

産婦人科領域における Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

松田静治・鈴木正明・宮崎亮一郎・王 欣暉

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

注射用セフェム剤 Cefodizime(THR-221)の産婦人科感染症における有用性を評価するため基礎的・臨床的検討を試みた。

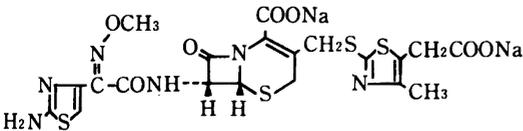
本剤1.0g 静注後の子宮および子宮付属器各組織への移行性は良好で、各種産婦人科領域感染症における主な起炎菌を十分に cover できる濃度が得られた。

臨床応用として静注(点滴)により、骨盤内感染症(子宮内膜炎などの子宮内感染、子宮溜膿腫および子宮付属器炎など)および産褥内膜炎計14例に本剤1日2.0gを投与し、有効率85.7%(12例)の成績を得た。また各種嫌気性菌、レンサ球菌、好気性グラム陰性桿菌などが分離された症例における細菌学的効果を10例で検討し、菌消失2例、菌交代4例、減少もしくは一部消失2例、不変2例であった。なお副作用および臨床検査値には特記すべきものを認めていない。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成、開発された注射用セフェム系抗生剤である。本剤は Fig. 1 に示す構造式を有し、3位に thiazolylthiomethyl 基を配したため、代謝をうけず比較的長い半減期(2~2.5時間)を有し、抗菌力のうえでグラム陽性菌、グラム陰性菌および各種の嫌気性菌に対し、広い抗菌スペクトラムを示すことが知られている¹⁾。さらに、本剤の健常成人における体内動態は Cefotetan(CTT)とほぼ類似した pattern を示し、尿中への排泄も良好で且つ低毒性である²⁾。

今回、我々は THR-221の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討する目的で、子宮および子宮付属器への移行性と臨床応用の検討を行ったので、以下にその成績について述べる。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 試験材料と方法

1. 子宮および子宮付属器組織移行

1) 対象

THR-221の子宮および子宮付属器組織への移行性を検討する目的で、7例の子宮筋腫症例に単純子宮全摘術施行前、本剤1.0gを1回静注(3分間)、子宮動脈結紮時に子宮動脈血、肘静脈血を採取した。

一方、組織内濃度測定のため、全摘した子宮から筋腫部分を選び、正常組織とおもわれる子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部および卵管、卵巣を採取し、十分に瀉血後、測定時まで凍結保存した。

なお、術前検査では THR-221の皮内反応は全例陰性であり、肝・腎機能も正常であった。

2) 濃度測定法

THR-221の濃度は *K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌とする寒天平板カップ法により測定した。血中濃度の測定においては標準希釈系列の調整にヒト血清を用い、また組織内濃度の測定においては pH 7.0の0.1 M リン酸緩衝液で希釈した。組織は切除組織片約1gを精密に測定後、ホモゲナイザーで組織乳剤とし、これをリン酸緩衝液で希釈してその遠心上清を定量した。

2. 臨床的検討

昭和61年4月から昭和61年11月までに、当科に入院した女性性器感染症14症例を対象とし、THR-221の投与を行った。

症例の内訳は子宮内膜炎、子宮溜膿腫、子宮付属器炎、卵管溜膿腫、産褥子宮内感染および乳腺炎である。

年齢は18歳から63歳で、投与方法は1日2g(分2)の点滴静注を原則としたが、一部症例においてのみ4g(分2)の投与を行った。投与期間は3日から7日間で、本剤の総投与量は6.0~28.0gであった。

細菌培養は子宮内分泌物あるいは乳汁を採取して行った。細菌学的効果は検出された起炎菌の消長をみて、陰性化(消失)、減少、不変および菌交代に分けて判定した。

臨床効果は自他覚所見の推移により以下の基準で判定を行い、著効、有効、無効の3段階で判定した。

- 1) 著効: 主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒した場合
- 2) 有効: 主要自他覚所見が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒に至った場合
- 3) 無効: 自他覚所見が不変または悪化をみた場合

本剤使用中における副作用については本剤に起因するとおもわれる血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数, 血液像), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査(BUN, s-Cr), 尿検査を行い, 検査値異常変動を示した症例については本剤との関連の有・無について検討を加えた。

II. 成 績

1. 婦人性器組織内濃度

子宮筋腫にて子宮全摘術を施行した7例を対象に術前、本剤1.0gのone shot 静注を行い、各種性器組織内への本剤の移行を投与後35分から3時間30分の摘出材料で検討した。子宮動脈結紮時間が摘出時間を示すが、そのときの肘静脈血清中濃度は32.8~96.9 $\mu\text{g/ml}$ で、子宮動脈血濃度の32.8~96.9 $\mu\text{g/ml}$ と同じ値を示した(Table 1)。また、これら血中濃度および各種性器組織濃度をone compartment modelに基づき解析したsimulation curve式を示した(Table 2)。

子宮および子宮付属器へは、本剤はかなり高い組織移

行性を示しており、卵管、卵巣、子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部および子宮腔部の濃度は8.6~34.4, 13.3~34.4, 13.3~24.3, 14.1~31.3, 14.9~32.8および16.4~39.1 $\mu\text{g/g}$ となり、個体差や各組織により若干のばらつきがみられるものの、本剤の婦人性器組織への移行は良好であった(Table 1, Fig. 2)。

Table 2 Parameters of simulation curve of THR-221 in serum and genital tissues after i. v. injection of 1.0 g

Parameters	Simulation curve $C=C_0e^{-kt}$	
	C_0 ($\mu\text{g/ml}$ or g)	k (h^{-1})
Vein	117.4	0.0064
Uterine artery	114.9	0.0066
Ovary	27.4	0.0021
Tube	42.2	0.0065
Portio	35.9	0.0029
Endometrium	28.3	0.0031
Myometrium	23.0	0.0016

Table 1 Concentration of THR-221 in serum and genital tissues after i. v. injection of 1.0g

Case No.	Age (y. o.)	BW (kg)	Time after administration (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
				Vein	Uterine artery	Tube	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio
1	49	—	35	93.76	93.76	26.58	19.56	28.16	20.36	26.58	32.84
2	46	—	60	71.88*	71.88	—	—	31.28	20.36	32.84	24.28
3	53	54.5	80	96.88	96.88	34.40	34.40	15.64	17.20	26.58	39.08
4	39	58	90	50.00*	53.13	29.72	23.56	20.36	24.28	32.84	29.72
5	39	57	140	34.38*	34.38	20.36	22.74	20.36	23.56	22.74	17.98
6	38	48	175	45.32*	42.19	11.34	21.94	14.08	18.76	15.64	34.40
7	39	50.4	210	32.82	32.82	8.60	13.30	18.76	13.30	14.86	16.42

* Case No. 2 : 96.88 (30min)

4 : 81.38 (30min), 68.75 (60min)

5 : 100.00 (30min), 87.50 (60min)

6 : 112.52 (60min), 65.63 (60min)

2. 臨床成績

THR-221を産婦人科領域の性器感染症および産褥乳腺炎計14例に使用した(Table 3)。

対象疾患の内訳は子宮内膜炎3例, 産褥子宮内感染2例, 子宮溜膿腫2例, 子宮内膿炎+子宮付属器炎3例, 子宮付属器炎1例, 卵管溜膿腫(子宮付属器膿瘍)1例, 子宮内膜炎+骨盤腹膜炎1例および産褥乳腺炎1例である。

その成績は着効2例, 有効10例, 無効2例で, 有効率85.7%の結果を得た。また14例中投与前に子宮内より菌を分離できたのは11例(このうち乳汁分離菌1例を含む)で, このうち単独感染6例, 複数菌感染5例であった。細菌学的効果は投与後の菌検査不能な1例を除き菌消失2例, 菌交代4例, 減少もしくは一部消失2例および不変2例であり, 残り3例中1例は子宮内培養陰性, 他2例(骨盤腹膜炎, 卵管溜膿腫)は菌検査が不能であった。本剤投与後菌消失をみたのは *S. sanguis*, *Bacteroides* sp., β -*Streptococcus* であり, 無効例では *E. cloacae* が投与前後検出されている。また, *Bacteroides* sp., *E. faecalis*, *P. aeruginosa* が交代菌として検出された。

3. 副作用・臨床検査値異常

14例全例, 投与に伴う副作用および投与前後の臨床検査値(肝機能, 腎機能など)には特記すべき異常所見は認められなかった。

められなかった。

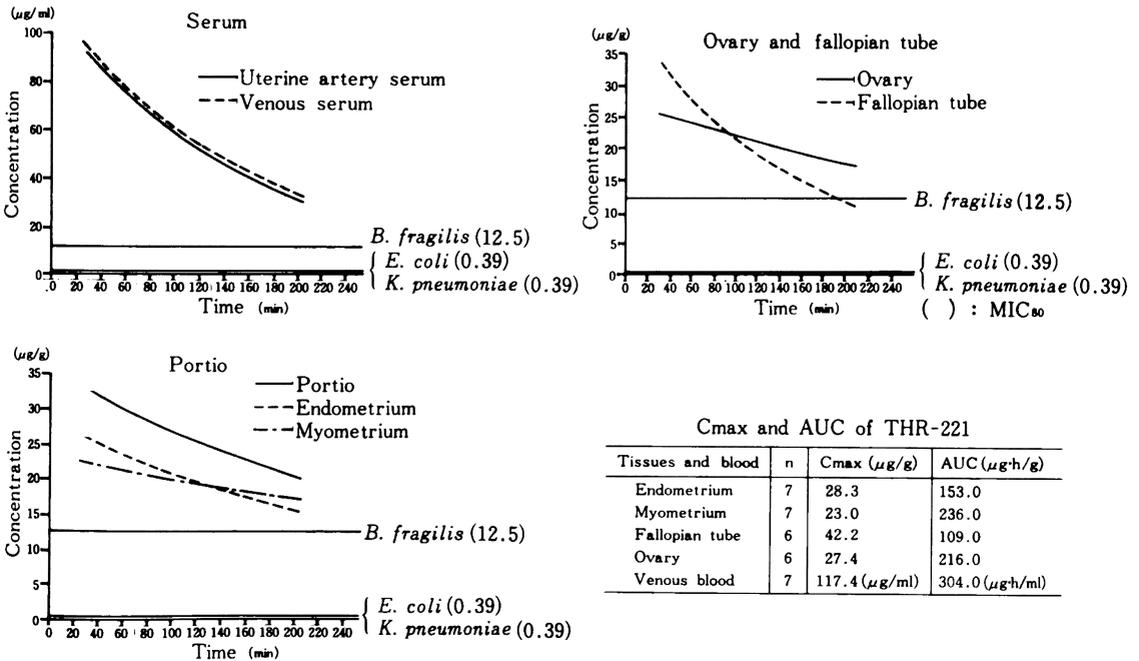
III. 考 察

近年 cephem 剤の開発が目覚ましく, 抗菌力および分解酵素に対する安定性の面で, 特色ある数多くの薬剤が登場している²⁾。ことに第三世代 cephem 剤はグラム陰性菌に対する抗菌力が一段と優れているもののグラム陽性菌に対する抗菌活性が低い弱点を有しているため, 各 cephem 剤についてそれぞれの特色を生かした使用法が望まれているのが現状である。

ここに報告する THR-221はグラム陰性菌, 嫌気性菌には第三世代の cephem 剤にはほぼ匹敵した抗菌力を有し, 感染動物実験の成績でも MIC から期待された以上の治療効果が得られている。同時に, 本剤は優れた臓器, 組織移行が認められており, 血中濃度も CTT とほぼ類似した濃度曲線がみられていることから¹⁾, 今回我々は本剤の基礎的検討の一つとして, 本剤1.0g one shot 静注時の婦人性器組織への移行性を検討した。

すなわち, 投与後35分~3時間30分の成績では症例により若干のばらつきがみられるとは言え, 子宮各組織(筋層, 内膜, 頸部, 腔部), 卵管, 卵巣の各組織を通じ平均20~30 $\mu\text{g/g}$ の濃度移行がみられ, これらの値は産婦人科領域の感染症から高頻度に分離される *K. pneumo-*

Fig. 2 Concentration of THR-221



Cmax and AUC of THR-221

Tissues and blood	n	Cmax ($\mu\text{g/g}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
Endometrium	7	28.3	153.0
Myometrium	7	23.0	236.0
Fallopian tube	6	42.2	109.0
Ovary	6	27.4	216.0
Venous blood	7	117.4 ($\mu\text{g/ml}$)	304.0 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)

Table 3 Clinical effect of THR-221

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Dose		Organism		Note (Clinical response)	Effect*	Side-effects
			Daily (g)	Days	Before	After			
1	27	Endometritis Adnexitis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>P. anaerobius</i> (+)	<i>E. faecalis</i> (+)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 9,100→7,100	+	Diarrhea (Slight)
2	29	Endometritis Adnexitis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>P. magnus</i> (+)	<i>E. faecalis</i> (±)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Uterine Tenderness ↓ WBC 17,000→4,400 CRP 4(+)->1(+)	+	-
3	34	Endometritis Adnexitis	2.0 d.i.	5	No growth		Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 8,200→4,500 CRP 1(+)->(-)	+	-
4	44	Endometritis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>S. morbillorum</i> (±) <i>E. faecalis</i> (±)	<i>Bacteroides</i> sp. (+)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 14,300→7,800 CRP 3(+)->(-)	+	-
5	28	Endometritis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>S. sanguis</i> (±) <i>Bacteroides</i> sp. (±)	(-)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 11,600→5,400 CRP 2(+)->(-)	±	-
6	35	Endometritis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>β-Streptococcus</i> sp. (+)	(-)	Slight fever ↓ Low abdominal pain ↓ Uterine Tenderness ↓ WBC 11,900→4,900 CRP 1(+)->(-)	+	-
7	60	Endometritis Pelveoperitonitis (Cancer of the cervix)	2.0 d.i.	7		<i>E. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 12,400→8,700	+	-
8	19	Puerperal endometritis (After cesarean section)	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>E. cloacae</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>E. aerogenes</i> (+)	<i>E. cloacae</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>E. aerogenes</i> (+)	Slight fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 8,700→9,000 CRP 4(+)->2(+)	-	-
9	25	Puerperal intrauterine infection (After cesarean section)	2.0 d.i.	4	Uterus : <i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>Bacteroides</i> (+)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Uterine Tenderness ↓ WBC 9,500→6,900 CRP 1(+)->(-)	+	-
10	60	Pyometra (Cancer of the cervix)	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>E. cloacae</i> (±)	<i>E. cloacae</i> (+)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 10,000→10,400 CRP 1(+)->(-)	-	-
11	63	Pyometra (Cancer of the cervix)	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. faecalis</i> (±)	<i>E. faecalis</i> (+)	Slight fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness ↓ WBC 7,500→8,100 CRP 1(+)->(-)	+	-
12	34	Pyosalpinx	2.0 d.i.	5			Slight fever ↓ Low abdominal pain ↓ Extirpation of uterine tube (the next day) WBC 9,100→2,800 CRP 2(+)->(-)	+	-
13	18	Adnexitis	2.0 d.i.	5	Uterus : <i>P. aeruginosa</i> (±) <i>E. faecalis</i> (±)	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. faecalis</i> (±)	Fever ↓ Low abdominal pain ↓ Tenderness of adnexa ↓ WBC 19,800→5,400 CRP 4(+)->1(+)	±	-
14	20	Puerperal mastitis	2.0 d.i.	3	Milk : coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (±)		Fever ↓ Mastodymia ↓ Tenderness of breast ↓ WBC 9,800→4,800 CRP 4(+)->2(+)	+	-

*# : Excellent + : Good ± : Poor

niae (MIC₅₀: 0.39 μg/ml), *E. coli* (MIC₅₀: 0.39 μg/ml), *B. fragilis* (MIC₅₀: 12.5 μg/ml)などのグラム陰性桿菌のMICをカバーできる成績とおもわれる (Fig. 2)。したがって、我々の領域で検出率の高い嫌気性菌を含めて、分離菌に対する本剤の幅広い抗菌力と性器組織への移行性を考えあわせると、本剤の臨床上の有用性は十分に予測できるものである。

つぎに臨床成績であるが、骨盤内感染症は起炎菌の分離が困難なことが多いこと、また、分離できても起炎菌にいろいろなパターンがみられること、複数菌の分離が多いこと³⁾を考えると、本剤のような広域抗生剤の使用意義は高いものである。事実、今回の臨床例は14例であるが、1日2gの静注(点滴)3~7日間の投与で12例が有効以上で、有効率85.7%の成績が得られたことより、頻

度の高い子宮内感染、子宮付属器炎への本剤の臨床応用は充分期待できる。投与量では、静注ないしは点滴静注法で1日2g投与が中等度感染症に対しての一般的な用量と考えられる。

副作用については特に問題となる点は認められていない。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム V. THR-221(Cefodizime), 盛岡, 1987
- 2) 松田静治: 骨盤内感染症, 産婦人科の実際 31: 959~963, 1982
- 3) 松田静治: 抗生剤の進歩, 産科と婦人科 52: 31~39, 1985

CEFODIZIME (THR-221) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MASAOKI SUZUKI, RYOICHIRO MIYAZAKI and OH KINKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University,
and Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital, Tokyo

We performed a basic and clinical study on cefodizime (THR-221), an injectable cephem, to evaluate its usefulness in obstetric and gynecological infections.

Favorable distribution to the uterus and adnexa was shown after administration of the drug at 1 g, and the levels in these tissues were enough to cover main pathogens in the treatment of various obstetric and gynecological infections.

Two grams per i.v. injection (or drip infusion) was given to a total of 14 patients with pelvic infections (intrauterine infection, pyometra, adnexitis, etc.) and puerperal endometritis, and the efficacy rate was 85.7% (12 patients).

Bacteriologically, isolates included various anaerobes, *Streptococcus*, aerobic Gram-negative bacilli, etc. Three strains were eliminated and 2 strains (*E. cloacae*) replaced.

No notable adverse reactions occurred and no abnormal laboratory findings were detected.