

## 産婦人科領域における cefozopran の基礎的・臨床的検討

千石 一雄・佐藤 卓・石川 睦男・清水 哲也

旭川医科大学産婦人科\*

長谷川天洙・芳賀 宏光

旭川赤十字病院産婦人科

溝口 久富

札幌社会保健総合病院産婦人科

川村 光弘・牟禮 一秀

日鋼記念病院産婦人科

山崎 知文

釧路労災病院産婦人科

西村 恒則#

道立紋別病院産婦人科

(\*現：釧路労災病院産婦人科)

Cefozopran の産婦人科領域感染症に対する臨床効果、安全性ならびに性器組織内移行に関する検討を加えた。本剤 1 g 単回静注後の肘静脈血清、子宮動脈血清濃度は 18 分後に最高値 86.4, 83.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し 1 時間後までは 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  前後で以後漸減した。各組織内濃度は組織内で著明な差は認められず投与後 1 時間 2 分後まで 17.8~25.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  と良好な移行を認めた。臨床効果は対象 17 例中 13 例で有効以上であり有効率は 76.5 % であった。副作用は認められず 1 例に GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, Alp の軽度上昇が認められたが保存的治療で速やかに回復した。以上の成績から cefozopran は産婦人科領域感染症に対し高い有用性を示すことが唆された。

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

Cefozopran は武田薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セファロスポリン剤で、化学構造上セファロスポリン骨格の 3 位に縮合アゾリウム環を、7  $\beta$  位にチアジアゾール環を有している。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に幅広くバランスのとれた抗菌活性を示し、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* 属, *Enterobacter* 属に対し、強い抗菌力を有している<sup>1)</sup>。また種々の  $\beta$ -lactamase に対し安定で、ペニシリン結合蛋白 PBP 1, PBP 2, PBP 3, に高い親和性を示し<sup>2)</sup>, *in vitro*, *in vivo* において優れた抗菌力を示している。今回、本剤の産婦人科領域感染症に対する有用性を評価する目的で本剤投与後の肘静脈、子宮動脈血清中濃度ならびに婦人性器各組織内濃度を測定するとともに、感染症症例に対する臨床的效果および安全性を検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 対象および方法

平成 2 年 7 月より平成 3 年 3 月までの間に旭川医科大学附属病院にて子宮筋腫などの産婦人科良性疾患により子宮全摘術を施行した患者で同意が得られた 10 例を対象とし婦人性器組織内移行を検討した。また子宮頸癌により広汎子宮全摘術を施行した 1 例に対し本剤の骨盤死腔液への移行を検討した。本剤 1 g 静注投与後 18 分~6 時間 1 分までの肘静脈血、子宮動脈血を採取し血清分離後濃度測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。また摘出した子宮ならびに付属器は子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣の各組織に分類し生理食塩水で洗浄、血液を除去した後、ガーゼで清拭し、速やかに  $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。採

Table 1. Serum and tissue concentrations of cefozopran after intravenous administration of 1g dose

Case No.	Time	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
		Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	18 min	86.4	83.1	9.1	6.5	24.4	41.8	35.5	42.0
2	40 min	53.2	56.0	22.4	12.3	31.2	31.8	20.8	32.8
3	47 min	38.6	44.6	20.7	—	24.5	22.9	25.0	27.2
4	50 min	40.7	40.6	25.7	—	17.8	19.6	23.6	22.7
5	1 hr 2 min	45.7	48.1	24.1	21.8	17.8	18.5	25.1	25.3
6	1 hr 14 min	27.4	36.5	19.1	—	18.3	22.0	17.0	15.6
7	2 hr 45 min	11.0	9.1	4.8	—	5.0	4.7	4.7	5.2
8	3 hr 7 min	22.4	21.0	13.1	15.4	14.6	15.7	16.7	14.4
9	3 hr 22 min	18.1	17.2	12.6	14.2	9.5	14.8	15.4	19.1
10	6 hr 1 min	4.4	4.5	1.5	2.2	1.5	1.5	1.8	2.0

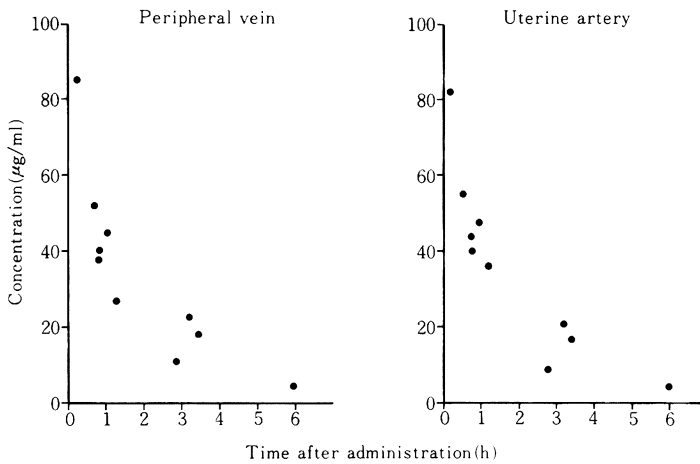


Fig. 1. Serum concentration of cefozopran

取した骨盤死腔液も遠沈後上清を同様に凍結保存した。濃度測定は *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とするアガーウェル法により行った。

## 2. 成績

本剤 1 g 投与後の肘静脈血、子宮動脈血、各性器組織内濃度を Table 1 に示す。血液中濃度は肘静脈および子宮動脈でほぼ同様の値であり、本剤投与後 18 分で最高値各々 86.4, 83.1  $\mu\text{g/ml}$  を示し 1 時間後までは 38.6~56.0  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認め、その後漸減した。組織内濃度は子宮各部位では投与 18 分後に最高値を示し、1 時間 14 分後までは 15.6~22.0  $\mu\text{g/g}$  の移行を認め以後漸減した。卵管卵巣は投与 50 分~1 時間後に最高値に達し、その後漸減し血清の約 40% 程度の移行を認めた。骨盤死腔液への移行は投与 1 時間後には血中濃度と逆転し、最高値に達し以後漸減した (Fig. 1~3)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

平成 2 年 4 月から平成 3 年 2 月までの間に旭川医科大学附属病院ならびにその関連施設を受診し、治験参加の同意が得られた産婦人科領域感染症 17 例を対象とした。疾患の内訳は子宮内膜炎 6 例、卵管炎 3 例、骨盤腹膜炎 2 例、ダグラス窩膿瘍 2 例、その他産褥子宮内感染、子宮傍結合織炎、バルトリン腺膿瘍、感染性リンパ嚢腫各 1 例であった。投与方法は本剤を 1 回 500 mg あるいは 1,000 mg を 1 日 2 回、30 分点滴静注した。投与期間は 3~10 日間で総投与量は 5~20 g であった。臨床効果判定は自他覚所見および白血球数、CRP、赤沈などの検査値の推移より著効、有効、やや有効、無効で判定した。細菌学的効果は菌の消長により、消失、減少、菌交代、不変および判定不能で判定した。

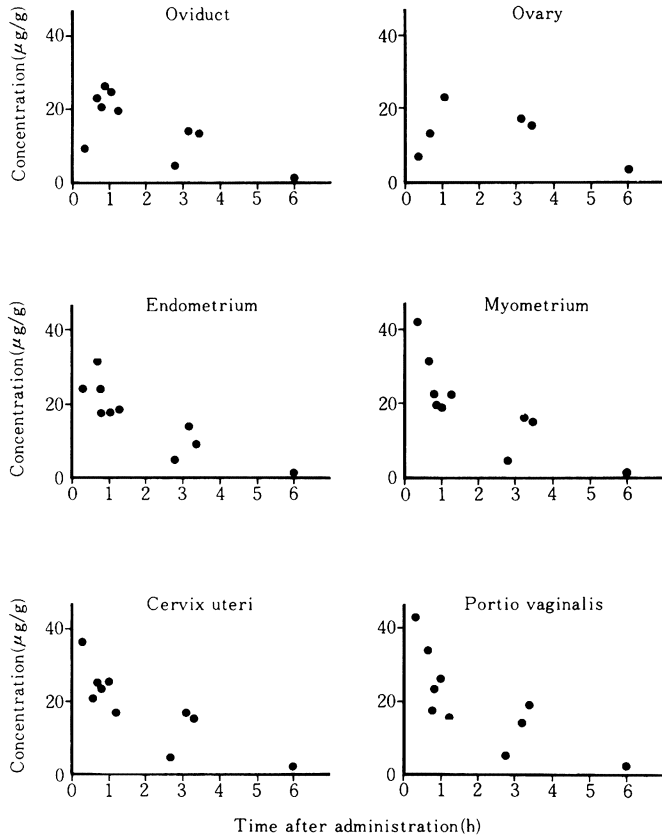


Fig. 2. Tissue concentration of intrapelvic genital organs after administration of ceftazidime

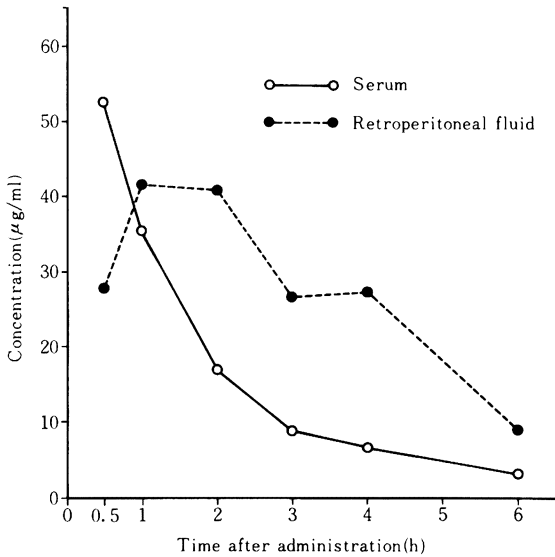


Fig. 3. Serum and retroperitoneal fluid concentration of ceftazidime after intravenous administration of 1g dose

## 2. 成績

Table 2 に臨床成績を示す。臨床効果は検討した 17 例中著効 2 例，有効 11 例，無効 4 例であり有効率は 76.5%であった。細菌学的検討では本剤投与前に 8 症例から各種細菌 11 株が分離され，*Streptococcus agalactiae* (2 株)，*Streptococcus morbillorum*，coagulase negative *Staphylococcus* (CNS)，*E. coli*，嫌気性菌の *Peptostreptococcus anaerobius*，*Peptostreptococcus prevotii*，*Peptostreptococcus magnus* の 8 株が本剤投与後消失し，*Enterococcus faecalis*，*Corynebacterium* sp.，CNS の 2 例中 1 例では菌が存続した。副作用は全例で認められなかったが臨床検査値は 1 例で GOT，GPT， $\gamma$ -GTP，Alp の軽度上昇が認められた。この症例も継続投与により悪化傾向は認められず，投与後回復した。

## 3. 考察

産婦人科領域感染症の起炎菌として *E. coli*，*Klebsiella pneumoniae* を代表とするグラム陰性桿菌が主

Table 2. Clinical summary of cefozopran

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$ ) Before ↓ After	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
			Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	22	Puerperal intrauterine infection	1 $\times$ 2	4	7	(-) ↓ ND	Unknown	Poor	—
2	42	Endometritis	0.5 $\times$ 2	5	5	<i>S. agalactiae</i> C N S ↓ (-)	Eradicated	Excellent	—
3	21	Endometritis	0.5 $\times$ 2	5	5	<i>E. faecalis</i> (+) ↓ <i>E. faecalis</i> (+)	Decreased	Good	—
4	18	Endometritis	1 $\times$ 2	5	10	<i>P. prevotii</i> <i>P. anaerobius</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>Corynebacterium</i> sp.	Partially eradicated	Excellent	—
5	36	Endometritis	0.5 $\times$ 2	5	5	<i>S. agalactiae</i> ↓ ND	Unknown	Good	—
6	41	Endometritis (Pelvic peritonitis)	1 $\times$ 2	4	8	<i>S. morbillorum</i> ↓ <i>E. lentum</i>	Replaced	Good	—
7	19	Endometritis (Pelvic peritonitis)	1 $\times$ 2	5	10	C N S ↓ C N S <i>E. faecium</i>	Persisted	Good	—
8	24	Salpingitis (Endometritis)	1 $\times$ 2	4	8	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	—
9	41	Salpingitis	1 $\times$ 2	8	16	ND ↓ ND	Unknown	Good	—
10	45	Salpingitis	1 $\times$ 2	4	8	ND ↓ ND	Unknown	Good	—
11	45	Parametritis	1 $\times$ 2	7	12	(-) ↓ ND	Unknown	Good	—
12	32	Pelvic peritonitis	1 $\times$ 2	6	12	Unknown ↓ ND	Unknown	Good	GOT $\uparrow$ (22 $\rightarrow$ 130 $\rightarrow$ 33) GPT $\uparrow$ (13 $\rightarrow$ 223 $\rightarrow$ 88) $\gamma$ -GTP $\uparrow$ (88 $\rightarrow$ 94) ALP $\uparrow$ (127 $\rightarrow$ 140)
13	20	Pelvic peritonitis	1 $\times$ 2	3	6	(-) ↓ ND	Unknown	Good	—
14	41	Douglas abscess	1 $\times$ 2	4	6	(-) ↓ (-)	Unknown	Poor	—
15	17	Douglas abscess	1 $\times$ 2	10	20	(-) ↓ ND	Unknown	Poor	—
16	50	Bartholin's abscess	1 $\times$ 2	4	7	<i>E. coli</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	—
17	43	Lymphocyst infection	1 $\times$ 2	4	7	ND ↓ ND	Unknown	Poor	—

要な位置を占めてきたが、近年グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有するセファロスポリン系抗生剤の普及に伴いグラム陽性球菌や嫌気性菌、*Serratia*、*Citrobacter* などの弱毒菌の耐性株が起炎菌として分離される頻度が高まりつつある。本剤は従来のセファロスポリン系抗生物質と異なりグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌力を示し、特に *Staphylococcus* 属、*P. aeruginosa*、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属に対し *in vitro*、*in vivo* で強い抗菌力を有しており、本剤の産婦人科領域感染症への有効性が期待される。今回の検討では臨床効果は比較的重症な感染症 17 例中 7 例が有効以上で有効率は 76.5% にのぼった。細菌学的検討においても各種細菌に対し *in vitro* での抗菌力を反映した高い除菌率を示した。基礎的検討でも本剤の血清中、各性器組織また骨盤死腔液への移行は良好で MIC を考慮すれば十分な組織内濃度であると考え

られる。副作用は認められず、臨床検査値で GOT、GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが保存的治療で速やかに回復し、安全性に関しても優れた薬剤であることが示された。

以上の成績より cefozopran は産婦人科領域感染症に対し高い有用性を示す薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new Parenteral Cephalosporin with a broad Antibacterial Spectrum Antimicrob Agent Chemother. 36: 1358-1366, 1992
- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotics J Antimicrob Chemother. 29: 509-518, 1992

## Basic and clinical study of cefozopran in the field of obstetrics and gynecology

Kazuo Sengoku, Takashi Satoh, Mutsuo Ishikawa and Tetsuya Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College,

3-11 4-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa-shi 078-11, Japan

Tenshu Hasegawa and Hiromitsu Haga

Asahikawa Red Cross Hospital

Hisatomi Mizoguchi

Sapporo Society Insurance General Hospital

Mitsuhiro Kawamura and Kazuhide Mure

Nikko Memorial Hospital

Tomofumi Yamazaki

Kushiro Industrial Hospital

Tsunenori Nishimura<sup>†</sup>

Monbetsu Hospital

(<sup>†</sup> Present affiliation, Kushiro Industrial Hospital)

The clinical effects and safety of cefozopran (CZOP) on infectious diseases in obstetrics and gynecology and the transferability of CZOP in female genital tissues were assessed. The concentrations of CZOP, administered at a dose of 1g in a single intravenous injection, in cubital venous sera and uterine arterial sera reached maximal levels, 86.4 and 83.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively, in 18 minutes after the injection. These levels were maintained at about 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$  for one hour after the injection, and gradually decreased thereafter. There was no difference of the concentration among the genital tissues. The concentration was 17.8-25.3 $\mu\text{g}/\text{g}$  in 1 hour and 2 minutes after the injection, indicating good transferability. The clinical effects were assessed as the good or excellent in 13 of the 17 patients, the efficacy rate being 76.5%. None of the patients reported side effects. One patient did show slight elevations of GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP and Alp, which became within the normal range after the cessation of the drug. Our results suggest that CZOP appears to be highly useful against infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology.