

## 産婦人科領域における cefozopran の基礎的・臨床的検討

千村 哲朗・平山 寿雄  
山形大学医学部産婦人科教室\*

小 田 隆 晴  
山形県立河北病院産婦人科

森 崎 伸 之  
仙台徳洲会病院産婦人科

宮 田 礼 輔  
長井市立総合病院産婦人科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran の産婦人科領域での有用性を検討するために、基礎検討として母乳中への移行性の検討、および臨床例での有効性・安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

1) 投与対象は、子宮内感染 (n=6)、付属器感染 (n=2)、骨盤内感染 (n=6)、外性器感染 (n=1) の計 15 例であった。母乳中移行では、cefazopran 1 g を投与後継続的に血清・乳汁を採取し濃度を測定した (n=1)。臨床効果の検討での投与方法は、1 g×2/日 (n=13)、2 g×2/日 (n=2) の点滴投与で投与期間は 3～13 日間であった。

2) 母乳中移行は、投与後 3 時間値 (0.7 μg/ml) を示した。臨床効果は、著効 2/15 (13.3%)、有効 12/15 (80.0%)、無効 1/15 (6.7%) で有効率は 93.3% であった。細菌学的効果は 7/7 であった。

3) 本剤投与による自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常は LDH 上昇が 1 例で認められたが、一過性の上昇で特に問題となるものではなかった。

以上の結果から cefozopran の産婦人科領域感染症に対する本剤の優れた臨床効果と安全性が示唆された。

**Key words:** cefozopran, 産婦人科, 臨床効果

β-ラクタム系抗生物質は、現在、産婦人科領域の各種感染症や術後感染予防に対し一般に使用されているが、一部の製剤を除いてはその抗菌スペクトラム、抗菌力でグラム陽性菌・*Pseudomonas aeruginosa* などに対するの弱点が指摘されている<sup>1)</sup>。

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran は、これらの弱点を改善し既存のセフェム系抗生物質に比較し well-balanced な特徴を有するという<sup>2)</sup>。今回、われわれは cefozopran 臨床試験に参加し、産婦人科領域感染症に対する臨床効果と母乳中への移行について検討したので、その成績を報告する。

### I. 対象と方法

平成 3 年 5 月より 6 カ月間に、山形大学産婦人科および関連病院において産婦人科感染症 (n=15) を対象

とした。年齢は 16～77 歳で 30 歳代が 7/15 (46.7%) と高かった (Table 1)。疾患別では、子宮内感染 (n=6)、付属器炎 (n=2)、骨盤内感染 (n=6)、外性器感染 (n=1) である。基礎疾患は 3 例に認められ、前投与薬は 6 例に認められた。

臨床試験実施計画書に基づいて、除外規定に該当する症例は対象から除外した。本剤の投与方法は、実施計画書に基づいて、1 回 1～2 g の 1 日 2 回点滴投与とした。2 g/日投与群は 13 例、4 g/日投与群は 2 例で、投与期間は 3～13 日間であった。他の抗菌剤の併用はさけ、本剤の効果判定に影響を与える薬剤 (解熱剤、消炎酵素剤など) の併用は行っていない。

検査および観察項目: 実施計画書に基づいて cefozopran 投与開始前・3 日後・7 日後の臨床症状・所

\*〒 990-23 山形市飯田西 2-2-2

Table 1. Background of patients

	Item	Patients (%)
Age	16~19	1 (6.7)
	20~29	5 (33.3)
	30~39	7 (46.7)
	40~49	
	50~59	
	60~77	2 (13.3)
Diagnosis	Intrauterine infection (puerperal)	2
	Endometritis	2
	Pyometra	2
	Salpingitis	1
	Ovarian abscess	1
	Intrapelvic infection	6
	External genital abscess	1
Preceding chemotherapy	Yes	6 (40.0)
	No	9 (60.0)
Underlying disease	Yes	3 (20.0)
	No	12 (80.0)
Severity	Mild	
	Moderate	9 (60.0)
	Severe	6 (40.0)

Table 2—1. Clinical effects of cefozopran treatment

Case No.	Name (Age)	Diagnosis	Administration		Premedication	Isolated organisms		Laboratory findings before and after administration of cefozopran	Effect		
			Daily dose (g)	Duration (days)		Before	After		Clinical	Bacteriological	Side effects
1	N.M (26)	External genital abscess	2	3	FOM	<i>E. faecalis</i> (+)	<i>E. faecalis</i> (+)	Fever (°C) 37.1 → 36.6 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 11500 → 8500 CRP(mg/dl) 2+ → ±	good	decreased	—
2	M.H (39)	Pelveoperitonitis	2	5	—	N.D	N.D	Fever (°C) 37.6 → 36.9 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 22600 → 5400 CRP(mg/dl) — → ±	good	unknown	—
3	K.A (32)	Endometritis	2	5	—	<i>E. faecalis</i> <i>P. magnus</i> (+)	N.D	Fever (°C) 38.4 → 36.6 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 5300 → 3100 CRP(mg/dl) 2.9 → 2.1	good	unknown	—
4	M.H (32)	Ovarian abscess	2	5	—	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. distasonis</i>	<i>E. coli</i>	Fever (°C) 40.1 → 37.8 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 8700 → 8900 CRP(mg/dl) 4.8 → 13.5	good	unknown	—
5	J.O (33)	Pelveoperitonitis	2	5	—	N.D	N.D	Fever (°C) 37.6 → 37.0 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 7800 → 5200 CRP(mg/dl) 14.7 → 9.1	good	unknown	—
6	S.K (23)	Parametritis	2	5	LAPC	MRSA (+)	N.D	Fever (°C) 39.0 → 37.0 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 11900 → 10400 CRP(mg/dl) 23.8 → 8.1	good	unknown	—
7	K.H (27)	Intrauterine infection (puerperal)	2	5	—	<i>B. cereus</i> (+)	(—)	Fever (°C) 38.0 → 36.7 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 15500 → 5700 CRP(mg/dl) 4.25 → 0.25	excellent	eradicated	—
8	T.S (16)	Pelveoperitonitis	2	7	—	N.D	N.D	Fever (°C) 38.0 → 36.1 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 11000 → 8700 CRP(mg/dl)	good	unknown	—

N.D: not done

Table 2-2. Clinical effects of cefozopran treatment

Case No.	Name (Age)	Diagnosis	Administration		Premedication	Isolated organisms		Laboratory findings before and after administration of cefozopran	Effect		
			Daily dose (g)	Duration (days)		Before	After		Clinical	Bacteriological	Side effect
9	T.Y (26)	Intrauterine infection (puerperal)	4	5	SBT/CPZ	<i>P. anaerobius</i> (+)	(-)	Fever (°C) 38.1 → 36.8 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 15700 → 9400 CRP(mg/dl) 11.9 → 3.85	excellent	eradicated	-
10	T.K (30)	Pelveoperitonitis	2	13	-	N.D	N.D	Fever (°C) 38.3 → 36.4 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 18000 → 4900 CRP(mg/dl) 12.1 → 0.25	good	unknown	-
11	F.S (36)	Endometritis	4	5	CMZ	<i>E. coli</i>	(-)	Fever (°C) 37.3 → 36.9 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 5700 → 5600 CRP(mg/dl) 6.2 → 0.6	good	eradicated	-
12	T.N (76)	Pyometra	2	8	-	<i>B. vulgatus</i> (卄) <i>P. anaerobius</i> (卄)	<i>Corynebacterium</i> (+)	Fever (°C) 36.8 → 36.6 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 7900 → 5900 CRP(mg/dl) 1.4 → 0.1	good	replaced	-
13	A.O (39)	Salpingitis	2	4	OFLX	N.D	N.D	Fever (°C) 37.2 → 36.4 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 7100 → 6300 CRP(mg/dl) 4 + → +	good	unknown	-
14	A.O (77)	Pyometra	2	5	PIPC	<i>E. avium</i> (卄) <i>P. prevotii</i> (卄)	<i>E. avium</i> (+)	Fever (°C) 37.3 → 36.8 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 6200 → 7600 CRP(mg/dl) - → -	good	partially eradicated	-
15	R.K (25)	Pelveoperitonitis	2	5	-	(-)	(-)	Fever (°C) 39.0 → 36.3 WBC(/mm <sup>3</sup> ) 10600 → 3800 CRP(mg/dl) 6 + → +	good	unknown	-

N.D: not done

見を観察した。また血液所見・肝機能・腎機能・尿所見を検査した。細菌学的検査は、研究会指定の方法により東京総合臨床検査センターに送付し、同時に各施設でも可能な限り実施した。

Cefozopran 乳汁中移行の検討は、実施要領に基づいて1g点滴静注(0.5hr)時の投与前・3時間後・6時間後の肘静脈血、乳汁を採取した。濃度測定はBioassay(株武田分析研究所)にて測定した。

効果判定:臨床症状、検査所見により著効、有効、無効、判定不能の4段階法により臨床効果を判定した。また細菌学的効果では、起炎菌の消長から、消失、減少または一部消失、菌交代、不変、判定不能を判定し、安全性についても副作用および臨床検査値異常の有無から検討した。

## II. 結 果

産婦人科領域感染症に対しcefazopran投与を行った症例の概要をTable 2に示す。

### 1) 臨床効果

疾患別臨床効果では(Table 3)、著効2/15(13.3%)、有効12/15(80.0%)、無効1/15(6.7%)で有効

率は93.3%であった。無効の1例(No.4、卵巣膿瘍)は5日投与でも症状改善が認められず排膿術を施行した症例であった。

### 2) 細菌学的効果

疾患別細菌学的効果では、菌消失(n=3)、減少(n=3)、菌交代(n=1)、判定不能(n=8)で菌消失率は7/7であった(Table 4)。分離菌別の細菌学的効果では、消失8株、減少2株、存続1株で菌消失率は10/11(90.9%)であった。

### 3) 乳汁移行

本剤の乳汁移行の検討(No.1)では、血清濃度で投与前<0.3μg/ml、3時間13.7μg/ml、6時間5.6μg/mlを示し、乳汁中濃度は投与前<0.3μg/ml、3時間0.7μg/ml、6時間0.7μg/mlを示した。

### 4) 副作用および臨床検査

本剤投与時の自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常は、軽度のLDH上昇が1例に認められたが、投与終了後正常化し、特に問題となるものではなかった。

Table 3. Clinical efficacy of cefozopran

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate(%)
Intrauterine infection (puerperal)	2	2			2/2
Endometritis	2		2		2/2
Pyometra	2		2		2/2
Salpingitis	1		1		1/1
Ovarian abscess	1			1	0/1
Intrapelvic infection	6		6		6/6
External genital abscess	1		1		1/1
Total	15	2	12	1	14/15(93.3)

Table 4. Bacteriological effect of cefozopran

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate
Intrauterine infection (puerperal)	2	2					2/2
Endometritis	2	1				1	1/1
Pyometra	2		1	1			2/2
Salpingitis	1						
Ovarian abscess	1		1			1	1/1
Intrapelvic infection	6					6	
External genital abscess	1		1				1/1
Total	15	3	3	1		8	7/7

### III. 考 察

セフェム系抗生物質の産婦人科領域への導入は、1980年代に入って以来、その種類は数多いが、注射剤では第2～3世代セフェム剤の投与が主流となっている。産婦人科領域での感染症からの主要分離菌は、グラム陰性桿菌や嫌気性菌が主体であるが、漸次グラム陽性菌や弱毒菌の治療が問題となってきた。一般的感染症の治療に際し、投与抗生物質が無効である症例は約10%前後であるが、本領域でもグラム陽性菌ではMRSA感染症、グラム陰性菌では、*P. aeruginosa*が難治性を示し、とくに癌末期患者でcompromised hostに対する治療が問題といえよう。

新しく開発されたcefzopran<sup>2)</sup>は、グラム陽性菌から*P. aeruginosa*に至るまで従来のセフェム系抗生物質の弱点を改善したwell-balancedな抗菌作用が特徴である。とくに*Staphylococcus*属、*P. aeruginosa*<sup>2)</sup>、グラム陰性菌(*Citrobacter*属、*Enterobacter*属、*Serratia*属)など耐性獲得の早い菌種に対する弱点は臨床的な問題点でもあった。cefzopranはこれらの菌種に対しても抗菌力で優れ、cefpimeに比しても優れた特徴を有するという<sup>2)</sup>。

こうした背景のもとに、今回われわれは15例の産婦人科感染症に対し本剤の臨床効果を検討したが、著効13.3%、有効80.0%、と高い有効率を得た。また細菌

学的効果でも菌消失率は100%であった。また1例のみであったが、本剤の母乳中への移行を検討した結果では、0.7 μg/ml(3時間値)であった。一般にセフェム系抗生物質の母乳中への移行率は低く、1 μg/ml以下の報告が多い<sup>3)</sup>。

本剤の安全性に関しては、自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常も軽度のLDH上昇が発現しただけであり、安全性の高いことが示唆された。

以上、cefzopranの産婦人科領域への各種感染症に対する臨床効果と、母乳中移行について検討したが、その効果と安全性の面からみて、本剤の有用性が示唆された。

### 文 献

- 1) Neu, H.C.: β-Lactam antibiotics: structural relationships affecting *in vitro* activity and pharmacologic properties, Rev. Infect. Dis. 8:237~259, 1986
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada 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
- 3) 千村哲朗: 母乳, 化学療法の領域 4:1996-2000, 1988

Clinical and basic studies on ceftazidime in obstetrics and gynecology

Tetsuro Chimura, Yoshio Hirayama

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University, Yamagata

Takahare Oda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kahoku General Hospital, Yamagata

Nobuyuki Morisaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai Tokusyukai Hospital, Miyagi

Reisuke Miyata

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagai General Hospital, Yamagata

Ceftazidime, a newly developed injectable cephem antibiotic, was studied to determine its usefulness in the fields of obstetrics and gynecology. We examined the transferability to breast milk, basically and the efficacy and safety of ceftazidime clinically. The results of the study were as follows:

1) The subjects consisted of 15 patients with intrauterine infection ( $n=6$ ), adnexal infection ( $n=2$ ), intrapelvic infection ( $n=6$ ), and external genital abscess ( $n=1$ ). Investigating transferability to breast milk, 1 g of ceftazidime was injected to a patient followed by serial, simultaneous collections of serum and the milk of which the concentrations were measured ( $n=1$ ). Evaluating clinical efficacy, ceftazidime was administered drip infusion of  $1\text{ g}\times 2/\text{day}$  ( $n=13$ ) and  $2\text{ g}\times 2/\text{day}$  ( $n=2$ ) for 3 to 13 days.

2) The concentration obtained in breast milk was  $0.7\text{ }\mu\text{g/ml}$  in three hours after administration. Clinically, 2 cases were judged as excellent, 12 as good and 1 as poor, resulting in a total effective rate of 93.3%. Bacteriological effectiveness corresponded to 7/7 (100%).

3) Neither subjective nor objective side effects were observed, except for one case with increased level of LDH, which was normalized after discontinuation of the drug.

These results suggest that ceftazidime appears to be useful against obstetrics and gynecological infections.