

## 産婦人科領域における cefozopran の基礎的，臨床的検討

長 南 薫・木村 武彦・清水 篤・宮川善二郎

後藤田祐宏・野嶽 幸正・荒木日出之助

昭和大学藤が丘病院産婦人科\*

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質 cefozopran について，産婦人科領域で性器組織内濃度および産婦人科領域感染症に対する臨床効果，細菌学的効果，副作用等を検討し，以下の結果を得た。

1. 性器組織内濃度：本剤 1.0 g 静注後の肘静脈血および子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致し，そのピーク値は投与後 58 分の  $51.6 \mu\text{g/ml}$  であり，子宮各部組織内にはピーク値  $33.6\sim 44.3 \mu\text{g/g}$  が認められた。本剤 1.0 g 点滴静注後の血清中濃度はピーク値  $15.7 \mu\text{g/ml}$  で，組織内にはピーク値  $9.0\sim 14.0 \mu\text{g/g}$  が認められた。

2. 臨床成績：産褥熱 3 例，産褥子宮内感染 5 例，子宮溜膿腫 1 例，子宮内膜炎 9 例，子宮付属器炎 4 例，子宮旁結合織炎 5 例，骨盤腹膜炎 3 例，骨盤死腔炎 1 例，バルトリン腺膿瘍 2 例，腹壁膿瘍 2 例，腎盂炎 1 例，乳腺炎 3 例，合計 39 例に対し，本剤 1 回 1 g，1 日 2～4 回，4～11 日間投与し，著効 3 例，有効 34 例，無効 2 例，有効率 94.9%，細菌消失率 43/56，76.8%の結果を得た。副作用はなく，臨床検査値異常 2 例を認めた。

以上の諸成績から，産婦人科的感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

**Key words** : cefozopran, 女性性器組織内濃度, 産婦人科領域感染症

Cefozopran (CZOP) は，武田薬品工業株式会社で開発された注射用セファロsporin系抗生物質である。

本剤の抗菌作用は殺菌的で，ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌までの広域の抗菌スペクトルを有する。また， $\beta$ -lactamase に安定で，各種  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

体内動態では静脈内投与により用量相関性の血中濃度を得られ，血中半減期は約 1.8～2.0 時間で，組織や体液移行性も良いとされている。本剤は腎より排泄され，24 時間内に約 80～90%が未変化体で尿中より回収される<sup>3)</sup>。

今回われわれは，本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため，性器組織への移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果，副作用等を検討した。

## I. 実験方法

### 1. 組織内濃度

#### 1) 対象，採取方法

平成 2 年 4 月より 3 年 7 月までに昭和大学藤が丘病院産婦人科および国井産婦人科病院に入院し，同意の得られた肝腎機能正常な子宮筋腫患者で単純子宮全摘

術施行患者 36 例を対象とした。投与方法は，本剤 1.0 g を生理的食塩水 20 ml に溶解し 3 分間で静注する法 (23 例) と，1.0 g を生理的食塩水 100 ml に溶解し 30 分で点滴静注する法 (13 例) による。組織採取法は，薬剤投与後，一定時間後に手術的に子宮および付属器等を摘出し，同時に肘静脈，子宮動脈より採血した。採取時間は子宮動脈結紮時とした。摘出臓器は生理的食塩水で洗浄して血液除去後，必要部分を採取し  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

#### 2) 濃度測定法

*Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法により測定した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象，方法

臨床試験は，平成 2 年 4 月より同 4 年 2 月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科，国井産婦人科病院に入院し，本治験に参加の同意が得られた産婦人科的感染症患者 39 例を対象とした。

投与方法は 1 回 1.0 g，1 日 2～4 回，4～11 日間投

\*〒227 横浜市緑区藤が丘 1-30

与した。

副作用については臨床症状の観察と臨床検査値の変動の有無について検討した。

## 2) 効果判定基準

臨床効果, 細菌学的効果, 臨床検査値等を総合的に観察し, 主要自覚症状が3日以内に著しく改善され治癒に至った場合を著効とし, 主要症状が3日以内に改善の傾向を示し, その後治癒した場合を有効, 主要症状が改善されない場合は無効とした。細菌学的効果は陰性化, 一部消失(減少), 菌交代, 不変, 不明の5段階で判定した。

## II. 成 績

### 1. 骨盤内性器組織内濃度

本剤1.0g静注後の肘静脈血, 子宮動脈血血清中濃度および子宮各組織内濃度をTable 1に示し, その推移をFig. 1に図示した。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致し, そのピーク値は投与後58分の51.6  $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後ほぼ経時的に減少し, 7時間55分で2.8~2.9  $\mu\text{g/ml}$ が認められた。子宮, 卵管等各組織内には, 33.6~44.3  $\mu\text{g/g}$ を最高値として, ほぼ経時的減少が認められ, 5時間58分以降, 7時間55分

までの間に0~3.1  $\mu\text{g/g}$ が認められた。それらの消長は血清とほぼ似た推移を示した。本剤1.0g点滴静注後の血清中濃度および性器組織内濃度はTable 2およびFig. 2の如く, 血清中濃度のピーク値は投与後2時間40分の15.7  $\mu\text{g/ml}$ で, 以後経時的に減少し, 7時間以降には1.1~1.8  $\mu\text{g/ml}$ が認められた。組織内には, 9.0~14.0  $\mu\text{g/g}$ を最高値として, 図示の如く, 経時的に認められ, その消長は血清と似た経過を示し, 7時間以降0.5~1.8  $\mu\text{g/g}$ が認められた。

## 2. 臨床成績

### 1) 疾患別臨床効果 (Table 3)

Case No. 1, 2, 3は産褥熱でNo. 1はMRSAが検出されているが, いずれも本剤4.5~7日間投与で症状改善, 菌消失し有効であった。No. 4~8は産褥子宮内感染で前投薬無効である。本剤4.5~6日投与でNo. 4, 5, 7, 8は有効であったが, No. 6は7.5日投与にもかかわらず症状改善せず無効であった。No. 9は子宮溜膿腫で嫌気性菌が検出されたが本剤投与により症状消失し有効であった。No. 10~17は子宮内膜炎で, このうち4例が人工妊娠中絶手術後の症例であるが, 本剤4~11日投与により8例とも有効であった。No. 18~21の子宮付属器炎4例も本剤

Table 1. Concentration of ceftiozan in serum and genital tissues after i.v. administration of 1g

Time	Cubital vein ( $\mu\text{g/ml}$ )	Uterine artery ( $\mu\text{g/ml}$ )	Endometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Cervix uteri ( $\mu\text{g/g}$ )	Portio vaginalis ( $\mu\text{g/g}$ )	Ovarium ( $\mu\text{g/g}$ )	Oviduct ( $\mu\text{g/g}$ )
0 h 56 m	44.7	40.5	35.0	35.4	34.3	33.6	23.8	28.6
0 h 58 m	40.1	51.6	23.3	22.8	22.5	28.2		27.0
1 h 00 m	26.9	18.2	15.1	19.5	24.4	31.6		23.1
1 h 03 m	33.5	17.3	18.8	17.3	22.6	27.1	31.0	17.8
1 h 07 m	22.4	23.0	15.3	13.1	17.8	23.4		
1 h 07 m	37.9	40.9	18.4	18.2	31.2	30.2	36.9	44.3
1 h 10 m	19.7	16.3	8.8	10.0	15.3	14.4	7.1	11.3
1 h 22 m	39.2	50.5	28.4	27.6	23.5	24.8	28.7	22.8
1 h 32 m	14.8	12.0	7.0	8.8	9.3	11.2	10.8	10.5
1 h 40 m	21.8	0.0	15.3	15.2	23.6	23.2	26.8	23.2
1 h 44 m	21.4	21.3	16.9	17.4	22.6	29.8		
2 h 46 m	14.6	17.4	7.3	8.2	13.0	13.8	11.4	12.7
2 h 52 m	14.8	15.9	9.3	9.6	11.8	8.1		12.6
2 h 55 m	12.8	9.9	7.8	8.9	8.0	8.8	12.4	7.9
3 h 25 m	10.0	11.2	5.5	5.7	8.7	7.2		8.1
3 h 25 m	9.5	9.4	4.6	4.5	5.6	7.9	5.9	4.9
5 h 21 m	4.5	4.1	1.7	2.8	2.7	3.5	6.8	4.4
5 h 58 m	3.0	2.8	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0
6 h 04 m	3.5	3.6	2.0	2.2	3.7	4.6		1.5
6 h 40 m	2.4	2.7	1.5	0.0	1.9	3.2		1.8
7 h 12 m	2.0	1.9	1.9	2.6	1.1	1.1	3.1	1.2
7 h 27 m	2.6	2.4	1.5	1.4	1.5	3.3	3.4	2.1
7 h 55 m	2.9	2.8	1.8	1.2	1.5	2.1	5.7	2.2

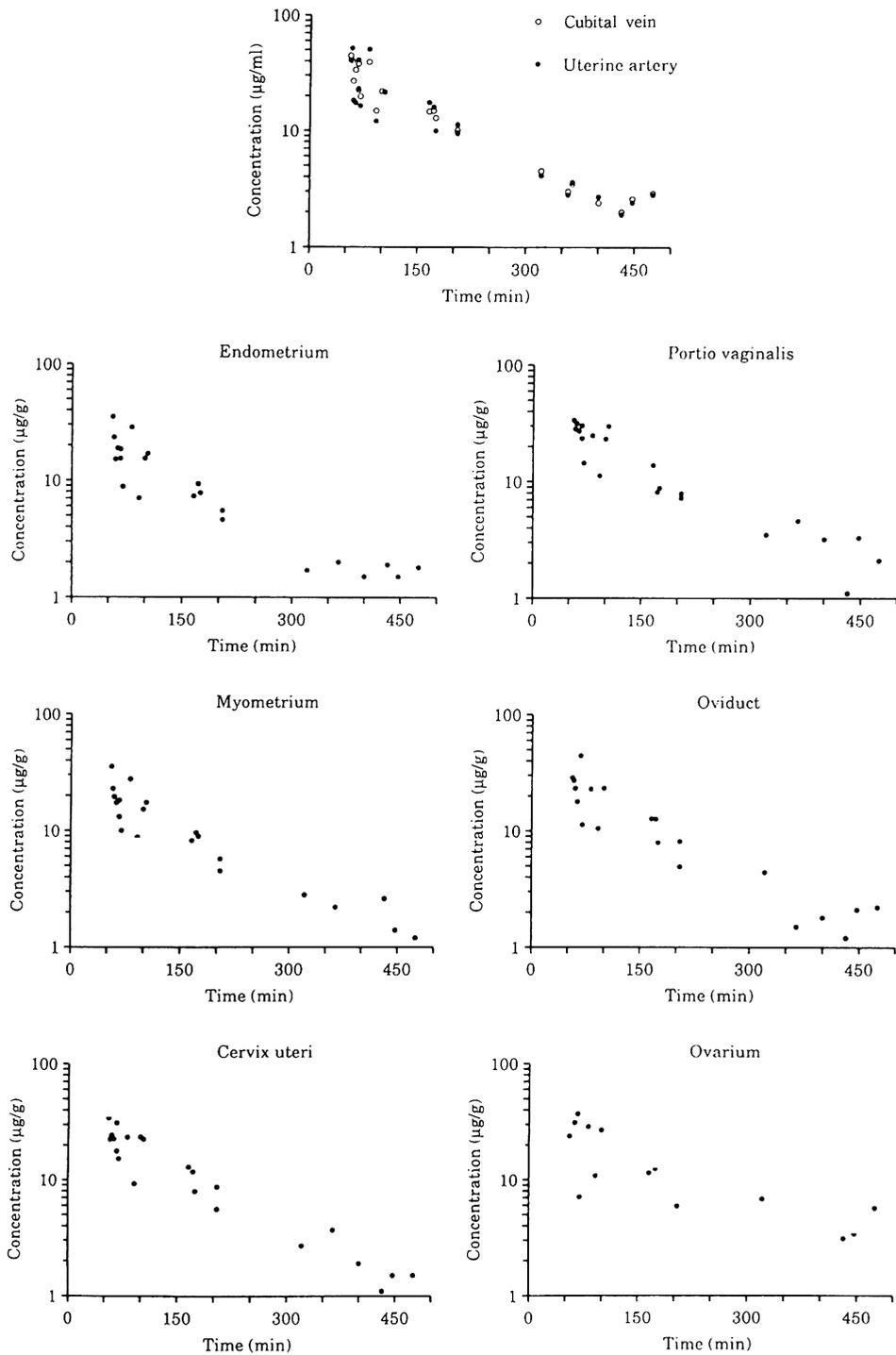


Fig. 1. Concentration of cefozopran in serum and genital tissues after i.v. administration of 1g.

Table 2. Concentration of ceftiozan in serum and genital tissues after d.i.v. administration of 1g

Time	Cubital vein ( $\mu\text{g/ml}$ )	Uterine artery ( $\mu\text{g/ml}$ )	Endometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Cervix uteri ( $\mu\text{g/g}$ )	Portio vaginalis ( $\mu\text{g/g}$ )	Ovarium ( $\mu\text{g/g}$ )	Oviduct ( $\mu\text{g/g}$ )
2 h 30 m	13.1	12.5	4.5	5.2	8.8	9.8	11.2	10.4
2 h 43 m	9.6	10.5	6.1	5.9	6.8	10.1	11.3	9.6
3 h 24 m	7.9	7.5	4.1	5.4	6.8	7.5		6.2
3 h 35 m	6.4	7.0	2.3	3.9	5.9	7.7	6.3	7.6
4 h 12 m	7.5	7.4	6.4	6.5	7.0	8.5		7.8
4 h 13 m	3.6	4.1	1.9	2.0	3.4	3.9	9.9	4.4
4 h 40 m	4.3	4.5	2.2	2.2	4.5	4.2	4.2	4.3
5 h 56 m	4.3	4.1	3.2	2.3	4.5	4.2		4.7
6 h 28 m	1.9	1.7	0.7	0.9	1.2	1.8		1.6
7 h 20 m	1.1	1.1	0.6	0.5	0.9	1.1	1.8	0.8
7 h 43 m	1.8	1.6	1.0	1.1	1.4	2.3		1.4
5 h 48 m	3.9	3.7	1.6	2.7	2.5	3.5		3.0
2 h 40 m	15.7	14.7	9.0	9.0	12.2	13.3	14.0	13.4

3.5~10日間使用で4例とも有効であった。No.22~26は子宮全摘出術後の子宮旁結合織炎で発熱や下腹痛、膿性分泌物流出などがあり、本剤3.5~11日使用によりNo.22, 23, 24, 26は症状改善して有効であったが、No.25は、症状、検査値とも改善せず無効と判断された。No.27~30は骨盤腹膜炎で、このうちNo.27は非手術後症例、他は開腹手術後症例であるが全例5~9日間使用で有効であった。No.31は広汎性子宮全摘出術後の骨盤死腔炎であるが本剤投与により改善し有効であった。No.32, 33はバルトリン腺膿瘍で切開を併用しているが2例とも有効である。No.34, 35は腹壁術創膿瘍で2例とも切開併用しているが有効であった。No.36は腎盂炎で本剤投与により有効であった。No.27~39は乳腺炎でNo.39は切開を併用しているがいずれも有効であった。

以上を総括すると、Table 4の如く、総計39例中、著効3例、有効34例、無効2例の臨床効果が得られ、有効率94.9%であった。

## 2) 疾患別細菌学的効果 (Table 5)

治療前細菌が検出されて細菌学的効果が判定できたのは39例中37例で、そのうちわけは、産褥熱3例は消失2例、菌交代1例、産褥子宮内感染5例は消失1例、一部消失または減少2例、菌交代1例、不明1例、子宮溜膿腫1例は一部消失、子宮内膜炎8例は消失4例、一部消失または減少3例、菌交代1例、子宮付属器炎4例は消失2例、一部消失1例、不明1例、子宮旁結合織炎5例は消失1例、一部消失2例、菌交代1例、不明1例、骨盤腹膜炎4例は消失3例、不変1例、骨盤死腔炎1例は消失、バルトリン腺膿瘍2例は消失、腹壁膿瘍は消失1例、不明1例、腎盂炎1例は消失、乳腺炎3例は消失1例、減少1例、菌交代1例で、以

上を総括すると、全体の菌の消長は37例中、消失19例、一部消失または減少10例、菌交代5例、不変1例、不明2例であった。

## 3) 分離菌別細菌学的効果

Table 6に示すように、グラム陽性菌は35株中、消失25株、残存10株で、消失率71.4%、グラム陰性菌は9株中、消失7株、残存2株で、消失率77.8%、嫌気性菌は12株中、消失11株、残存1株で、消失率91.7%で、以上を総括すると、56株中消失43株、残存13株で消失率76.8%であった。

## 4) 副作用

副作用とみられる症状は全くなく、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。使用前後の臨床検査値はTable 7に示すようにNo.23の使用後、GOT (19→45)、GPT (16→75)の上昇がみられたものが1例と、No.29の使用後白血球減少 (10,800→2,000)が1例認められたが、追跡調査でいずれも正常値に復した。

## 5) 総括

以上の臨床成績を総括すると、CZOPは産婦人科的感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

## III. 考 察

CZOPは武田薬品工業株式会社により開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である。

本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、抗菌力が強く、その作用は殺菌的である。また、各種 $\beta$ -lactamaseに対し安定である。動物を用いた感染実験で強い防御効果および治療効果を示した<sup>1,2)</sup>。

その体内動態は、静脈内投与により投与量に比例し

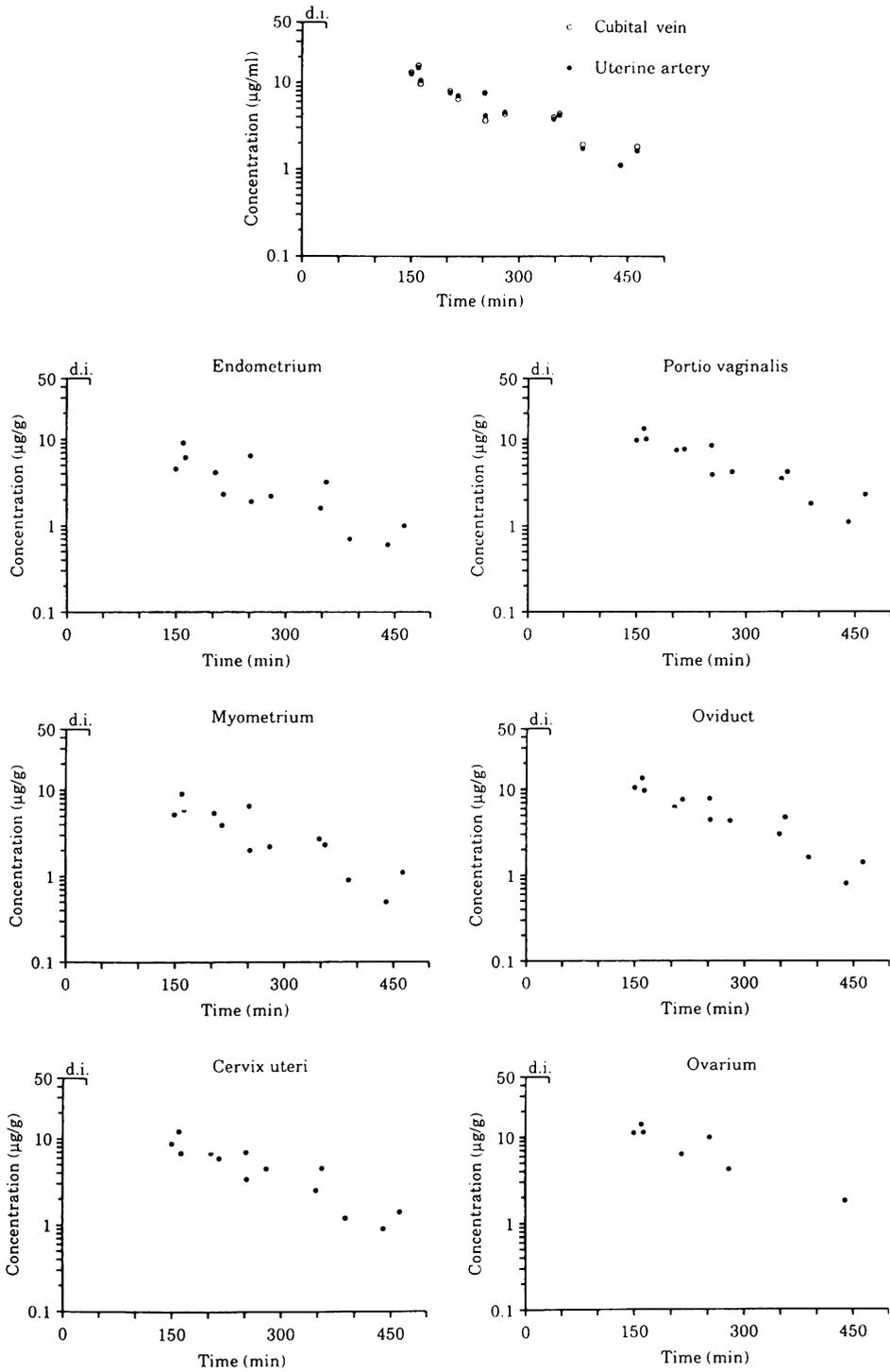


Fig. 2. Concentration of cefozopran in serum and genital tissues after d.i.v. administration of 1g.

Table 3-1. Clinical results of ceftazopran

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Disease	Isolated organism (before, after)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Examined material	Clinical findings (before, after)							Dose (g $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical efficacy	Bacteriological responses	Side effects
							Fever	WBC	CRP	ESR	l-abd tenderness/pain	oppressive pain					
1	26	51.0	Puerperal fever	<i>S. aureus</i> (MRSA) (#)	25	Uterine content	38.7 ↓ 36.2	12,800 ↓ 8,500	# ↓ #	17 ↓ 68	+ ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 4 $\times$ 1 ↓ 1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Good	Eradicated	None
2	28	56.0	Puerperal fever	<i>S. haemolyticus</i> (H) ↓ <i>S. epidermidis</i> (H) ↓ <i>S. epidermidis</i> (+)	0.39 3.13 3.13	Uterine content	38.9 ↓ 36.5	10,800 ↓ 7,800	+ ↓ +	65 ↓ 35	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 7	Good	Replaced	None	
3	29	50.0	Puerperal fever	<i>S. aureus</i> (H)	0.78	Uterine content	38.6 ↓ 36.5	18,100 ↓ 8,400	4+ ↓ +	130 ↓ 30	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 7 CPM BAPC	Good	Eradicated	None	
4	24	43.0	Puerperal intra-uterine infection	<i>E. faecalis</i> (H) CNS (H) ↓ <i>P. acnes</i> (+)	0.78 12.5 0.2	Uterine content	38.5 ↓ 36.6	12,700 ↓ 7,600	# ↓ +	40 ↓ 26	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 5 BAPC	Good	Replaced	None	
5	26	46.0	Puerperal intra-uterine infection	<i>A. putrefaciens</i> (H) CNS (+) ↓ CNS (+)	0.39 0.78 1.56	Uterine content	38.0 ↓ 36.6	17,500 ↓ 4,800	+ ↓ -	43 ↓ 26	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 6 BAPC	Good	Partially eradicated	None	
6	29	58.0	Puerperal intra-uterine infection	CNS (+)	0.78	Uterine content	38.7 ↓ 38.5	9,400 ↓ 16,800	5+ ↓ 6+	35 ↓ 95	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 7.5 CPM	Poor	Unknown	None	
7	29	55.0	Puerperal intra-uterine infection	<i>E. coli</i> (H)	0.025	Uterine content	38.3 ↓ 36.6	25,500 ↓ 8,900	4+ ↓ -	106 ↓ 48	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 4.5 BAPC	Good	Eradicated	None	
8	33	60.0	Puerperal intra-uterine infection	<i>E. coli</i> (H) <i>B. fragilis</i> (H) <i>P. asaccharolyticus</i> (H) ↓ <i>E. coli</i> (H) <i>E. faecalis</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (H)	0.1 12.5 25 0.1 25 25	Uterine content	37.9 ↓ 36.4	13,300 ↓ 9,500	+ ↓ -	115 ↓ 90	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 4 -	Good	Decreased	None	
9	73	56.0	Pyometra	<i>S. morbillorum</i> (H) <i>P. productus</i> (H) ↓ <i>S. morbillorum</i> (+)	0.2 1.56 0.2	Uterine content	37.2 ↓ 36.3	9,800 ↓ 7,300	+ ↓ -	64 ↓ 36	+ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5 ↓ 1 $\times$ 1 $\times$ 8 -	Good	Partially eradicated	None	

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-2. Clinical results of cefozopran

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Disease	Isolated organism (before, after)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Examined material	Clinical findings (before, after)						Prior medication	Dose (g $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical efficacy	Bacteriological responses	Side effects
							Fever	WBC	CRP	ESR	1-abd tenderness	1-abd tenderness					
10	15	52.0	Endometritis	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+) $\downarrow$ <i>S. haemolyticus</i> (+)	1.56 0.78	Uterine content	38.3 $\downarrow$ 36.4	15,700 $\downarrow$ 7,600	++ $\downarrow$ -	30 $\downarrow$ 41	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Good	Replaced	None
11	17	47.0	Endometritis	CNS (+)	0.39	Uterine content	37.6 $\downarrow$ 36.8	13,200 $\downarrow$ 5,100	14.4 $\downarrow$ 11.2	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 4	Excellent	Eradicated	None
12	18	53.0	Endometritis	<i>E. faecalis</i> (+) $\downarrow$ <i>P. anaerobius</i> (+) $\downarrow$ <i>E. faecalis</i> (+)	12.5 0.1 12.5	Uterine content	39.0 $\downarrow$ 36.3	29,400 $\downarrow$ 6,500	++ $\downarrow$ +	18 $\downarrow$ 24	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 4.5	Good	Partially eradicated	None
13	20	47.0	Endometritis	<i>E. faecalis</i> (+) $\downarrow$ <i>E. lentum</i> (+) $\downarrow$ <i>E. faecalis</i> (+)	12.5 0.1 12.5	Uterine content	38.5 $\downarrow$ 36.6	18,400 $\downarrow$ 8,200	++ $\downarrow$ +	45 $\downarrow$ 78	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Good	Partially eradicated	None
14	20	44.0	Endometritis	<i>B. cereus</i> (#) $\downarrow$ <i>B. cereus</i> (+)	12.5 12.5	Uterine content	39.7 $\downarrow$ 36.4	24,900 $\downarrow$ 7,800	++ $\downarrow$ +	40 $\downarrow$ 31	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 2 $\downarrow$ 1 $\times$ 1 $\times$ 2	Good	Decreased	None
15	22	60.0	Endometritis	<i>E. faecalis</i> (+) $\downarrow$ CNS (+)	12.5 1.56	Uterine content	38.3 $\downarrow$ 36.5	9,600 $\downarrow$ 7,700	# $\downarrow$ +	21 $\downarrow$ 31	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Good	Eradicated	None
16	41	52.0	Endometritis	<i>S. sanguis</i> (+) $\downarrow$ CNS	0.025 0.78	Uterine content	37.9 $\downarrow$ 36.8	9,400 $\downarrow$ 7,700	++ $\downarrow$ +	17 $\downarrow$ 6	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 6	Good	Eradicated	None
17	41	63.0	Endometritis	CNS (+)	0.78	Uterine content	37.2 $\downarrow$ 36.4	9,300 $\downarrow$ 4,800	# $\downarrow$ -	43 $\downarrow$ 11	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 11	Good	Eradicated	None
18	23	61.0	Salpingitis	<i>K. oxyloca</i> (#) $\downarrow$ <i>E. faecalis</i> (+) $\downarrow$ <i>E. faecalis</i> (+)	0.05 12.5 12.5	Douglas Paracentesis	38.2 $\downarrow$ 36.5	9,200 $\downarrow$ 4,900	++ $\downarrow$ -	17 $\downarrow$ 6	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 1 $\times$ 5	Good	Partially eradicated	None
19	23	43.0	Salpingitis	<i>P. anaerobius</i> (+)	0.39	Discharge	38.0 $\downarrow$ 36.7	16,600 $\downarrow$ 6,100	5+ $\downarrow$ -	55 $\downarrow$ 16	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 10	Good	Eradicated	None
20	33	52.0	Salpingitis	CNS (+)	0.39	Uterine content	36.5 $\downarrow$ 36.3	21,600 $\downarrow$ 6,200	<0.2 $\downarrow$ 12	<0.2 $\downarrow$ 12	++ $\downarrow$ -	++ $\downarrow$ -	oppre- sive pain	1 $\times$ 2 $\times$ 8	Good	Unknown	None

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*  
CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-3. Clinical results of cefazopran

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Disease	Isolated organism (before, after)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Examined material	Clinical findings (before, after)						Dose (g $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical efficacy	Bacteriological responses	Side effects	
							Fever	WBC	CRP	ESR	1- abdominal pain (emesis)	oppre- sive pain					
21	47	50.0	Salpingitis	<i>C. baratii</i>	0.05	Uterine content	37.0 ↓ 37.0	9,300 ↓ 5,200	+	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Excellent	Eradicated	None
22	40	56.0	Parametritis	Negative		Paramet- rium discharge	39.0 ↓ 36.5	9,300 ↓ 6,200	+	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 3.5	Good	Unknown	None
23	40	47.0	Parametritis	<i>E. faecalis</i> (+) <i>P. anaerobius</i> (+) ↓ <i>B. fragilis</i> (+)	12.5 0.78 >100	Paramet- rium discharge	38.1 ↓ 36.6	10,300 ↓ 6,900	+	+	±	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 14.5	Good	Replaced	GOT ↑ (19 → 45 → 22) GPT ↑ (16 → 75 → 19)
24	57	70.0	Parametritis	<i>S. aureus</i> (MRSA) (#) (-)	25	Paramet- rium discharge	38.2 ↓ 36.4	9,800 ↓ 4,800	#	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 8	Good	Eradicated	None
25	66	58.0	Parametritis	<i>E. faecalis</i> (+) <i>Peptostreptococcus anaer- obius</i> (+) ↓ <i>E. faecalis</i> (+)	12.5 0.39	Paramet- rium discharge	38.1 ↓ 38.8	10,500 ↓ 7,200	5+	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 11	Poor	Partially eradicated	None
26	69	53.0	Parametritis	<i>E. coli</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) <i>B. ovatus</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+)	0.05 0.78 25 0.05	Paramet- rium discharge	37.8 ↓ 36.3	9,600 ↓ 5,600	#	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 6.5	Good	Partially eradicated	None
27	28	48.5	Pelvioperitonitis	<i>E. coli</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (#) ↓ (-)		Douglas Paracen- testis	36.8 ↓ 36.8	9,200 ↓ 5,000	7	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 5	Excellent	Eradicated	None
28	30	54.0	Pelvioperitonitis	CNS (+) <i>P. prevotii</i> (+) ↓ (-)	0.78 0.1	Ascites	38.3 ↓ 36.4	12,100 ↓ 5,500	#	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 6	Good	Eradicated	None
29	39	45.0	Pelvioperitonitis	<i>S. aureus</i> (+) ↓ (-)	0.78	Oviduct	39.0 ↓ 36.6	10,800 ↓ 2,000	6+	+	+	+	+	1 $\times$ 2 $\times$ 5	Good	Eradicated	WBC ↓ (10,800 → 2,000 → 4,500)

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*  
CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-4. Clinical results of cefozopran

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Disease	Isolated organism (before, after)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Examined material	Clinical findings (before, after)						Dose (g $\times$ times/day $\times$ days)	Clinical efficacy	Bacteriological responses	Side effects	
							Fever	WBC	CRP	ESR	1-abd tenderness	oppressive pain					
30	64	55.0	Pelveoperitonitis	<i>S. aureus</i> (MRSA) (+) <i>S. aureus</i> (H)	100 100	Ascites	38.2 36.7 ↓	9,600 ↓ 6,600	# ↓ -	77 ↓ 50	++ ↓ -	++ ↓ -	# ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 9	Good	Unchanged	None
31	59	66.0	Pelvic cellulitis	<i>S. haemolyticus</i> (+) <i>S. simulans</i> (H)	0.78 0.78	Pelvic dead space pus	38.2 36.5 ↓	16,200 ↓ 6,800	# ↓ -	68 ↓ 50	++ ↓ -	++ ↓ -	+ ↓ -	1 $\times$ 2 $\times$ 8	Good	Eradicated	None
32	36	51.0	Bartholin's abscess	<i>S. haemolyticus</i> (+)	0.39	pus	37.4 ↓ 36.5	10,600 ↓ 7,600	++ ↓ -	17 ↓ 30				1 $\times$ 2 $\times$ 5	Good	Eradicated	None
33	47	55.0	Bartholin's abscess	<i>Corynebacterium</i> sp. (+) <i>H. influenzae</i> (+)	0.05 0.025	pus	37.2 36.4 ↓	9,800 ↓ 7,600	++ ↓ -	66 ↓ 55				1 $\times$ 2 $\times$ 6	Good	Eradicated	None
34	42	52.0	Abdominal wall abscess	Negative		pus	37.8 ↓ 37.0	10,700 ↓ 7,800	+ ↓ -	24 ↓ 15				1 $\times$ 2 $\times$ 6	Good	Unknown	None
35	46	52.0	Abdominal wall abscess	<i>S. aureus</i> (H)	0.78	pus	37.7 36.5 ↓	8,500 ↓ 5,600	5+ ↓ -	105 ↓ 50				1 $\times$ 2 $\times$ 8	Good	Eradicated	None
36	69	38.0	Pyelitis	<i>P. vulgaris</i> (H) <i>S. equinus</i> (H)	0.1 0.2	Urine	38.8 ↓ 36.4	8,800 ↓ 6,200	+ ↓ -	18 ↓ 15	+	↓ -		1 $\times$ 2 $\times$ 3	Good	Eradicated	None
37	22	49.0	Mastitis	<i>S. aureus</i> (MRSA) (H) <i>A. calcoaceticus</i> (H) CNS <i>S. bovis</i>	6.25 3.13 1.56 0.78	Milk	42.0 ↓ 36.4	14,200 ↓ 6,500	# ↓ +	33 ↓ 20				1 $\times$ 3 $\times$ 1 ↓ 1 $\times$ 2 $\times$ 3	Good	Replaced	None
38	25	53.5	Mastitis	<i>S. sanguis</i> (H) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. sanguis</i> (+) CNS	0.025 0.39 0.025	Milk	39.9 ↓ 36.4	10,900 ↓ 6,800	+ ↓ #	12 ↓ 38				1 $\times$ 3 $\times$ 1 ↓ 1 $\times$ 2 $\times$ 2	Good	Decreased	None
39	31	55.0	Mastitis	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1.56	Pus	38.6 ↓ 36.5	11,300 ↓ 6,000	++ ↓ -	40 ↓ 20				1 $\times$ 2 $\times$ 9	Good	Eradicated	None

MRSA : methicillin resistant *S. aureus*CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 4. Clinical efficacy of ceftiozan

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Puerperal fever	3		3			
Puerperal intrauterine infection	5		4		1	
Pyometra	1		1			
Endometritis	8	1	7			
Salpingitis	4	1	3			
Parametritis	5		4		1	
Pelvicoperitonitis	4	1	3			
Pelvic cellulitis	1		1			
Bartholin's abscess	2		2			
Abdominal wall abscess	2		2			
Pyelitis	1		1			
Mastitis	3		3			
Total	39	3	34	0	2	94.9

Table 5. Bacteriological effect of ceftiozan on diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated or decreased	Replaced	Unchanged	Not clear
Puerperal fever	3	2		1		
Puerperal intrauterine infection	5	1	2	1		1
Pyometra	1		1			
Endometritis	8	4	3	1		
Salpingitis	4	2	1			1
Parametritis	4	1	2	1		
Pelvicoperitonitis	4	3			1	
Pelvic cellulitis	1	1				
Bartholin's abscess	2	2				
Abdominal wall abscess	1	1				
Pyelitis	1	1				
Mastitis	3	1	1	1		
Total	37	19	10	5	1	2

た良好な血中濃度が得られ、血中半減期は1.8~2.0時間で、尿中に大部分が排泄され、組織移行性も良好である。

これらの諸点について、1992年12月、第40回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムで全国的共同研究の成果が報告され、有用性が評価された<sup>3)</sup>。

われわれもこのシンポジウムの一環として産婦人科領域で検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科的感染症からは、好気性、嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌など多菌種が複数で検出されることが多いことが認められており、われわれもこれを

経験している。近年は、いわゆる第三世代セフェム剤の繁用から、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌の増加に注意が喚起されているが、本剤はこれらに対しても抗菌力を有しており、細菌学的効果は期待してよいものとみられる。

本剤の組織分布、すなわち性器組織内濃度についてわれわれの測定した成績では移行は良好で、血中濃度とよく相関した濃度推移を示し、その濃度は主要な感染起因菌のMICをカバーしていることから、本剤は1回1g、1日2回投与で効果を期待できることを示しているものと考えられる。

臨床成績では産婦人科的感染症に対して1回1g、

Table 6. Bacteriological response to cefozopran

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i> (MRSA)	6	5	1	
<i>S. aureus</i>	4	4		
<i>S. epidermidis</i>	1		1	
CNS	7	6	1	
<i>Streptococcus</i> sp.	4	2	2	
<i>E. faecalis</i>	7	3	4	
Other GPB	6	5	1	
Sub-total	35	25	10	71.4 %
<i>E. coli</i>	4	2	2	
<i>H. influenzae</i>	1	1		
Other GNB	4	4		
Sub-total	9	7	2	77.8 %
<i>P. anaerobius</i>	4	4		
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	1	1	
<i>P. prebotii</i>	1	1		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
<i>B. fragilis</i>	1	1		
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		
Other anaerobe	2	2		
Sub-total	12	11	1	91.7 %
Total	56	43	13	76.8 %

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*CNS : coagulase negative *Staphylococcus* sp.

Table 7-1. Laboratory findings before and after administration of cefozopran

Case No.	Age (y)		RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
01	26	B	419	10.9	37.0	12800	15.2	—	—	—	—	—
		A	413	11.5	36.2	8500	25.2	9	13	252	10	0.8
02	28	B	263	8.5	26.2	10800	36.4	—	—	—	—	—
		A	287	9.1	28.8	7800	49.2	17	15	221	12	0.9
03	29	B	349	9.4	29.8	18100	27.6	—	—	—	—	—
		A	363	9.5	31.2	8400	51.4	21	8	165	10	0.7
04	24	B	328	8.8	29.2	12700	27.4	—	—	—	—	—
		A	322	8.7	28.8	7600	32.0	24	18	188	17	0.8
05	26	B	334	9.6	30.7	17500	23.7	—	—	—	—	—
		A	472	14.3	44.9	4800	19.1	26	27	112	16	0.7
06	29	B	299	9.6	29.5	9400	18.6	15	9	221	12	1.2
		A	285	8.5	28.0	16800	21.6	15	5	184	15	1.0
07	29	B	256	7.0	23.6	25500	30.1	—	—	—	—	—
		A	257	7.6	26.4	8900	52.5	—	—	—	16	0.9
08	33	B	374	12.8	32.4	13300	52.2	15	14	236	14	0.8
		A	373	10.6	32.7	9500	50.1	13	13	246	13	0.7
09	73	B	423	14.3	41.0	9800	16.1	—	—	—	—	—
		A	390	13.4	38.4	7300	15.9	37	28	165	12	0.9
10	15	B	403	12.6	38.9	15700	29.8	—	—	—	—	—
		A	412	12.8	39.4	7600	24.2	—	—	—	—	—
11	17	B	455	13.9	41.6	13200	—	5	6	179	7.9	1.3
		A	—	—	—	5100	—	3	5	128	8.8	0.7
12	18	B	394	12.8	37.0	29400	20.0	—	—	—	—	—
		A	421	12.9	38.6	6500	20.5	—	—	—	—	—

Table 7-2. Laboratory findings before and after administration of cefozopran

Case No.	Age (y)		RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
13	20	B	425	12.3	38.3	18400	30.9	—	—	—	—	—
		A	379	11.3	35.0	8200	21.9	10	8	118	12	0.7
14	20	B	515	14.0	45.9	24900	28.7	—	—	—	—	—
		A	500	13.6	44.0	7800	21.5	19	6	153	12	1.0
15	22	B	422	12.4	39.7	9600	21.4	17	10	—	10	0.8
		A	473	13.8	43.4	7700	21.1	18	19	113	11	0.8
16	41	B	501	15.0	45.5	9400	24.7	—	—	—	—	—
		A	505	15.2	45.6	7700	24.0	18	8	145	9	0.8
17	41	B	399	12.2	37.8	12100	26.4	23	23	—	12	0.9
		A	394	11.5	37.3	4800	25.1	19	25	130	12	0.9
18	23	B	452	13.5	41.4	9200	24.9	14	8	132	8	0.7
		A	425	12.9	39.1	4900	27.6	12	6	126	9	0.8
19	23	B	413	12.3	36.9	16600	26.4	15	2	123	12	0.6
		A	392	11.0	36.6	6100	31.5	26	12	95	14	0.7
20	33	B	407	13.6	39.7	21600	23.7	22	6	100	10.8	0.7
		A	406	13.1	39.2	4800	33.0	19	8	96	13.6	0.6
21	47	B	383	12.6	37.4	9300	25.0	10	0	58	8.2	0.4
		A	399	13.0	38.7	5200	27.8	10	5	121	10.1	0.6
22	40	B	302	9.3	27.5	9300	19.8	29	19	110	10	0.9
		A	317	9.9	29.1	6200	21.5	58	43	57	8	0.8
23	40	B	411	10.0	33.6	10300	41.2	19	16	68	10	0.7
		A	450	11.8	39.4	6900	31.9	45	75	85	12	0.6
24	57	B	392	11.5	37.5	9800	56.6	19	18	148	13	1.0
		A	390	11.7	36.7	4800	53.1	24	4	180	5	0.7
25	66	B	345	10.3	35.2	10500	36.8	—	—	—	—	—
		A	325	10.2	30.7	7200	25.7	—	—	—	—	—
26	69	B	270	8.6	27.5	9600	30.7	—	—	—	—	—
		A	298	9.4	30.2	5600	41.5	—	—	—	—	—
27	28	B	397	12.3	36.9	9200	24.4	11	8	118	11.9	0.6
		A	419	12.7	38.8	5000	42.3	13	7	119	9.8	0.5
28	30	B	369	10.3	34.6	12100	36.4	—	—	—	—	—
		A	397	11.2	38.6	5500	37.1	12	7	121	10	0.9
29	39	B	406	11.3	36.6	10800	8.8	28	10	155	13	1.0
		A	327	9.2	29.0	2000	10.1	34	14	119	9	0.8
30	64	B	494	13.8	44.7	9600	41.8	13	7	145	17	1.0
		A	421	12.6	39.9	6600	31.7	13	4	188	18	0.8
31	59	B	383	12.2	36.6	16200	47.8	—	—	—	—	—
		A	383	12.2	37.1	6800	46.9	21	13	141	6	0.6
32	36	B	512	15.2	45.4	10600	18.6	12	10	121	12	0.9
		A	500	15.5	44.0	7600	24.9	10	8	109	11	0.9
33	47	B	469	13.9	44.6	8600	31.0	16	20	221	12	0.8
		A	418	13.0	39.7	7600	31.0	21	29	231	13	0.8
34	42	B	406	11.4	34.4	10700	19.6	—	—	—	—	—
		A	394	11.4	33.2	7800	31.2	13	5	155	16	0.8
35	46	B	360	10.4	33.6	8500	28.5	22	8	149	17	0.9
		A	374	10.7	34.9	5600	39.5	20	5	134	16	0.8
36	69	B	409	12.8	40.3	8800	23.2	23	15	174	0.3	14.0
		A	412	12.9	41.2	6200	21.4	27	16	189	0.3	15.0
37	22	B	462	13.4	41.9	14200	21.5	—	—	—	—	—
		A	448	12.9	39.9	6500	25.4	18	11	170	8	0.8
38	25	B	471	13.1	42.9	10900	17.6	—	—	—	—	—
		A	463	12.8	42.3	6800	22.3	20	17	212	20	0.8
39	31	B	477	13.4	44.5	11300	30.0	10	9	294	14	0.9
		A	428	12.4	38.5	6000	29.5	21	21	259	12	0.9

1日2回の静脈内投与で39例中37例(94.9%)に臨床効果を認め、細菌消失率76.8%の成績を収めた。これはシンポジウムにおける成績と同傾向とあってよく、基礎的成績とも一致するといえることができる。

副作用については、シンポジウムでは3%の頻度であるが、われわれは経験せず、臨床検査値の一時的変動を2例に認めた。これは、他のβ-ラクタム剤と同様の注意を要するものと考えられる。

#### 文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Siki 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* 36-7: 1358~1366, 1992
- 3) 大森弘之, 原 耕平, 守殿貞夫: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム Cefozopran, 1992, 12

### Basic and clinical studies of cefozopran in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu, Zenjiro Miyakawa, Yuko Gotoda,  
Yukimasa Notake, Hidenosuke Araki

Department of Obstetrics and Gynecology. Showa University Fujigaoka Hospital  
1-30, Fujigaoka Midoriku, Yokohama, 227, Japan

Katsuaki Kunii  
Kunii Hospital

Cefozopran, a newly developed injectable cephalosporin antibiotic, was evaluated for its transfer into the tissue of female genital organs and its clinical usefulness against obstetric and gynecological infections, with the following results.

1. Tissue transfer: After a single intravenous injection of 1.0 g of cefozopran, good transfer into the tissue was observed: the peak serum concentration in the cubital vein and uterine artery was 44.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 51.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. Maximum concentrations in genital tissues were 33.6~44.3  $\mu\text{g}/\text{g}$ . After intravenous drip infusion of 1.0 g, the peak serum concentration in the cubital vein and uterine artery was 15.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 14.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and maximum concentrations in genital tissues were 9.0~14.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ .

2. Clinical results: Cefozopran was administered to 39 patients, 3 with puerperal fever, 5 with puerperal intrauterine infection, 1 with pyometra, 9 with endometritis, 4 with adnexitis, 5 with parametritis, 3 with pelveoperitonitis, 1 with pelvic cellulitis, 2 with Bartholin's abscess, 2 with wound infection, 1 with pyelitis and 3 with mastitis, at doses of 1.0 g 2~4 times a day for 4~11 days. The clinical efficacy was excellent in 3 cases, good in 34 cases and poor in 2 cases. The effective rate was 94.9%. Bacteriologically, 43 of 56 isolated organisms (76.8%) were eradicated. No side effects and 2 cases of abnormal laboratory findings were observed.

From these findings, the usefulness of cefozopran in obstetric and gynecological infections were suggested.