

## 産婦人科領域における cefodizime の基礎的・臨床的検討

柳 澤 隆・八ツ橋良三・植村 次雄・水口 弘司

横浜市立大学医学部産婦人科学教室\*

(平成元年1月24日受付)

新しく開発されたセフェム系抗生剤である cefodizime (CDZM) について、産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1) CDZM 1g を点滴静注した場合、肘静脈血清中濃度は投与開始 45 分後に約 40  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、以後減少し、180 分後においても 10~18  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

CDZM 1g を点滴静注した場合、各性器組織濃度は、投与開始 45 分後に 15~24  $\mu\text{g/g}$  の範囲を示し、以後減少し 190 分後においても 7.4~11.7  $\mu\text{g/g}$  の範囲を示した。

CDZM 1g を静注した場合、後腹膜液移行は、投与 30 分後に、3.26 $\pm$ 2.42  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、以後、徐々に増加し、120 分後において 7.87 $\pm$ 1.93  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

2) 臨床的には、産婦人科領域感染症 5 例 (骨盤腹膜炎 3 例、ダグラス窩膿瘍と皮下膿瘍の合併 1 例および後腹膜膿瘍 1 例) に使用された。著効 1 例、有効 4 例の結果が得られ有効率は 100% であった。本剤処置による副作用および臨床検査値異常例は 1 例も認められなかった。

**Key words :** Cefodizime, 産婦人科領域感染症, 性器組織移行

Cefodizime (CDZM) はヘキスト社 (西独) とルセル社 (仏) で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 に示すとおり、セファロsporin 骨格の 7 位にセフォタキシムと同様の syn-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し、3 位に (5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl) thiomethyl 基を有している。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*Enterobacteriaceae* の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示す。

*In vivo* の感染動物実験の結果、MIC から期待された以上の優れた抗菌力を示し、免疫抑制下の感染においても優れた効果を示しており、また CDZM で処理された菌では食細胞による殺菌増強効果は他剤に比べて高いことが認められ、優れた臓器、組織移行が認められている。そこで今回我々は CDZM の産婦人科領域における基礎的臨床的検討を行なった。

## I. 対象および方法

## 1. 血中濃度と組織内濃度

横浜市立大学医学部病院産婦人科に入院し、子宮全摘術を受けた 4 例を対象とした。

まず術前に CDZM 1g を点滴静注し、次いで術中両

側子宮動脈結紮と同時に子宮動脈並びに肘静脈から採血し、直ちに遠心分離し、凍結保存した。また、子宮摘出後、卵巣、卵管、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部を採取し、血液を充分取り除いた後、凍結保存した。

後腹膜腔液は術後に CDZM 1g を静注し、ドレーンから経時的に滲出液を採出後、遠心上清を凍結保存した。

## 2. 臨床治験

昭和 62 年 7 月から昭和 62 年 10 月まで横浜市立大学医学部病院産婦人科に入院した 5 症例を対象とした。その年齢および診断名を Table 1 に示した。

CDZM 投与前後に、血液一般、尿一般、生化学的諸検査および細菌学的検査を行なった。本剤の投与方法としては全例点滴静注とした。投与期間は各症例の状態により異なっている。効果判定は臨床症状の改善など、主

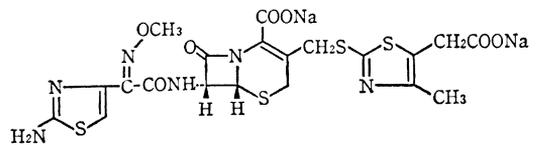


Fig. 1. Chemical structure of cefodizime

\* 横浜市区南区浦舟町 2-33

Table 1. Clinical effect of cefodizime

Case No.	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Treatment				Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					route	daily dose (g×times)	duration (days)	total dose (g)			
1	48	48.5	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i>	d.i.	1 × 2	3	6	unknown	good	-
2	46	44	Subcutaneous abscess + Douglas abscess	<i>S. aureus</i>	d.i.	2 × 2	7	28	unchanged	good	-
3	42	59	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i>	d.i.	2 × 2	5	20	unknown	excellent	-
4	22	40	Pelvic peritonitis		d.i.	2 × 2	8	32	unknown	good	-
5	18	47	Retroperitoneal abscess	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	d.i.	1 × 2	12	24	eradicated	good	-

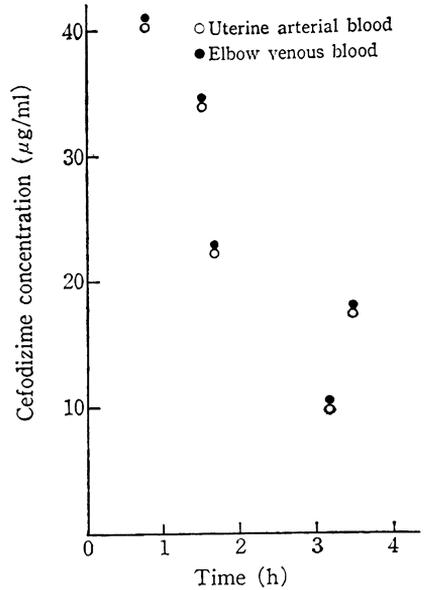


Fig. 2. Serum concentrations of cefodizime after intravenous drip infusion of 1g

要自他覚症状の経過を観察し、次の判定基準に従い判断した。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合。

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示しその後治癒した場合。

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善しない場合。

II. 成績

1. 血中濃度および組織内濃度

1g 点滴静注後の子宮動脈および肘静脈の血中濃度は Fig. 2 に示すとおりで点滴静注開始後最短 45 分から最長 205 分までにわたり測定した。子宮動脈と肘静脈での CDZM の血中濃度に差は認められず、静注 45 分で 40 µg/ml の値を示し、その推移は時間と共に漸減してゆくが、静注 180 分後でも 10~18 µg/ml の血中濃度を保っていた。

CDZM 点滴静注後の卵管、卵巣、子宮各部位の組織内濃度は Figs. 3~5 に示すとおりで点滴静注開始 45 分後で各組織間での濃度差は認められず、15~24 µg/g であった。各組織内濃度は点滴静注後時間と共に漸減してゆくが、190 分後でも 7.4~11.7 µg/g であった。

また CDZM 1g 静注後の血中濃度および後腹膜腔濃度は Fig. 6 に示すとおりで、血中濃度は静注後 30 分の 47.67 ± 7.28 µg/ml から静注後 120 分の 14.85 ±

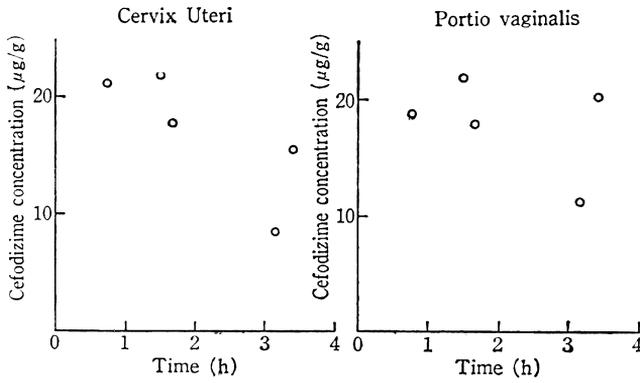


Fig. 3. Tissue concentrations of cefodizime in genital organs after intravenous drip infusion of 1g

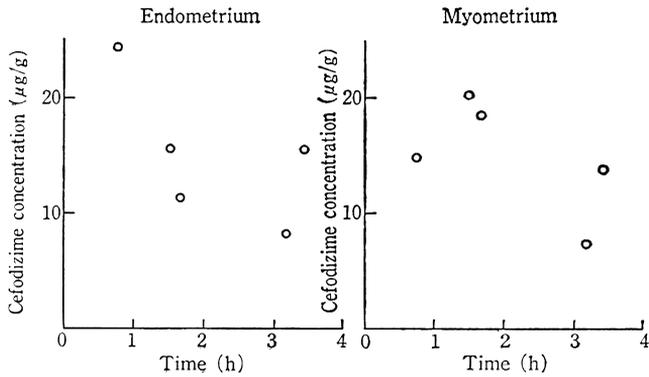


Fig. 4. Tissue concentrations of cefodizime in genital organs after intravenous drip infusion of 1g

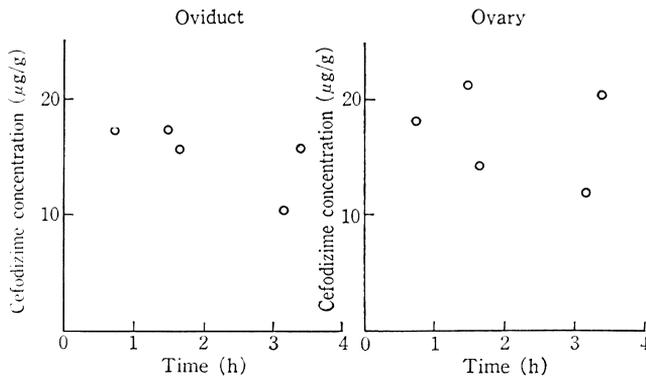


Fig. 5. Tissue concentrations of cefodizime in genital organs after intravenous drip infusion of 1g

2.02 μg/ml へと漸減するが、後腹腔液濃度は静注後 30 分の 3.26 ± 2.42 μg/ml から静注後 120 分の 7.87 ± 1.93 μg/ml となり比較的高い濃度が保たれた。

2. 臨床成績

全例の概要および分離菌を Table 1 に、臨床検査値を Table 2 に、個々の症例の臨床経過については Figs. 7～11 に示した。骨盤腹膜炎が 3 例、皮下およびダグラス窩膿瘍が 1 例、後腹膜膿瘍が 1 例でそのうち起炎菌を同

Table 2. Laboratory findings of patients treated with cefodizime

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1 h)
1	B	330	6,200	10.4	32.5		24	5	93	10	0.8	2+	
	A	295	5,000	9.7	29.2		31	3	98	7	0.9	2+	
2	B	358	13,500	11.3	33.3	38.5	13	7	147	6	0.8	6+	35
	A	357	8,000	11.1	33.4	44.1	27	11	145	8	0.7	3+	110
3	B	395	19,600	13.1	40.6	33.9	20	17	125	15	0.7	2+	3
	A	419	7,900	13.8	40.0	37.5	15	14	121	11	1.0	±	
4	B	435	14,100	13.1	40.8	23.3	12	7	92	8	0.8	±	5
	A	395	8,100	12.4	37.6	22.7	14	7	94	8	0.9	-	2
5	B	409	9,800	12.6	37.7	24.6	26	8	123	12	0.9	±	70
	A	384	8,000	11.9	36.5	32.2	19	16	118	8	0.8	-	40

B: Before administration, A: After administration

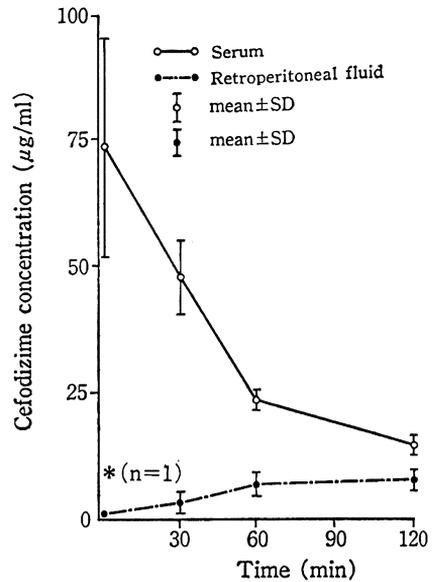


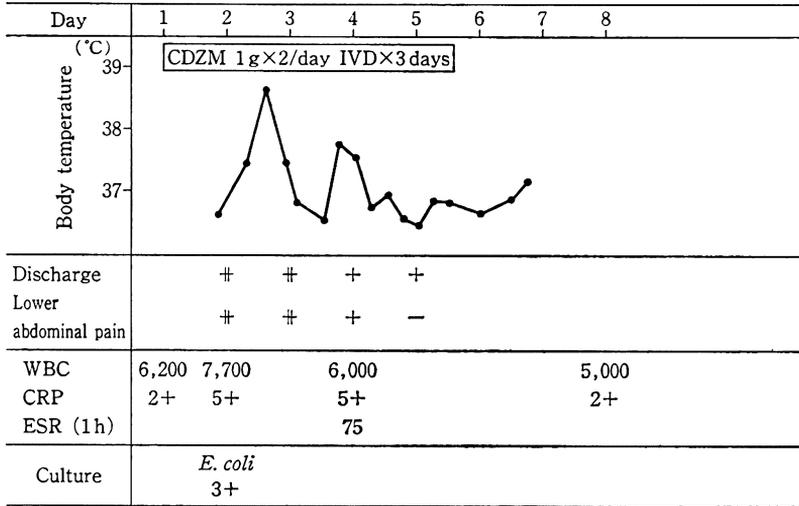
Fig. 6. Average concentrations of cefodizime in serum and retroperitoneal fluid after intravenous injection of 1 g

定できたものは4例であった。臨床効果は著効1例、有効4例であり、細菌学的効果として菌の陰性化が認められたものは1例であった。

症例1は、卵巣癌Ⅲ期術後の症例で、昭和60年5月に単純子宮全摘、両側付属器摘出術を施行しその後化学療法を続けていた。昭和62年7月中旬より下腹部痛が出現し、性器出血も認めたため入院となったもので、入院後38°C台の発熱があり、腔分泌物より*E. coli*が検出されたため、骨盤腹膜炎の診断となった。白血球数は7,700であったがCRPは5+であった。CDZM 1日2g点滴静注3日間に下腹部痛軽減したため有効と判定した。投与終了後CRPも2+となった。

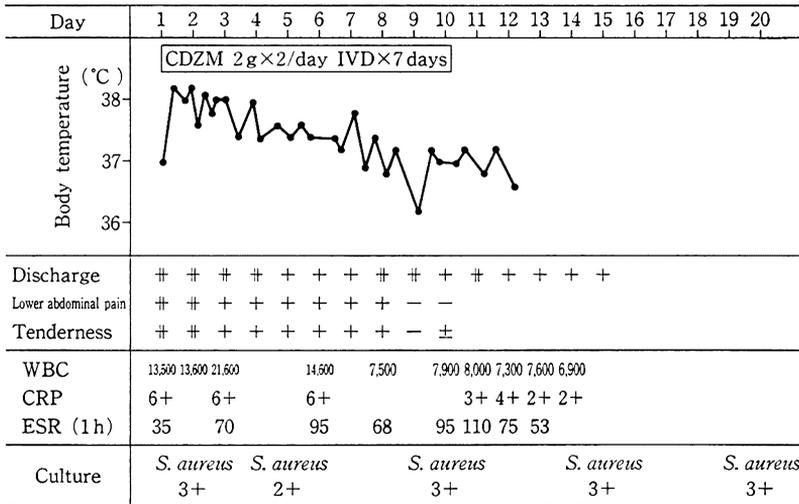
症例2は、昭和62年7月20日、他院にて左卵巣腫瘍の診断で左付属器摘出術を受けた症例である。術後発熱が続いていたが、7月29日より下腹部腫瘍出現し、症状悪化したため8月1日当科へ入院となった。入院時白血球数13,500、38°C台の発熱が続いていた。皮下血腫および後腹膜血腫の疑いによって緊急手術を施行したところ、皮下膿瘍およびダグラス窩膿瘍であり、細菌学的検査にて*S. aureus*が検出できた。CDZM 1日4gを2回に分けて点滴静注7日間施行したところ、下腹部痛軽減し、投与8日目には白血球数7,500、発熱も37°C台となった。有効と判定した。

症例3は、突然の下腹部痛および38°C台の発熱にて



CDZM : cefodizime

Fig. 7. Case No. 1, 48 y. o., pelvic peritonitis



CDZM : cefodizime

Fig. 8. Case No. 2, 46 y. o., subcutaneous abscess and douglas' abscess

入院となった症例で、入院時ダグラス窩穿刺にて膿汁が吸引でき、*E. coli* が検出できたため骨盤腹膜炎の診断となった。また入院時白血球数は 19,600、CRP は 2+ であった。入院後 CDZM 1 日 4g を 2 回に分けて点滴静注したところ、投与翌日から解熱し投与 4 日目には下腹部痛消失し、白血球数 8,600 となった。またダグラス窩穿刺にて膿汁がまったく吸引できなかったため著効と判定した。

症例 4 は、突然の下腹部痛にて入院となった症例で、下腹部全体に Blumberg 徴候を認めダグラス窩穿刺に

て膿汁が吸引できたため骨盤腹膜炎の診断となった。入院時白血球数 14,100 であったが入院後 CDZM 1 日 4g を 2 回に分けて点滴静注したところ、投与 4 日目より下腹部痛等の臨床症状軽快し、投与 8 日目には白血球数 5,500 となり、ダグラス窩穿刺にても膿汁が吸引できなくなった。本例は有効と判定した。

症例 5 は、尿閉症状にて他院を受診したところ下腹部腫瘤を認めたため当科紹介入院となったもので、入院後後腹膜膿瘍排膿、ドレーン留置術を施行した。膿瘍からは起炎菌として *P. aeruginosa* が検出され、手術時白

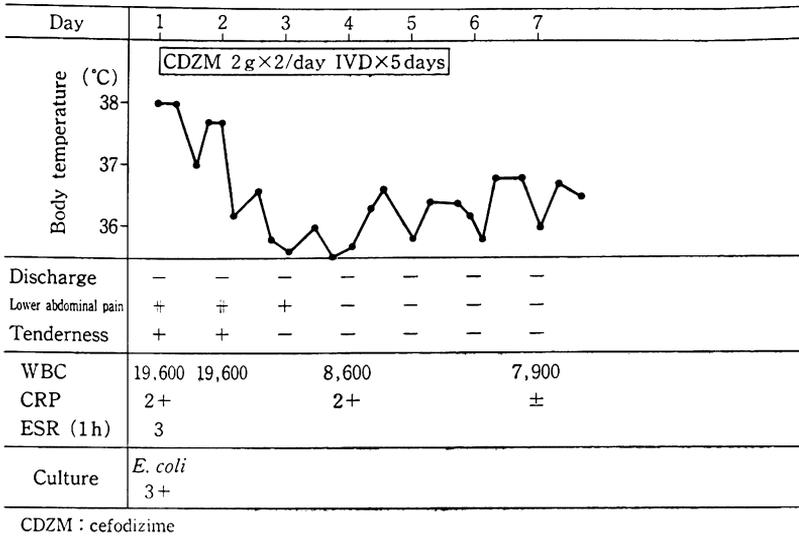


Fig. 9. Case No. 3, 24 y. o., pelvic peritonitis

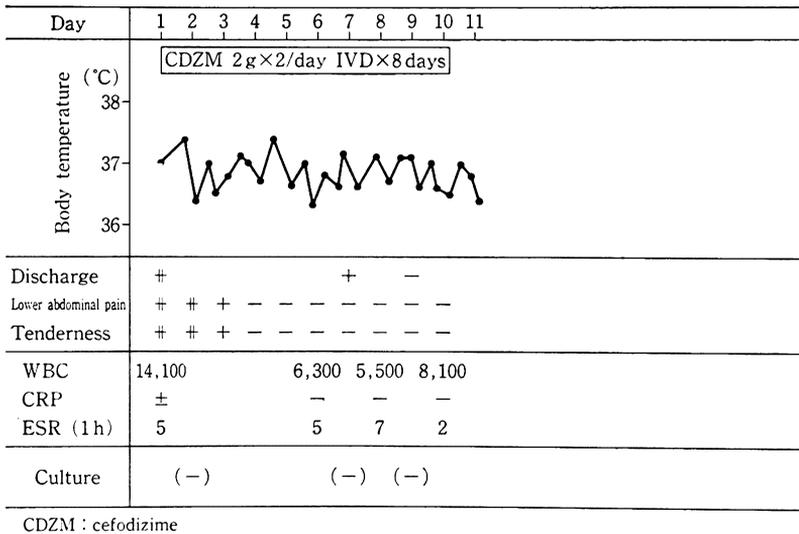


Fig. 10. Case No. 4, 22 y. o., pelvic peritonitis

白血球数 12,200, CRP+であった。術後 CDZM 1日2g を2回に分けて点滴静注したところ、投与5日目より下腹部痛等臨床症状軽快し、白血球数も6,000前後となった。本例は有効と判定した。

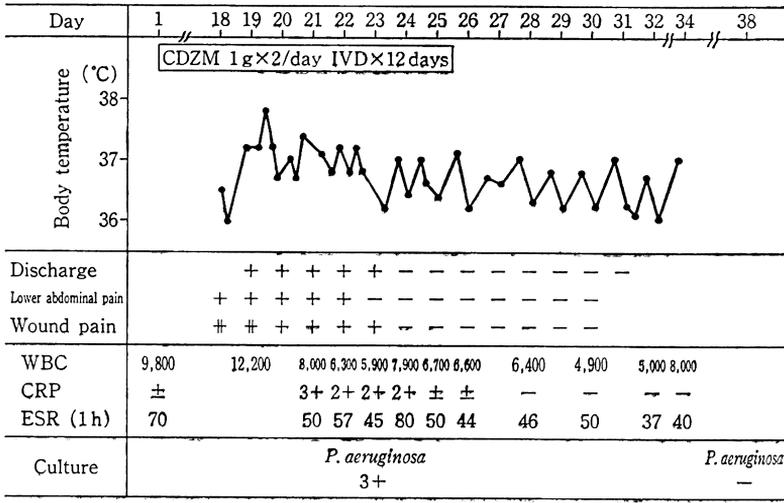
以上5例のうちで副作用を認めたものはなかった。

III. 考 察

婦人科感染症を含めて、通常感染症患者に抗生剤治療をする場合、抗菌力と同時にその薬剤の病巣組織内移行が問題となる。抗生剤の種類によりその血中濃度は異なり、血中濃度と組織内濃度は必ずしも平行するとは限ら

ないと言われている。

婦人科領域の感染症の起炎菌としては、*S. aureus* などのグラム陽性菌から *E. coli* などのグラム陰性菌まで広範囲にわたるが、感染症治療に際してはまず起炎菌を同定しそれを含む抗菌スペクトルを有する抗生剤を投与することが原則である。婦人科領域の感染症では起炎菌の同定が困難な場合が多いので、広域スペクトルの抗生剤が使用される傾向がある。そこで今回我々は、広域抗菌スペクトルを有するセフェム系抗生物質である CDZM を用いて基礎的、臨床的検討を行なった。



CDZM: cefodizime

Fig. 11. Case No. 5, 18 y. o., retroperitoneal abscess

血中濃度は子宮動脈と肘静脈とでほとんど差異はなく、時間と共に漸減し、報告されている血中半減期 2~2.5 時間にはほぼ一致する血中動態を示した。

血中濃度と組織内濃度との比較では、最も高い薬剤移行を示したのは子宮腔部でその血清比は 46.2~113.3%、最も低いのは子宮内膜でありその血清比は 45.5~87.0%、平均 71.7% であった。血中濃度と組織内濃度との比較について、草場ら<sup>2)</sup>は cefamandole の子宮内濃度は 20~40% であるとし、三上ら<sup>3)</sup>は sulbenicillin の子宮内濃度は 30~50% とし、平林ら<sup>4)</sup>は cefmetazole について子宮で 2~37%、付属器で 5~35% であるとし、張ら<sup>5)</sup>は cefoperazone について子宮内で 50% 前後としている。さらに大塚ら<sup>6)</sup>は piperacillin で血清比は 25~30% であるとし、松山ら<sup>7)</sup>は cefbuperazone で平均 34.7% と報告している。諸条件の差異を考えると正確には比較できないが、CDZM は諸家の報告する他の薬剤と比較して少なくとも同等以上の組織内濃度が得られることが推察された。

菌が検出同定された症例について検討してみると、症例 3 で MIC 0.39 µg/ml の *E. coli* が消失し、臨床症状も急激に改善したため著効と判定した。

症例 1 では起炎菌は *E. coli* であったが臨床症状の改善に 3 日以上を要したため有効と判定した。

症例 2 では起炎菌は *S. aureus* であり、CDZM への感受性は中等度であるとのことになっており、症例 5 で

は起炎菌は *P. aeruginosa* であり CDZM への感受性は弱いことになっているが、それぞれ臨床症状の改善をみたので有効と判定した。

全症例に副作用は認められない CDZM は婦人科感染症に対する有効な抗生剤と思われる。

文 献

- 1) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム THR-221 (cefodizime), 1987 (盛岡)
- 2) 草場徳雄, 大塚尚之, 村井和夫, 住吉好雄, 塩島令儀: Cefamandole の子宮及び付属器内濃度。Chemotherapy 27 (S-5): 559~564, 1979
- 3) 三上厳信, 岩砂眞一, 早崎源基, 加藤隆治, 野田克己: 産婦人科領域における SBPC(Lilacillin®) の組織移行性と臨床。産婦人科の世界 31: 467~473, 1979
- 4) 平林光司, 岡田悦子, 岡本 司, 福永政司: 産婦人科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 575~581, 1978
- 5) 張 南薫, 国井勝昭, 福永完吾, 出口浩一, 荒井博敏, 中島良文, 野口雅志, 林 敏雄: 産婦人科領域における cefoperazone の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 29: 53~67, 1981
- 6) 大塚尚之, 植村次雄, 水口弘司: 産婦人科領域における piperacillin の基礎的, 臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 35: 2200~2205, 1982
- 7) 松山明美, 柳澤 隆, 大塚尚之, 植村次雄, 水口弘司: 産婦人科領域における T-1982 (cefbuperazone) の基礎的臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 36: 963~967, 1983

## CEFODIZIME IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKASHI YANAGISAWA, RYOUZO YATSUHASHI, TSUGIO UEMURA  
and HIROSHI MINAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Yokohama City University,  
2-33 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

We performed basic and clinical studies on cefodizime (CDZM), a newly developed cephem antibiotic agent, in obstetrics and gynecology and obtained the following results.

1) The cubital vein blood level of CDZM was approximately  $40 \mu\text{g/ml}$  at 45 min after initiation of i. v. drip infusion of 1 g, then declined and remained at  $10\sim 18 \mu\text{g/ml}$  for 180 min. The concentration of CDZM in genital organ tissues ranged from  $15\sim 24 \mu\text{g/g}$  at 45 min after i. v. drip infusion of 1 g, then declined and remained at  $7.4\sim 11.7 \mu\text{g/g}$  for 190 min.

The transfer of CDZM into retroperitoneal fluid was  $3.26\pm 2.42 \mu\text{g/ml}$  at 30 min after i. v. administration of 1 g, then increased gradually and reached  $7.87\pm 1.93 \mu\text{g/ml}$  at 120 min.

2) In the clinical study, CDZM was administered to 5 patients with obstetric and gynecological infections (3 with pelvic peritonitis, 1 with Douglas' and subcutaneous abscess and 1 with retroperitoneal abscess).

The clinical results were excellent in 1 case and good in 4, the efficacy rate being 100%. No side effects were observed in any cases treated.