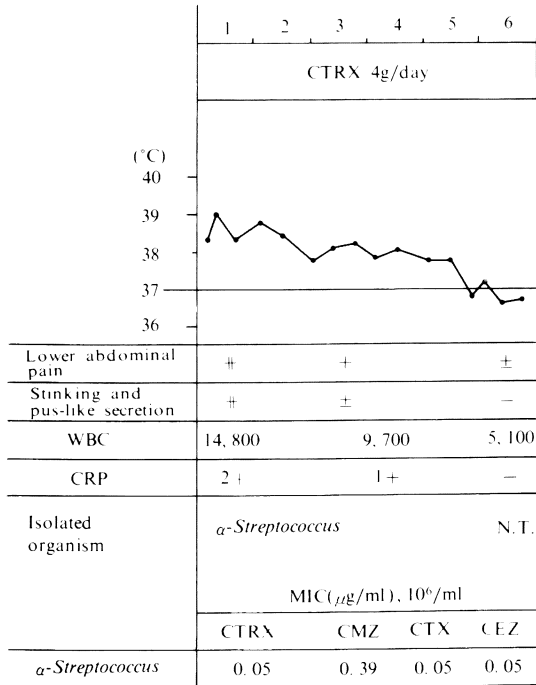


Fig. 6 H.H., 28yrs, Wound infection

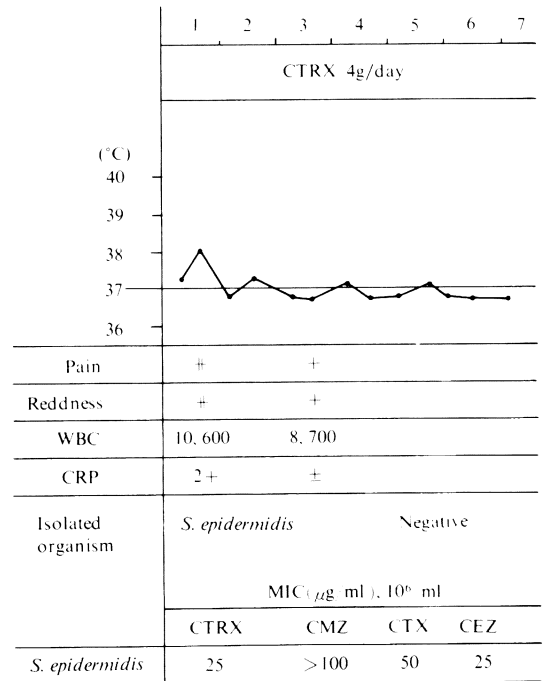


Table 2 Therapeutic results with CTRX

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Bacteriology		Dosage of CTRX			Method of administration	Combined antibiotics	Effect		Side effect	
				Before	After	Daily dose (g×times)	Duration (day)	Total dose (g)			Bacteriological	Clinical		
1	K.T.	26	Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	N.T.	1 × 4	4	16	D.I.	None	Unknown	Good	None	
2	H.K.	23	Postoperative endometritis	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Negative	2 × 2	5	20	D.I.	None	Eradicated	Excellent	None	
3	J.U.	27	Puerperal endometritis	<i>S. epidermidis</i>	Negative	1 × 2	4	8	D.I.	None	Eradicated	Good	None	
4	S.I.	32	Pyometra	<i>α-Streptococcus</i>	N.T.	1 × 4	6	24	D.I.	None	Unknown	Good	None	
5	K.I.	40	Pyosalpinx	<i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i>	N.T.	1 × 4	7	28	D.I.	None	Unknown	Poor	None	
6	S.Y.	37	Pelveoperitonitis	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	N.T.	1 × 4	7	28	D.I.	None	Unknown	Excellent	None	
7	J.M.	49	Postoperative retroperitoneal hematoma infection	N.T.	N.T.	2 × 2	7	28	D.I.	None	Unknown	Good	None	
8	H.H.	28	Wound infection	<i>S. epidermidis</i>	Negative	1 × 4	8	32	D.I.	None	Eradicated	Excellent	None	
9	C.I.	26		<i>S. epidermidis</i>	Negative	2 × 2	4	16	D.I.	None	None	Eradicated	Good	None
10	K.K.	30		<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i>	Negative	2 × 2	4	16	D.I.	None	None	Eradicated	Excellent	None

Table 3 Clinical laboratory findings before and after treatment of CTRX

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (×10 ⁴)		WBC		Platelet (×10 ⁴)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	K.T.	33.0	33.0	10.2	10.3	345	368	12,800	5,600	24.2	22.0	16	21	12	9	9.8	6.7	20.0	10.6	0.8	0.7
2	H.K.	34.0	30.2	10.9	10.1	396	350	27,900	6,700	24.0	21.0	26	18	19	14	N.T.	N.T.	11.0	9.0	0.4	0.7
3	J.U.	42.0	40.0	13.7	13.0	435	402	10,900	8,200	30.4	18.6	18	12	3	6	12.5	8.9	16.7	11.2	0.9	0.8
4	S.I.	41.0	38.0	14.0	12.4	431	402	14,800	5,100	9.7	27.3	20	20	11	19	11.1	8.2	16.8	10.6	0.9	0.8
5	K.I.	35.0	33.0	11.9	10.2	387	345	18,600	5,600	23.7	30.6	25	16	23	11	8.6	7.2	10.0	11.3	0.7	0.7
6	S.Y.	39.5	37.8	13.6	13.0	412	402	12,800	8,100	20.2	38.4	11	9	6	2	6.2	7.2	11.2	7.6	0.9	0.5
7	J.M.	32.0	36.0	11.5	11.5	355	382	6,700	10,100	21.2	17.5	28	18	19	8	11.2	8.4	12.9	11.5	0.9	1.2
8	H.H.	36.0	34.0	11.8	10.8	381	356	10,600	5,700	16.7	30.7	12	19	4	17	2.9	9.9	6.7	10.0	0.7	0.8
9	C.I.	30.0	31.0	10.8	10.9	327	327	10,200	8,000	17.6	25.8	22	9	8	4	6.9	6.2	9.2	10.8	0.4	0.4
10	K.K.	38.0	36.4	11.0	10.9	376	364	14,800	5,400	20.0	27.0	43	22	37	20	N.T.	N.T.	9.0	10.0	0.7	0.5

100% (菌消失5例)であった。

5. 副作用

CTRXにもとづくと思われる自・他覚症状は認められなかった。また、CTRX投与前・後に血液検査(Ht, Hb, RBC, WBC, Platelet)および血清生化学検査(GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine)を行ったが、特記するような変化は認められなかった(Teble 3)。

III. 考 察

CTRXは産婦人科領域感染症の起因为として分離頻度が高いグラム陰性桿菌(*E. coli*, *Proctus*, *C. freundii*など)ならびに嫌気性菌(*B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*など)に対してすぐれた抗菌力を示しており、細菌学的にも効果が期待される薬剤といえよう¹⁻⁴⁾。

産婦人科領域の主要な感染症である内性器感染症に対するCTRXの投与効果を推定するためには、性器組織内の薬剤の動態を知ることが重要である。私どものCTRX 2g投与例では、付属器で131および子宮で118 $\mu\text{g/g}$ と高い最高値がみられ、13時間27分後でも子宮では18 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。すなわち、CTRXは性器組織内に良好な移行性と長い残存性を示すことが確かめられた。このようなことより、CTRXはすぐれた抗菌活性を性器組織内で長時間発揮し、他の第3世代のセファロsporin系薬剤と同等の有効性を示すことが示唆された⁵⁾。

実際の臨床成績では、外性器感染症1例、内性器感染症4例、骨盤内感染症2例および術創感染症3例、計10例に対する有効率は90%(著効40%、有効50%)であった。

細菌学的効果は、検討し得た5例のすべてに菌消失がみられた。なお、私どもの臨床症例の分離菌にグラム陽性球菌が多くみられたが、治験施設の院内環境によるものと思われた。

CTRXにもとづくと思われる自・他覚的副作用は認められなかった。また、臨床(血液、血清生化学)検査においても、特記するような変化は認められなかった。

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、Ceftriaxone (Ro 13-9904)、1982
- 2) 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
- 3) 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
- 4) ROLFE, R. D. et al.: Comparative in vitro activity of ceftriaxone against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22(2): 338-341, 1982
- 5) 本村龍太郎: 化学療法剤の選択と臨床応用(産婦人科より)。医学と薬学 7(2): 365-372, 1982

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

RYUTARO MOTOMURA, KOHSHUN KOH and AKIRA FUJITA
Department of Gynecology and Obstetrics, Nagasaki University

Fundamental and clinical evaluation on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was performed in the field of gynecology and obstetrics and the following results were obtained.

1. The distribution of CTRX in the body:

The levels of CTRX in the serum and genital tissues 17 min. to 13 hrs. and 27 min. after i.v. injection with 2 g in 20 cases were as follows:

1) The level in the serum

The peak level in the serum was 281 $\mu\text{g}/\text{ml}$ found in the case determined after 17 min. The level gradually became lower with the lapse of time and was 34.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the case at 13 hrs. and 27 min.

2) The level in the genital tissues

The peak level ranged from 93 to 131 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the adnexa and from 93 to 118 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the uterine, which were found up to 48 min. after injection. The level gradually reduced to a range from 9.8 to 18.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the case at 13 hrs. and 27 min.

2. Clinical results:

The efficacy rate was 100% for the external genital infections (good in 1 case), 75% for the internal genital infections (excellent in 1, good in 2 and poor in 1), 100% for the intrapelvic infection (excellent in 1 and good in 1) and 100% for the infection of post-operational wound (excellent in 2 and good in 1).

The total efficacy rate was 90% (excellent in 4, good in 5 and poor in 1).

3. Bacteriological effects:

Eradication of bacteria was observed in all the 5 evaluable cases. The bacteriological efficacy rate was therefore 100%.

4. Adverse reactions:

No adverse reaction was seen to be attributable to CTRX.