

Ceftizoxime の絨毛組織ならびに胎児付属物への移行性に関する臨床的検討

野口 昌良・藪下 広光・上野 直樹・石原 実

愛知医科大学産婦人科学教室*

(昭和62年12月3日受付)

Ceftizoxime (CZX) を妊婦に投与し、妊婦血清と胎児付属物である臍帯血、胎盤、羊水、および絨毛組織への移行性を検討し以下の結果を得た。

- 1) CZX 1g 静脈内 single-dose 投与群の妊婦の血清中濃度は、投与1時間後で 20.0~170 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 羊水では投与後3時間ないし4時間後に最も高値になり、その値は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。
- 3) 臍帯血では、母体血清とほぼ同様で投与後直ちに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示していた。
- 4) 胎盤組織への移行は、他組織に比べて低値であるが、なお最低 3.0 $\mu\text{g/g}$ 以上にあった。
- 5) 絨毛組織への移行は投与1時間後で、5.7~45.2 $\mu\text{g/g}$ 以上であった。
- 6) 以上の結果から、グラム陰性桿菌や嫌気性菌による感染が多い周産期感染の予防抗生物質として CZX の有用性が確認された。

Key words : Ceftizoxime, 絨毛組織移行, 胎児付属物移行

産婦人科領域における骨盤内感染症や術後感染予防などに抗生物質を投与するにあたり、その投与量決定の指標として抗生剤の体内動態、特に性器組織への移行性を知ることは極めて重要である。そこで著者らは、第31回化学療法学会総会で ceftizoxime (CZX) 投与後の血清中ならびに性器組織への移行性について検討し報告したが、今回は特に産科的感染に留意し、前期破水などに続発する羊水感染時における投与抗生剤として、CZX を選び、その絨毛組織と胎児付属物および羊水への移行性について検討したので、その結果について報告する。

I. 材料と方法

妊娠38週から41週までの妊婦を対象として特別な合併症のない21例について検討した。これらはいずれも分娩前10分~180分にCZXを投与したものに限った。また、絨毛組織採取の対象となった症例は、いずれも人工妊娠中絶施行例で、1g投与群25例と、2g投与群8例である。

胎児付属物および羊水への移行検討群では、分娩の10分ないし180分前に生理食塩水、20mlに溶解したCZX 1gないし2gを3~5分間かけて静注投与した。検体として、血液(母体血) 3ml、羊水 3ml、臍帯血

3ml、胎盤 0.5~1.0gを採取した。絨毛組織の検討群では同様にCZXを1~2g投与しその後10分ないし180分後に子宮内容除去術を施行し、絨毛組織 0.5~1.0gを採取し、同時に血液も3ml採取し、これらの採取検体のCZX濃度をそれぞれ測定した(Table 1)。

なお、測定にあたり、胎盤および絨毛細胞については、検体採取時における血液の混入をさけるため、充分の配慮をした。すなわち、胎盤に関しては、胎盤娩出後にその母体面の付着血液をガーゼにてふきとり、その後胎盤の胎児面に近い部分を検体とするための組織として採取し、極力、血液混入が生じないようにつとめた。絨毛組織に関しては、子宮内容除去術を施行する際に鉗子ではさんで取り出した絨毛組織で血液の付着しないところを選び、これをさらにガーゼでつつみ、表面の液性部分を取り除き、さらに緩衝液で洗浄し、血液を含まない絨毛組織のみを測定できるように配慮した。この測定方法は採取組織に1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を加えホモジネートした後、3,000rpmで10分間遠沈し、その上清を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌として、クエン酸ナトリウム培地を用いて、薄層ディスク法にて測定した。

* 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21

Table 1. Method of administration and time of sampling

〔Villous tissue〕	
1. CZX dosage	single dose : 1 g, 2 g
2. Method of administration	intravenous injection (dissolved in 20 ml of physiological saline and administered in c. 3~5 min)
3. Time of sampling	10~180 min after administration of CZX
Blood sampling (maternal blood)	3 ml
Tissue sampling	0.5~1 g
〔Fetal appendage and amniotic fluid〕	
1. CZX dosage	one dose : 1 g, 2 g
2. Method of administration	intravenous injection (dissolved in 20 ml of physiological saline and administered in c. 3~5 min)
3. Time of sampling	10~180 min after administration of CZX
Blood sampling (maternal blood)	3 ml
Tissue sampling	
① amniotic fluid ② umbilical blood ③ placenta	0.5~1 g each

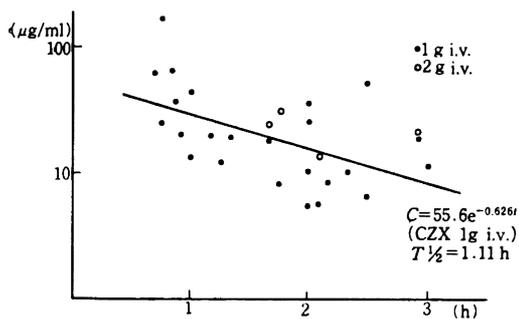


Fig. 1. Maternal serum concentrations in case where amniotic fluid and others were examined

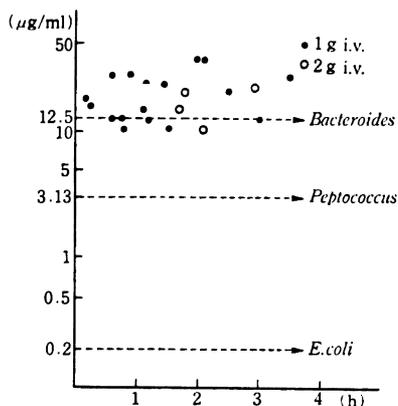


Fig. 3. Concentrations in umbilical serum and MIC₈₀ of major causative organisms

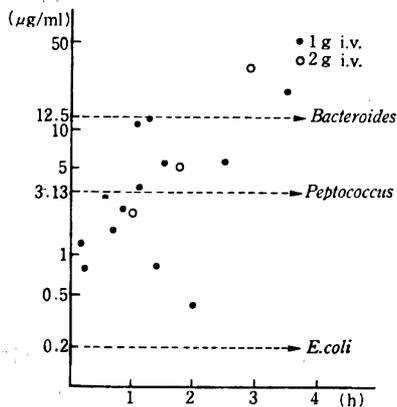


Fig. 2. Concentrations in amniotic fluid and MIC₈₀ of major causative organisms

II. 成 績

1) 胎児付属物と羊水への移行

妊娠による CZX 投与後の血清および羊水、臍帯血、胎盤組織内への移行性の検討を行ない、血清中濃度については Fig. 1 のような結果が得られた。羊水中濃度については、主要菌の MIC₈₀ とともに Fig. 2 に示したが、殆ど羊水における感染菌は、*E. coli* であることから、その MIC を充分に上回る値であることが立証されている。臍帯血について Fig. 3 に示したが、*E. coli* のみならず、*Peptococcus* および *Bacteroides* に対しても充分 MIC₈₀ を上回る移行状態が確認された。同様に胎盤組織内濃度についての検討でもおおむね同じような結

Table 2. Concentrations in maternal serum, amniotic fluid, umbilical serum and placental tissue (1g i.v.)

Patient no.	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical serum ($\mu\text{g/ml}$)	Placental tissue ($\mu\text{g/g}$)
1			18.2 (10)	26.5 (10)
2	20.0 (70), 8.91 (130)	1.21 (10)		
3			29.0 (35)	2.27 (35)
4	5.9 (125)	2.98 (34)	12.9 (36)	12.1 (37)
5	63.0 (41), 5.7 (120)		38.0 (120)	8.10 (120)
6	170 (45)		10.5 (45)	3.50 (45)
7	20.6 (55)	3.50 (65)	15.0 (65)	31.2 (65)
8	25.2 (45), 12.6 (75) 8.51 (105), 6.75 (150)	1.60 (41)	12.6 (43)	8.04 (43)
9	66.0 (50)		24.0 (70)	
10	37.0 (52)	2.38 (37)	28.2 (37)	25.1 (37)
11	10.2 (140)	11.1 (66)	12.3 (70)	12.9 (70)
12	19.6 (80), 18.4 (100) 10.8 (120)	5.41 (90)	10.5 (90)	9.9 (90)
13			38.8 (125)	17.7 (125)
14	50.2 (150)	5.71 (150)	21.3 (150)	4.7 (150)
15	19.5 (175)	21.5 (210)	27.0 (210)	8.14 (88)
16	44.1 (60), 25.1 (120)	3.42 (62) 12.1 (77)	24.1 (88)	8.64 (88)
17	13.1 (60)	0.44 (120)	3.62 (120)	
18	11.8 (180)	0.82 (83)	12.9 (180)	9.63 (86)
19	36.1 (120)	0.8 (15)	16.3 (12)	20.1 (14)

(2g i.v.)

Patient no.	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical serum ($\mu\text{g/ml}$)	Placental tissue ($\mu\text{g/g}$)
1		2.41 (60)		
2	24.7 (100)		15.0 (100)	10.7 (100)
3	31.6 (106)	5.14 (106)	20.4 (106)	
4	14.0 (126)		10.2 (126)	5.64 (126)
5	21.9 (175)	31.9 (175)	24.7 (175)	

果が得られ、Fig. 4 に示した。なお、これらはいずれも CZX 1g 投与群と 2g 投与群とに分けて検討したが、ほぼ同様の結果で CZX 1g 投与でも充分 MIC_{80} を上回ることも判明した。これらの結果を総括して、Table 2 と Table 3 にまとめて表示した。また、それぞれの組織濃度の最高値と最低値も併せて表示した。Table 4 には羊水と、臍帯血と胎盤における *E. coli*, *Peptococcus*

および *Bacteroides* の MIC_{80} 以上の CZX の移行率を示した。

以上の結果から、CZX 1g 投与群と 2g 投与群についての検討で、1g 投与でも産婦人科感染症の起炎菌の MIC を充分超える組織内濃度が確認され、CZX が子宮内胎児感染の予防に治療可能な抗生剤であり、周産期における感染症に対して、母児ともに十分な効果を有する

Table 3. Maternal serum and amniotic fluid, umbilical serum, intraplacental CZX concentration

Group	Serum	Amniotic fluid	Umbilical serum	Placental tissue
CZX 1g	min : 5.9 $\mu\text{g/ml}$ max : 170 $\mu\text{g/ml}$ $C=55.6e^{-0.626t}$ ($T_{1/2}=1.11$ h)	min : 0.44 $\mu\text{g/ml}$ max : 21.5 $\mu\text{g/ml}$ A rising tendency was seen with the passage of time	min : 3.62 $\mu\text{g/ml}$ max : 38.8 $\mu\text{g/ml}$ High values were reached early, and changed little with time	min : 4.87 $\mu\text{g/g}$ max : 31.2 $\mu\text{g/g}$ Concentrations rose in the early stage but often fluctuated
CZX 2g	min : 14.0 $\mu\text{g/ml}$ max : 31.6 $\mu\text{g/ml}$	min : 5.14 $\mu\text{g/ml}$ max : 31.9 $\mu\text{g/ml}$ As in the 1g group, a rising tendency was seen with the passage of time	min : 10.2 $\mu\text{g/ml}$ max : 24.7 $\mu\text{g/ml}$	min : 5.64 $\mu\text{g/g}$ max : 10.7 $\mu\text{g/g}$

Table 4. CZX concentrations of more than MIC_{80} for *E. coli*, *Peptococcus* and *Bacteroides* in amniotic fluid, umbilical serum and placental tissue

	<i>E. coli</i> (0.2 $\mu\text{g/ml}$)		<i>Peptococcus</i> (3.13 $\mu\text{g/ml}$)		<i>Bacteroides</i> (12.5 $\mu\text{g/ml}$)	
	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g
Amniotic fluid	14/14 (100%)	3/3 (100%)	7/14 (50%)	2/3 (67%)	1/14 (7%)	1/3 (34%)
Umbilical serum	18/18 (100%)	4/4 (100%)	18/18 (100%)	4/4 (100%)	14/18 (78%)	3/4 (75%)
Placental tissue	16/16 (100%)	2/2 (100%)	15/16 (94%)	2/2 (100%)	6/16 (38%)	0/2 (0%)

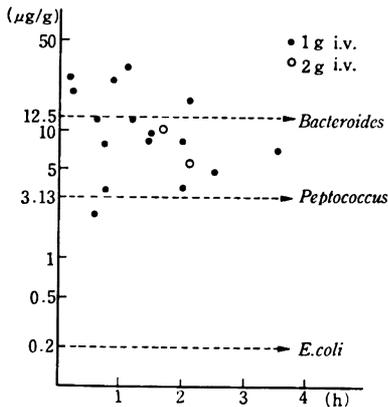


Fig. 4. Concentrations in placental tissue and MIC_{80} of major causative organisms

ことが示唆された。

2) 絨毛組織への移行

妊娠 10 週までに行なわれた人工妊娠中絶術施行例に関して、子宮内容除去術を行なった症例 33 例について 1g 投与群 25 例、2g 投与群 8 例について血清中の CZX 濃度とともに採取絨毛組織内濃度を測定した。全

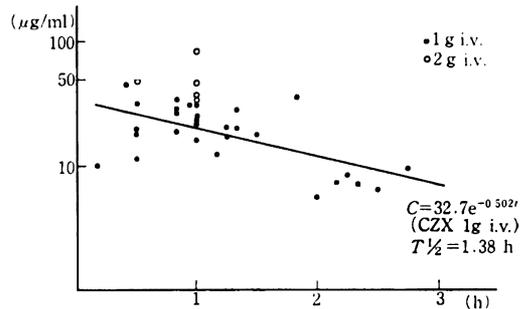


Fig. 5. Serum concentrations in cases where villous tissue was examined

検体例を Table 5 に一括表示した。

また、これをそれぞれ血清中濃度と絨毛内濃度に分けて図示したものが、Fig.5 および Fig.6 である。これらの検討結果を総括したものは Table 6 にまとめた。

産婦人科領域においては、グラム陰性桿菌や嫌気性菌による感染が多く、これはブドウ球菌などの多い他科領域とはいささか異なるところであり、このような現場に即した抗菌スペクトルと抗菌力を有し、しかも β -lactamase に安定である CZX の周産期感染に対する抗生剤

Table 5. Concentrations in serum and villous tissue

(1 g i.v.)

Patient no.	Time of sampling (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Villous tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	10	7.13 (140*)	6.26
2	15	10.0 (10*)	10.1
3	25	45.2, 8.06 (135)	6.65
4	30	32.3	11.0
5	30	18.4	3.91
6	30	19.7	2.41
7	30	11.8	2.57
8	50	27.0, 7.58 (130)	6.17
9	50	33.1	7.11
10	50	22.7	8.70
11	50	18.8	11.1
12	57	30.8, 9.46 (165)	15.9
13	60	26.0	3.19
14	60	15.6	4.83
15	60	22.3	3.52
16	60	32.0	2.04
17	60	24.7	4.86
18	70	12.1	—
19	75	17.9, 6.78 (150)	3.73
20	75	20.2	6.99
21	80	29.1	—
22	80	20.4	—
23	80	18.8	6.25
24	110	36.2	10.5
25	120	5.7	3.11

Figures in parentheses indicate the second serum sampling time (min) and those with an asterisk the first serum sampling time (min).

(2 g i.v.)

Patient no.	Time of sampling (min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Villous tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	30	—	2.23
2	30	48.3	5.64
3	60	36.6	6.00
4	60	33.9	9.14
5	60	46.4	2.24
6	60	—	4.81
7	60	—	7.73
8	60	83.2	14.7

Table 6. CZX concentrations in serum and villous tissue

Group	Serum	Villous tissue
CZX 1 g	min : 5.7 $\mu\text{g/ml}$ max : 45.2 $\mu\text{g/ml}$ $C=32.7e^{-0.502t}$ ($T_{1/2}=1.38\text{h}$)	min : 2.04 $\mu\text{g/g}$ max : 15.9 $\mu\text{g/g}$ Concentrations rose in the early stage but often fluctuated
CZX 2 g	min : 33.9 $\mu\text{g/ml}$ max : 83.2 $\mu\text{g/ml}$ This group showed slightly higher values than the 1 g group	min : 2.23 $\mu\text{g/g}$ max : 14.7 $\mu\text{g/g}$ Compared with the 1 g group, no great difference was noted

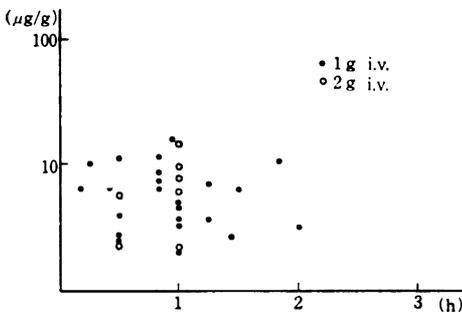


Fig. 6. Concentrations in villous tissue

として、各組織への良好な移行が確認できたことで、おおいにその有用性が立証されたものといえる。

III. 考 察

産科領域での抗生剤の投与は、周産期に生じた感染の危険性を防ぐ予防的な投与となることが多い。同じ予防的な投与であっても、術後の感染予防にみられる投与とは、おおいに異なる。その理由としては、投与される母体には胎児もまた存在していることの多い点があげられる。したがって、投与された抗生物質が果たして胎児にまで充分到達しているのか、また、それには時間的にはどのくらい必要なのかは胎児に対する副作用とともに、最も関心の集まる場所である。この副作用については CZX の投与時期が妊娠の初期ということではなくて、あくまで周産期であり分娩間近であることから、この CZX 投与による問題はないと考えられる。とすれば、胎児や臍帯血、胎盤、羊水へどれほどの時間でどの程度の量が到達するかが最も注目される場所である。この点にかんがみ、今回のわれわれの検討がなされた。

新薬シンポジウムでの報告によれば^{12,13)}、CZX 1g の single-dose 静脈内投与後の血清中濃度推移は、5分後 115 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後 51 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 31 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 15 $\mu\text{g/ml}$ とのことで、体内では代謝されない CZX が2時間までに60%程が排泄されるといわれている¹¹⁾。

今回われわれの検討で、CZX 1g を投与した妊婦の血清中濃度もほぼ同様な成績であり、投与後6時間を経ても有効濃度が保たれることから、前期破水の妊婦への投与などに極めて有用であることが立証された。また、母体に投与された CZX が胎児に移行するのは、血清中より遅れることは、当然考えられるが、1g 投与群も 2g 投与群もほぼ同様であり、最低値を示した例でも 2.23 $\mu\text{g/g}$ であり、最も感染の機会の多い *E. coli* や *Peptococcus* の MIC₉₀²⁾ をはるかに上回っている。また最高値は 1g 投与で 15.9 $\mu\text{g/g}$ 、2g 投与で 64.7 $\mu\text{g/g}$ と非常に高値を示し、検体による値にばらつきがあることを考慮に入れても絨毛組織への移行性は良好である。絨毛組織への CZX の移行は妊娠初期の胎児への CZX の移行状態を示すものであるが、今回の検討結果からは妊娠初期における切迫流産などで感染の合併を予防したり、治療したりするのに効果的であると思われる。同じ胎児への移行をさぐる方法としては妊娠末期、すなわち周産期の移行に関しては胎盤、羊水、臍帯血への移行状態をみるのが知られているが、同様の今回の検討で充分な CZX の濃度が得られていることから周産期における妊婦ならびに胎児への感染予防に対して効果的な抗生剤であるといえる。また、このような結果は、これまでに産婦人科領域の検討として、張⁸⁾、青河⁴⁾、岡田⁵⁾らの報告とよく一致するが、胎児への移行性についての検討をするため絨毛組織について検索を加えたのは今回のわれわれの報告以外にはあまりみられない。

なお、CZX 投与をした妊婦から生まれてきた胎児に重篤な黄疸やその他の副作用が全くみられなかったことから、CZX は母体、胎児ともに安全に投与される薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 斉藤 篤：吸収・排泄・分布・代謝，第26回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム。Ceftizoxime，東京，1979，11

- 2) 小酒井 望, 小栗豊子: 各種臨床分離菌に対する Ceftizoxime の抗菌力の他のセファロスポリン剤との比較。Chemotherapy 28 (S-5): 24~37, 1980
- 3) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Ceftizoxime に関する研究。Chemotherapy 28 (S-5): 821~829, 1980
- 4) 青河寛次, 皆川正雄, 柄川二郎, 山路邦彦, 杉山陽子: Ceftizoxime (CZX) に関する臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-5): 845~861, 1980
- 5) 岡田悦子, 川田昭徳, 白河尚子: Ceftizoxime の母児間移行と産婦人科領域感染症に対する臨床的検討について。Chemotherapy 28 (S-5): 874~887, 1980

TRANSITION OF INTRAVENOUS CEFTIZOXIME TO CHORIONIC VILLI AND FETAL APPENDAGE

MASAYOSHI NOGUCHI, HIROMITSU YABUSHITA,

NAOKI UENO and MINORU ISHIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

Nagakutecho, Aichi-gun, Aichi 480-11, Japan

We administered ceftizoxime (CZX) to pregnant women, and studied the percentage of its transition to serum, navel blood, placenta, amniotic fluid and villous tissue of the fetal appendage with the following results.

- 1) Subjects were given a single-dose intravenous administration of CZX (1 g). Serum concentration was 20.0-170 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour later.
- 2) In amniotic fluid the highest value (12.5 $\mu\text{g/ml}$ and more) was reached 3-4 hours later.
- 3) In navel blood, as in the mother's serum, values of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and more were detected immediately after administration.
- 4) Transition to placenta tissue was comparatively low, but reached at least a minimum 3.0 $\mu\text{g/g}$ or more.
- 5) The transitional percentage to villous tissue was from 5.7-45.2 $\mu\text{g/g}$ on inspection 1 hour later.
- 6) Accordingly, we expect CZX to be an efficient preventive antibiotic in pregnancy where infections are often caused by Gram-negative bacilli and anaerobic bacteria.