

Cefpirome sulfateの女性性器移行性に関する研究

本郷基弘・清水礼子・赤堀周一郎・高知利勝

繁田浩三・広瀬加容子・半田 充

岡山赤十字病院産婦人科*

腹式単純子宮全摘術を施行する患者45例に注射用新セフェム系抗生物質cefpirome sulfate(略号CPR)を0.5gまたは1g静注し、肘静脈および子宮動脈の血漿中濃度推移ならびに子宮および子宮付属器への移行性を検討した。

0.5g, 1g投与群とも肘静脈と子宮動脈の血漿中濃度はほぼ同レベルの推移を示した。そのピーク値は0.5g投与群でそれぞれ37.0 $\mu\text{g/ml}$, 38.1 $\mu\text{g/ml}$, 1g投与群でそれぞれ77.5 $\mu\text{g/ml}$, 72.9 $\mu\text{g/ml}$ で用量依存性を示した。半減期は0.5g投与群で肘静脈血, 子宮動脈血それぞれ0.96時間, 1.05時間, 1g投与群ではそれぞれ1.27時間, 1.48時間であった。各組織内濃度のピークは15~30分で、そのピーク値は0.5g, 1g投与群それぞれ卵管(29.4 $\mu\text{g/g}$, 50.0 $\mu\text{g/g}$), 子宮頸部(25.3 $\mu\text{g/g}$, 47.0 $\mu\text{g/g}$), 子宮腔部(25.1 $\mu\text{g/g}$, 42.3 $\mu\text{g/g}$), 子宮体部筋層(24.0 $\mu\text{g/g}$, 32.9 $\mu\text{g/g}$), 子宮内膜(19.4 $\mu\text{g/g}$, 31.8 $\mu\text{g/g}$), 卵巣(20.9 $\mu\text{g/g}$, 24.1 $\mu\text{g/g}$)の順に高値を示した。いずれの組織においてもピークに達する時間は早く、血漿中濃度に比例して漸減した。また、各組織内濃度のピーク値に対する肘静脈血漿中濃度比は0.5g, 1g投与群を通して0.42~0.93と良好であった。

以上CPRの女性性器への移行は良好であり、本剤の抗菌力を考え合わせると、産婦人科領域感染症における有用性は高いものと推測される。

Key words: Cefpirome, CPR, 女性性器移行性

新セフェム系抗生物質cefpirome sulfate(略号CPR)の抗菌スペクトルは、グラム陽性、陰性菌の広範囲の菌種に対して、強い抗菌力を示し、特に従来のセフェム系抗生物質であり効果の期待できなかった*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*ならびに*Serratia marcescens*に対して優れた抗菌作用を示す¹⁾。また、その抗菌作用は殺菌的であり、各種細菌の産生する β -lactamaseに対して、低結合親和性を有し、極めて安定である^{2,3)}。

本剤は、静注、点滴静注により、用量依存的に高い血中濃度が得られ、その生物学的半減期は1.7時間である。本剤は、生体内で代謝を受けることなく、投与後24時間までに85~95%が未変化体として尿中に排泄される⁴⁾。

今回我々は、本剤について産婦人科領域での感染症に対する抗生剤選択の指標の一つとなる性器組織への移行性および用量依存性を検討したので、その成績について報告する。

I. 対象ならびに試験方法

1. 対象

1988年9月から1989年8月までの間に、岡山赤十字病院において、子宮筋腫および良性小卵巣腫瘍を伴った子宮筋腫のために、両側付属器を含めて腹式単純子宮全摘術を施行した患者45例を対象とした。

年齢は44歳から55歳まで(平均48.0歳)であり、体重は40.0 kgから67.0 kgまで(平均50.0 kg)であった。全例に術前の肝機能および腎機能検査の異常は認められなかった。

2. 投与方法および検体採取法

CPR 0.5gおよび1gを生理食塩液10 mlに溶解し、5分間かけて静脈内投与した。薬剤投与終了時点から正確に15, 30分, 1, 2, 4, 6および8時間経過後、分離展開した両側の子宮動脈を挟鉗した。同時に挟鉗部位から近側の子宮動脈および肘動脈から5 mlヘパリン加採血し、速やかに血漿分離後、 -20°C 以下に凍結保存した。子宮および付属器は摘出後ただちに切り出しを行ったが、不可能な場合は計量後速やかに冷蔵庫に保存し、少なくとも2時間以内に組織の切り出しを行った。1~2 gの卵巣、卵管、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部と子宮内膜の全部を採取し、表面に付着した血液をガーゼで清拭したのち、速やかに -20°C 以下に凍結保存した。なお、薬剤投与終了時点から起算して、両側子宮動脈挟鉗時点をもって検体採取時点とした。摘出物重量は160 gから1470 gまで(平均490.8 g)であった。

3. 濃度測定法

検体はゆっくり解凍後、血漿はそのまま、組織は4倍

* 〒700 岡山市青江65-1

量の0.1 Mリン酸緩衝液(pH6.0)を加えてホモジナイズした後、12,000 r.p.m.で5分遠心分離し、その上清を測定に供した。本剤の濃度測定には、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌として薄層ディスクにより行ない、検定用培地はクエン酸ナトリウム培地を用いた。

II. 成績

本剤0.5gまたは1g静注後、15、30分、1、2、4、6時間後および8時間後に各3～5例の検体採取した45例について、血漿中濃度、子宮および付属器組織内濃度を測定した。成績はTable 1、2に一括表示した。

1. 血漿中濃度

本剤0.5g静注後の血漿中濃度は、肘静脈血と子宮動脈血との間にはほとんど差は認められず、投与後15分では、それぞれ、 $37.0 \pm 7.37 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SD以下同じ)、 $38.1 \pm 8.84 \mu\text{g/ml}$ を示した。以後緩やかに減少し、4時間後では、それぞれ、 $2.74 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ 、 2.79 ± 0.40

$\mu\text{g/ml}$ を示した(Table 1)。
また、1g投与群においても0.5g投与時と同様に肘静脈血と子宮動脈血間に差は認められず、投与後15分ではそれぞれ $77.5 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $72.9 \pm 11.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。以後減少し、8時間後では、それぞれ $1.65 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ 、 $17.5 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ を示した(Table 2)。

Two-compartment modelを用いて解析を行い、Simulation curveをFig. 1、2に示した。肘静脈と子宮動脈とはほぼ同様の推移曲線を示した。血漿中の半減期は、0.5g投与群で、肘静脈血、子宮動脈血、それぞれ0.96時間、1.05時間であり、また、1g投与群で1.27時間、1.48時間であった。AUC値は0.5g投与群で、それぞれ $66.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、 $64.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、1g投与群で $143.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、 $136.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった(Table 3)。血漿中濃度およびAUC値は、投与量にほぼ比例した増加が認められた。

Table 1. Tissue and plasma concentrations of cefpirome after intravenous injection of 0.5 g

Time (h)	Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)					
				cubital vein	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	oviduct	ovary
0.25	1	51	48.5	28.6	27.9	15.3	19.0	21.3	21.3	22.0	20.8
	2	49	46.0	40.0	42.8	26.9	27.9	31.8	29.1	30.4	20.8
	3	50	55.0	42.4	43.6	15.9	25.1	21.0	21.5	35.7	21.1
	mean $\pm$ SD	50.0 $\pm$ 1.00	49.8 $\pm$ 4.65	37.0 $\pm$ 7.37	38.1 $\pm$ 8.84	19.4 $\pm$ 6.53	24.0 $\pm$ 4.55	24.7 $\pm$ 6.15	24.0 $\pm$ 4.45	29.4 $\pm$ 6.91	20.9 $\pm$ 0.17
0.5	4	48	67.0	29.2	23.0	14.0	12.9	19.5	20.6	23.2	17.9
	5	51	47.5	39.7	40.4	16.7	19.8	33.3	29.6	27.6	20.1
	6	50	54.5	34.1	29.9	10.3	22.6	23.1	25.2	26.2	14.0
	mean $\pm$ SD	49.7 $\pm$ 1.53	56.3 $\pm$ 9.88	34.3 $\pm$ 5.25	31.1 $\pm$ 8.76	13.7 $\pm$ 3.21	18.4 $\pm$ 4.99	25.3 $\pm$ 7.16	25.1 $\pm$ 4.50	25.7 $\pm$ 2.25	17.3 $\pm$ 3.09
1.0	7	55	39.0	26.7	26.1	13.7	11.1	16.7	16.7	17.4	19.3
	8	49	50.5	20.4	16.4	10.1	6.42	7.50	9.72	13.1	14.0
	9	47	46.0	23.0	21.9	8.70	6.81	11.9	15.3	14.9	16.1
	mean $\pm$ SD	50.3 $\pm$ 4.16	45.2 $\pm$ 5.80	23.4 $\pm$ 3.17	21.5 $\pm$ 4.86	10.8 $\pm$ 2.58	8.11 $\pm$ 2.60	12.0 $\pm$ 4.60	13.9 $\pm$ 3.69	15.1 $\pm$ 2.16	16.5 $\pm$ 2.67
2.0	10	46	66.0	8.11	9.58	4.60	3.60	3.72	4.92	5.22	5.37
	11	48	47.0	9.79	9.62	2.91	3.75	3.84	5.67	4.38	7.41
	12	45	55.0	15.2	14.8	3.16	5.91	7.26	7.83	8.28	10.1
	mean $\pm$ SD	46.3 $\pm$ 1.53	56.0 $\pm$ 9.54	11.0 $\pm$ 3.70	11.3 $\pm$ 2.89	3.56 $\pm$ 0.91	4.42 $\pm$ 1.29	4.94 $\pm$ 2.01	6.14 $\pm$ 1.51	5.96 $\pm$ 2.05	7.63 $\pm$ 2.37
4.0	13	47	59.0	2.46	2.94	1.17	1.83	2.10	2.49	2.34	3.03
	14	49	47.5	2.77	2.34	0.99	1.11	1.17	1.83	1.35	2.10
	15	48	68.0	3.00	3.10	0.87	0.81	0.81	0.90	0.97	2.70
	mean $\pm$ SD	48.0 $\pm$ 1.00	58.2 $\pm$ 10.3	2.74 $\pm$ 0.27	2.79 $\pm$ 0.40	1.01 $\pm$ 0.15	1.25 $\pm$ 0.52	1.36 $\pm$ 0.67	1.74 $\pm$ 0.80	1.55 $\pm$ 0.71	2.61 $\pm$ 0.47

Table 2. Tissue and plasma concentrations of cefpirome after intravenous injection of 1 g

Time (h)	Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)					
				cubital vein	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	oviduct	ovary
0.25	1	45	51.5	68.7	65.3	30.0	33.2	50.3	36.8	47.7	32.7
	2	49	57.5	75.6	86.3	46.9	39.0	52.8	59.1	60.9	26.3
	3	46	46.5	70.4	63.7	37.8	32.7	52.2	40.5	13.4	4.59
	4	48	49.0	103.0	83.5	25.0	22.1	37.2	37.5	49.5	31.5
	5	47	53.0	70.0	65.7	19.4	37.5	42.3	37.8	5.34	10.3
	mean $\pm$ SD	47.0 $\pm$ 1.58	51.5 $\pm$ 4.17	77.5 $\pm$ 14.5	72.9 $\pm$ 11.0	31.8 $\pm$ 10.8	32.9 $\pm$ 6.62	47.0 $\pm$ 6.89	42.3 $\pm$ 9.47	35.4 $\pm$ 24.4	21.1 $\pm$ 12.8
0.5	6	44	57.5	66.8	58.3	28.7	34.0	31.5	35.4	52.8	20.5
	7	47	62.5	41.2	38.0	25.5	25.2	32.7	27.1	45.6	32.4
	8	47	60.0	67.5	58.9	26.3	41.7	42.6	48.6	49.2	22.3
	9	46	52.5	48.1	44.4	22.4	27.0	34.2	36.0	52.5	21.0
	mean $\pm$ SD	46.0 $\pm$ 1.41	58.1 $\pm$ 4.27	55.9 $\pm$ 13.3	49.9 $\pm$ 10.4	25.7 $\pm$ 2.60	32.0 $\pm$ 7.51	35.3 $\pm$ 5.02	36.8 $\pm$ 8.87	50.0 $\pm$ 3.37	24.1 $\pm$ 5.62
1.0	10	44	60.0	37.6	31.5	23.9	24.3	20.7	21.9	20.6	17.4
	11	48	55.5	36.9	27.0	13.9	15.2	20.2	25.1	27.7	22.5
	12	51	56.0	38.1	36.0	13.8	16.9	20.4	24.9	17.1	25.3
	13	49	51.5	52.0	45.5	21.2	24.2	21.1	29.4	28.1	35.7
	mean $\pm$ SD	48.0 $\pm$ 2.94	55.8 $\pm$ 3.48	41.2 $\pm$ 7.25	35.0 $\pm$ 7.91	18.2 $\pm$ 5.14	20.2 $\pm$ 4.79	20.6 $\pm$ 0.39	25.3 $\pm$ 3.09	23.4 $\pm$ 5.42	25.2 $\pm$ 7.71
2.0	14	45	60.0	26.8	24.8	15.8	11.2	17.0	17.8	16.6	15.5
	15	47	63.0	19.5	18.4	3.40	5.82	10.8	12.9	10.3	17.4
	16	48	51.0	16.1	15.6	6.39	28.0	10.8	13.2	10.3	12.7
	17	51	53.0	30.6	32.4	12.1	12.5	12.4	17.1	16.4	20.9
	mean $\pm$ SD	47.8 $\pm$ 2.50	56.8 $\pm$ 5.68	23.3 $\pm$ 6.63	22.8 $\pm$ 7.47	9.42 $\pm$ 5.58	14.4 $\pm$ 9.53	12.8 $\pm$ 2.93	15.3 $\pm$ 2.56	13.4 $\pm$ 3.58	16.6 $\pm$ 3.44
4.0	18	47	65.0	8.25	7.99	3.86	4.67	4.68	5.20	4.14	6.62
	19	53	60.0	6.29	6.69	2.31	3.63	4.38	4.41	3.81	4.62
	20	48	53.0	8.62	7.42	2.64	3.93	5.13	4.92	4.26	7.71
	21	47	64.5	5.57	6.29	3.93	3.87	4.29	4.50	4.62	7.32
	mean $\pm$ SD	48.8 $\pm$ 2.87	60.6 $\pm$ 5.56	7.18 $\pm$ 1.48	7.10 $\pm$ 0.76	3.19 $\pm$ 0.83	4.03 $\pm$ 0.45	4.62 $\pm$ 0.38	4.76 $\pm$ 0.37	4.21 $\pm$ 0.33	6.57 $\pm$ 1.37
6.0	22	48	57.0	4.91	3.88	2.25	1.60	2.11	2.00	2.01	2.63
	23	48	51.0	3.56	3.06	2.16	1.50	2.16	1.92	2.52	2.25
	24	54	51.0	5.31	6.85	5.94	3.00	3.24	4.14	4.32	4.86
	25	45	53.5	3.76	4.14	4.74	1.59	1.74	1.98	2.13	3.03
	26	45	55.5	3.01	2.84	1.77	1.62	1.38	1.38	2.13	3.66
	mean $\pm$ SD	48.0 $\pm$ 3.67	53.6 $\pm$ 2.68	4.11 $\pm$ 0.96	4.15 $\pm$ 1.60	2.77 $\pm$ 1.79	1.86 $\pm$ 0.64	2.13 $\pm$ 0.70	2.28 $\pm$ 1.07	2.62 $\pm$ 0.97	3.29 $\pm$ 1.02
8.0	27	47	62.0	1.37	1.06	ND	ND	0.66	0.72	0.75	1.08
	28	50	40.0	1.61	1.50	1.20	0.72	0.78	0.87	1.02	1.41
	29	45	67.0	1.60	1.43	1.83	1.05	0.99	1.38	1.17	2.10
	30	50	60.0	2.01	3.00	1.44	ND	1.05	0.93	0.81	1.08
	mean $\pm$ SD	48.0 $\pm$ 2.45	57.3 $\pm$ 11.9	1.65 $\pm$ 0.27	1.75 $\pm$ 0.86	1.49 $\pm$ 0.32	0.89 $\pm$ 0.23	0.87 $\pm$ 0.18	0.98 $\pm$ 0.28	0.94 $\pm$ 0.19	1.42 $\pm$ 0.48

ND: not done

2. 子宮組織内濃度

本剤0.5g静注後の子宮各部の組織内濃度は、子宮内膜、子宮体部筋層では投与後15分後に、子宮頸部、子宮腔部では30分後にピークを示し、ピーク値はそれぞれ、

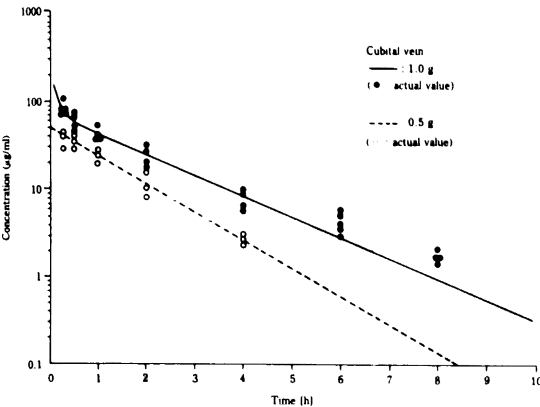


Fig. 1. Simulation curve of cefpirome concentration in plasma.

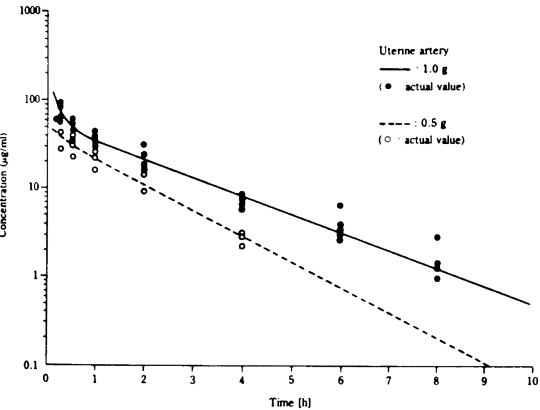


Fig. 2. Simulation curve of cefpirome concentration in plasma.

19.4±6.53 μg/g, 24.0±4.55 μg/g, 25.3±7.16 μg/g, 25.1±4.50 μg/gであり、子宮内膜がやや低値を示したが、各組織ともほぼ近似した値を示した。以後、各部とも漸減して4時間後では、1.01～1.74 μg/gの間に分布していた(Table 1)。

Simulation curveをFig. 3～6に示した。子宮体部筋層においてやや早い消失を示したが、ほぼ各組織とも近似した推移曲線を示した。その結果、各組織内の半減期はそれぞれ子宮内膜0.79時間、子宮体部筋層0.57時間、子宮頸部0.77時間、子宮腔部0.92時間であった(Table 3)。

また、1g静注後においては、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部すべて、15分後にピークを示し、その値は子宮頸部で最も高く47.0±6.89 μg/g、ついで子宮腔部42.3±9.47 μg/g、子宮体部筋層32.9±6.62 μg/g、子宮内膜31.8±10.8 μg/gの順であった。以後1時間後で各組織平均18.2～25.3 μg/g、4時間後で3.19～4.76 μg/g、8時間後で0.87～1.49 μg/gと漸減した(Table 2)。

Simulation curveをFig. 4～7に示した。各組織とも0.5g投与群と同様の推移曲線を示した。また各組織内の半減期はそれぞれ、子宮内膜1.04時間、子宮体部筋層1.29時間、子宮頸部0.81時間、子宮腔部1.16時間であった(Table 3)。

3. 付属器組織内濃度

本剤0.5g静注後の付属器組織内濃度は卵管、卵巣とも投与後15分にピークがみられピーク値はそれぞれ29.4±6.91 μg/g, 20.9±0.17 μg/gと子宮組織内濃度と近似した値を示した。以後漸減し、4時間後ではそれぞれ1.55±0.71 μg/g, 2.61±0.47 μg/gであった(Table 1)。

Simulation curveをFig. 7, 8に示した。卵巣においてはややおそい消失を示したが、子宮組織とはほぼ同様の推移曲線を示した。各組織内の半減期は、それぞれ卵管0.78時間、卵巣1.35時間であった(Table 3)。

また、1g投与では、卵管、卵巣とも30分後にピーク

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefpirome after i.v. injection of 0.5 g or 1 g

	T _{1/2} (h)		AUC _{0-∞} (μg·h/ml or g)	
	0.5 g	1.0 g	0.5 g	1.0 g
Cubital vein	0.96	1.27	66.6	143.6
Uterine artery	1.05	1.48	64.9	136.3
Endometrium	0.79	1.04	26.3	55.1
Myometrium	0.57	1.29	26.9	71.9
Cervix uteri	0.77	0.81	37.3	65.6
Portio vaginalis	0.92	1.16	41.7	81.8
Oviduct	0.78	1.19	42.7	83.8
Ovary	1.35	2.37	46.4	92.0

がみられ、ピーク値はそれぞれ $50.0 \pm 3.37 \mu\text{g/g}$, $24.1 \pm 5.26 \mu\text{g/g}$ であった(Table 2)。

Simulation curveをFig. 7, 8に示した。卵巣でややおそい消失を示したが、0.5g投与群とほぼ同様の推移曲線を示した。各組織内の半減期はそれぞれ卵管1.19時間、卵巣2.37時間であった(Table 3)。

4. 対肘静脈血漿中濃度比

肘静脈血漿中濃度に対する子宮動脈血漿中濃度比および各組織内濃度比をTable 4, 5, Fig. 9に示した。

0.5g投与群では子宮動脈血は $0.89 \sim 1.04$ とほぼ1.0に等しく、肘静脈血漿中濃度に近似した経時的な推移を示すことが判明した。各組織濃度は、卵巣 $0.51 \sim 0.96$, 卵管 $0.55 \sim 0.79$, 子宮腔部 $0.57 \sim 0.73$ とやや高値を、子宮内膜 $0.36 \sim 0.53$, 子宮筋層 $0.34 \sim 0.65$ とやや低値を示すが、全体的には経時的に平均 $0.42 \sim 0.69$ の間で肘静脈血漿中濃度に相関した。

また、1g投与群では、0.5g群と同様に、子宮動脈血は $0.85 \sim 1.02$ とほぼ1.0に等しく、肘静脈血と高い相関を示した。各組織濃度も、0.5群と同様に卵巣、子宮腔部や卵管でやや高値、子宮内膜や子宮筋層に低値を示し、全体的には経時的に平均 $0.53 \sim 0.68$ の間で肘静脈血漿中濃度に相関した。

III. 考 察

産婦人科領域における感染症治療のための抗生剤の選択にあたっては、起炎菌に対する優れた抗菌力を示すこと、感染病巣への移行性が良好であること、安全性が高いことなどが大切な指標になると考えられる。特に临床上、抗生剤の感染病巣への移行とその濃度推移を知ることが、薬剤の選択と共に、用法用量の決定に際して、重要な指標になると考えられる。

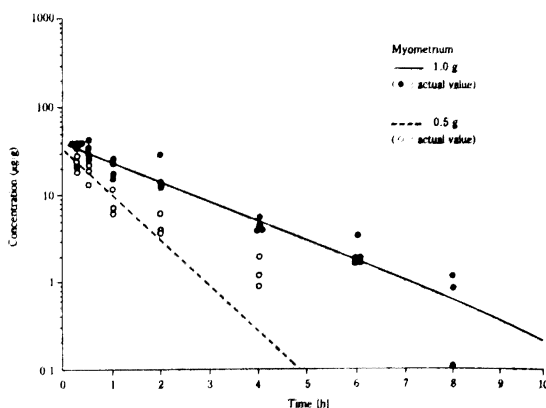


Fig. 4. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

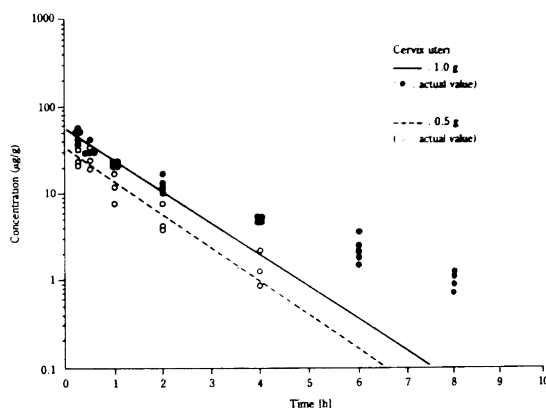


Fig. 5. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

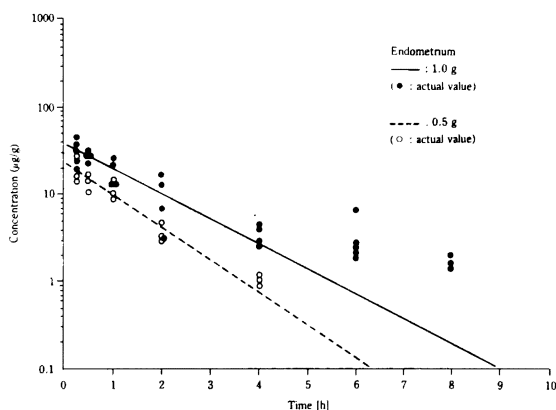


Fig. 3. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

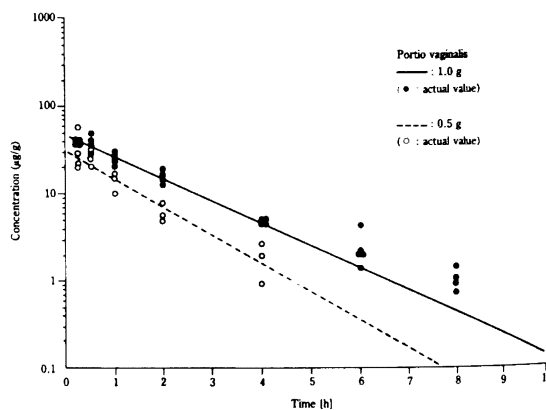


Fig. 6. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

体内動態を検討するにあたり、薬剤の血中濃度は経時的に同一症例で検索が可能であるのに対し、標的組織内の動態については、経時的追求が不可能であるため、各症例の一時点からの成績の集積から類推することで検討を行っている。組織移行性を検討するにあたり、測定の際のばらつきを少なくするため、本研究において、薬液注入と検体採取の時間厳守や、血漿や組織内の薬剤の分解を少なくするため、速やか且つ確実な検体処理と凍結保存などに細心の配慮を行った⁵⁾。

ただし、同一症例の血中濃度の経時的推移の検討と比較して、個別の症例間の年齢、体重、身長、腫瘍の大小および、手術操作などの差異に基づく僅少な誤差の発生は否めないと考える。

さて、今回我々は、本剤静注時における女性性器への移行性について検討する機会を得た。また、投与量を0.5g、1gを用いることにより、本剤の用量依存性についても併せて検討を行った。

血漿中濃度については、0.5gまたは1g静注後、各時点とも肘静脈血、子宮動脈血との間にほとんど差は認められず、同レベルの推移を示した。また、そのピーク値は、0.5g投与群でそれぞれ、37.0 $\mu\text{g/ml}$ 、38.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1g投与群で77.5 $\mu\text{g/ml}$ 、72.9 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同値であり、投与量の増加に伴う用量依存性が認められた。

また、two-compartment modelによる解析では、半減期は0.5g投与群で肘静脈血、子宮動脈血でそれぞれ0.96時間、1.05時間、1g投与群で1.27時間、1.48時間であり、ほぼ一致した結果が得られた。しかし、健康成人での消失半減期1.7時間に比べてやや低値を示したことについて、手術侵襲などの影響等も含めて考慮し、今後検討する必要があると考える。

各組織内濃度については15～30分にピークが認めら

れ、ピーク値は0.5g、1g投与群それぞれ卵管(29.4 $\mu\text{g/g}$ 、50.0 $\mu\text{g/g}$)、子宮頸部(25.3 $\mu\text{g/g}$ 、47.0 $\mu\text{g/g}$)、子宮腔部(25.1 $\mu\text{g/g}$ 、42.3 $\mu\text{g/g}$)、子宮体部筋層(24.0 $\mu\text{g/g}$ 、32.9 $\mu\text{g/g}$)、子宮内膜(19.4 $\mu\text{g/g}$ 、31.8 $\mu\text{g/g}$)、卵巣(20.9 $\mu\text{g/g}$ 、24.1 $\mu\text{g/g}$)の順に高値を示した。このことは、組織への拡散の問題が明らかではないものの、一つには組織内血液供給の多寡を反映した結果と考えられる。

また、Fig. 9の対肘静脈血漿中濃度比が示すように、各組織内濃度は肘静脈血漿中濃度とほぼ同傾向の消長を示し、経時的に減少することが示された。

産婦人科領域では、腸内細菌科のグラム陰性菌、グラム陽性菌、あるいは嫌気性菌が分離される場合が多く、治療にあたっての抗生剤選択の上で、これらの菌に対する効果も充分配慮されなければならない⁶⁾。

そこで、本剤の臨床分離株に対する抗菌力⁴⁾と本剤0.5 g、1 g静注時における組織内濃度の推移との関係について考察を試みた(Fig. 10)。

本剤の各種細菌に対するMICから、*Staphylococcus epidermidis*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii*、*S. marcescens*については、臨床分離株の80%以上が1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止される⁴⁾。Fig. 10に示すように本剤0.5g投与群で4時間強、1g投与群では6時間強、ほぼ全組織内で1.56 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度が維持される。このことから、これらの菌に対しては0.5g投与で十分な治療効果が期待できるものと考えられた。また、*S. aureus*、*Enterococcus faecalis*、*P. aeruginosa*、*Bacteroides fragilis*においては、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で臨床分離株の70～80%が阻止されるが⁴⁾、この濃度は0.5g投与ではやや不十分ではあるが、本剤1g投与でほぼ全組織内で2時間維持される(Fig. 10)。このことは、これらの菌に対しては1g投与することにより治療効果が期待でき

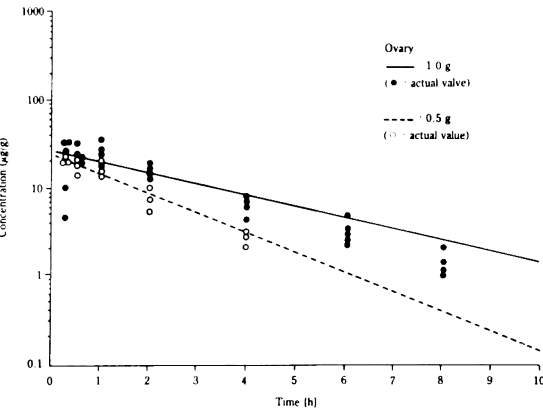
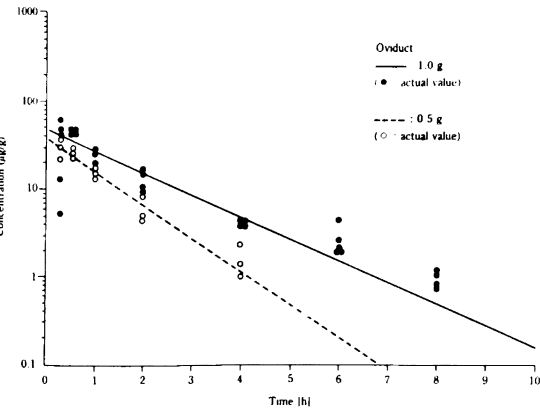


Fig. 7. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

Fig. 8. Simulation curve of cefpirome concentration in tissue.

Table 4. Ratio of tissue to cubital vein concentration of cefpirome after intravenous injection of 0.5 g

Time (h)	Uterine artery/ Cubital vein	Tissue/Cubital vein					
		oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
0.25	1.02 ± 0.05	0.79 ± 0.05	0.58 ± 0.13	0.53 ± 0.15	0.65 ± 0.05	0.68 ± 0.16	0.66 ± 0.13
0.5	0.89 ± 0.12	0.75 ± 0.05	0.51 ± 0.10	0.40 ± 0.09	0.53 ± 0.12	0.73 ± 0.10	0.73 ± 0.02
1.0	0.91 ± 0.09	0.65 ± 0.01	0.70 ± 0.02	0.46 ± 0.07	0.34 ± 0.06	0.50 ± 0.13	0.59 ± 0.10
2.0	1.04 ± 0.12	0.55 ± 0.10	0.69 ± 0.05	0.36 ± 0.19	0.41 ± 0.03	0.44 ± 0.05	0.57 ± 0.05
4.0	1.02 ± 0.18	0.59 ± 0.33	0.96 ± 0.24	0.37 ± 0.09	0.47 ± 0.25	0.52 ± 0.30	0.66 ± 0.36

Table 5. Ratio of tissue to cubital vein concentration of cefpirome after intravenous injection of 1 g

Time (h)	Uterine artery/ Cubital vein	Tissue/Cubital vein					
		oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
0.25	0.95 ± 0.12	0.45 ± 0.31	0.27 ± 0.16	0.42 ± 0.16	0.44 ± 0.13	0.63 ± 0.16	0.56 ± 0.15
0.5	0.90 ± 0.03	0.93 ± 0.20	0.47 ± 0.22	0.48 ± 0.10	0.57 ± 0.06	0.65 ± 0.14	0.66 ± 0.10
1.0	0.85 ± 0.09	0.53 ± 0.13	0.61 ± 0.10	0.45 ± 0.13	0.49 ± 0.11	0.51 ± 0.07	0.62 ± 0.06
2.0	0.97 ± 0.06	0.58 ± 0.06	0.74 ± 0.14	0.39 ± 0.17	0.72 ± 0.68	0.57 ± 0.12	0.68 ± 0.11
4.0	1.01 ± 0.12	0.61 ± 0.16	0.94 ± 0.26	0.46 ± 0.18	0.57 ± 0.10	0.66 ± 0.10	0.68 ± 0.10
6.0	1.00 ± 0.20	0.64 ± 0.16	0.82 ± 0.27	0.65 ± 0.27	0.45 ± 0.10	0.51 ± 0.09	0.54 ± 0.14
8.0	1.02 ± 0.32	0.58 ± 0.14	0.88 ± 0.32	0.87 ± 0.24	0.55 ± 0.15	0.53 ± 0.06	0.60 ± 0.18

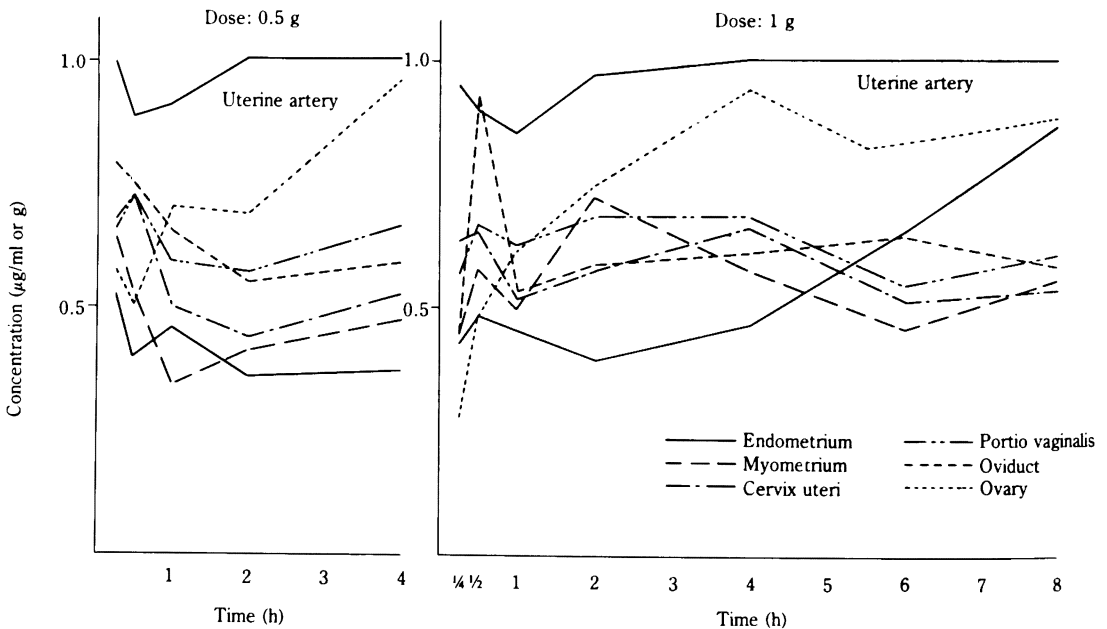


Fig. 9. Ratio of tissue to cubital vein concentration of cefpirome.

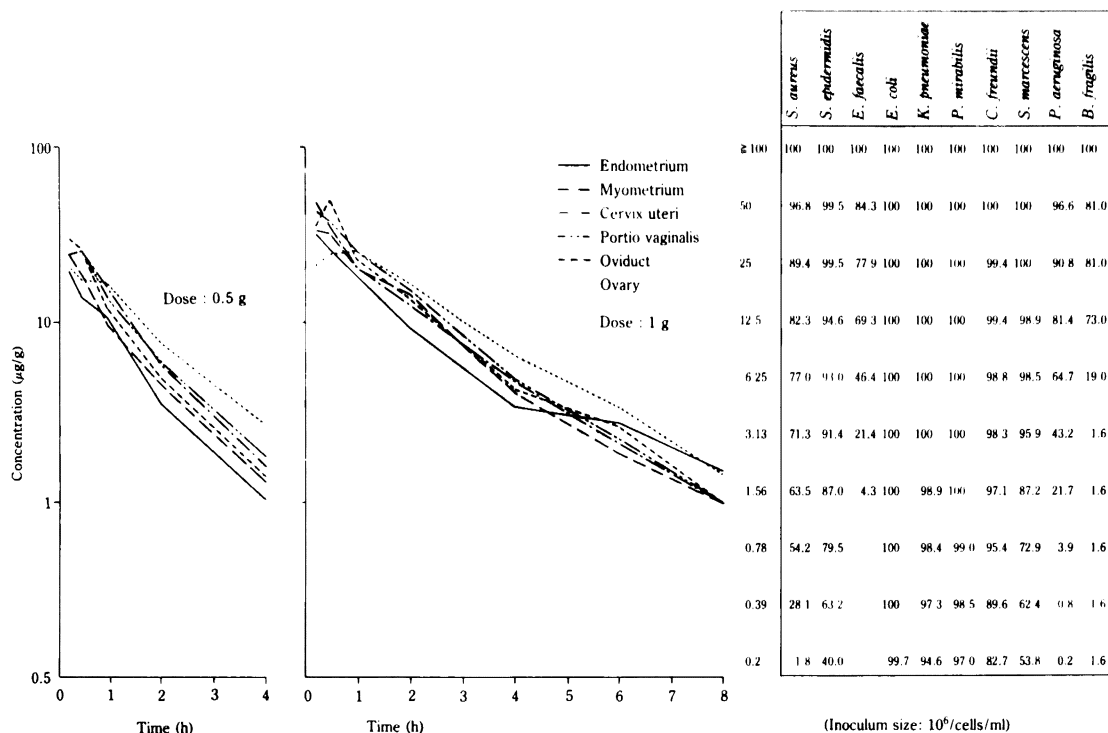


Fig. 10. Relationship between tissue concentrations of cefpirome after intravenous injection of 1 g or 0.5 g and cumulative percentage of clinical isolates inhibited.

と考えられた。

以上の成績から、本剤は子宮組織内および付属器へ、十分有効濃度で移行が得られ、臨床的に産婦人科領域感染症に対し本剤の抗菌力を考え合わせると十分治療効果が期待できると推測された。

文 献

- 1) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K : *In vitro* antimicrobial activity of Cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Jap. J. Antibiotics. 40(5) : 969~982, 1987
- 2) Neu H. C. et al. The *in vitro* activity and Beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against Staphylo-

cocci, Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Infection 13 : 146~156, 1985

- 3) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, and FUJIMOTO K : β -Lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob. Agents Chemother. 30 (5) : 713~718, 1986
- 4) HR810 製品説明書。社内資料
- 5) 出口浩一, 松田静治 : 胎盤, 化学療法領域4 (7) : 1356~1360, 1988
- 6) 出口浩一 : 腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性, Jap. J. Antibiotics 31 : 183~190, 1978

TRANSFER OF CEFPIROME SULFATE TO FEMALE GENITAL ORGANS

MOTOHIRO HONGO, REIKO SHIMIZU, SHUICHIROH AKAHORI, TOSHIKATSU KOJICHI,
KOIZOH SHIGETA, KAYOKO HIROSE and MITSURU HANDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Red Cross Hospital
65-1 Aoe, Okayama 700, Japan

We studied the plasma concentration curves in the cubital vein and uterine artery and the transfer to uterine and adnexal tissues after i.v. injection of 0.5 g or 1 g of the new parenteral cephem antibiotic, cefpirome sulfate (CPR). The drug was given to a total of 45 patients about to undergo abdominal simple hysterectomy.

The plasma concentration curves for the cubital vein and the uterine artery were similar in both the 0.5 g and 1 g groups. The peaks were 37.0 $\mu\text{g/ml}$ and 38.1 $\mu\text{g/ml}$ in the cubital vein and the uterine artery in the 0.5 g group, and 77.5 $\mu\text{g/ml}$ and 72.9 $\mu\text{g/ml}$ in the 1 g group. The measured concentrations were dose-dependent. In the 0.5 g group, half-life values were 0.96 h in the cubital vein and 1.05 h in the uterine artery. In the 1 g group they were 1.27 h and 1.48 h, respectively. The concentration peaked in each tissue in 15~30 min. The peak tissue concentrations in the 0.5 g and 1 g group were in descending order: 29.4 $\mu\text{g/g}$ and 50.0 $\mu\text{g/g}$ in the oviduct; 25.3 $\mu\text{g/g}$ and 47.0 $\mu\text{g/g}$ in the uterine cervix; 25.1 $\mu\text{g/g}$ and 42.3 $\mu\text{g/g}$ in the portio vaginalis; 24.0 $\mu\text{g/g}$ and 32.9 $\mu\text{g/g}$ in the myometrium; 19.4 $\mu\text{g/g}$ and 31.8 $\mu\text{g/g}$ in the endometrium; and 20.9 $\mu\text{g/g}$ and 24.1 $\mu\text{g/g}$ in the ovary, respectively.

The concentrations reached quickly to their peak in all the tissues, and gradually dropped in proportion to the plasma concentrations. The ratios of the peak tissue concentrations to the venous plasma concentrations were between 0.42 and 0.93 which were considered to be favorable.

Since the transfer of CPR to female genital organs was thus demonstrated to be favorable and the drug had considerable bacteriocidal potency, its efficacy for the pelvic inflammatory diseases was seemed to be higher.