

産婦人科領域における cefozopran の基礎的・臨床的検討

松田 静治・安藤 三郎・王 欣輝

平山 博章・川又千珠子

江東病院産婦人科*

新しい注射用抗生物質 cefozopran の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討するため女性性器組織移行の検討および臨床応用を試み、以下の結果を得た。1 g 1 回点滴静注後の女性性器組織（子宮内膜，子宮筋層，子宮頸管，子宮腔部，卵管，卵巣）内への移行は，速やかで良好であった。臨床効果は，産婦人科感染症 7 例を対象に 1 日量 2.0 g を 4～6 日間投与した結果，全例有効であった。さらに細菌学的効果を判定した 5 例中菌消失 2 例，菌減少 1 例，菌交代 2 例であった。副作用・臨床検査値の異常には特記すべきものは認めていない。

Key words: cefozopran, 産婦人科感染症, 体内動態, 臨床試験

産婦人科領域感染症治療に用いる注射用抗生剤として近年多くの β -ラクタム剤が登場した。

このうち注射用セフェム剤では抗菌スペクトルの拡大や抗菌力の強化が試みられたが¹⁾, *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は，未だ十分とは言いきれない。

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会で開発された注射用セフェム剤で，3 位側鎖に陽電荷を非局在化させ電荷を分散させたイミダゾピリダジニウム基を，7 位側鎖にアミノチアジアゾールメトキシミノアセタミド基を導入することにより，抗 *S. aureus*, *P. aeruginosa* 活性を向上させ，さらに β -ラクタマーゼに対しても安定である^{1,2)}。

今回，我々は CZOP の臨床有用性を検討する目的で，女性性器組織移行の検討及び産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みたので，その成績を報告する。

I. 性器組織内移行

1) 試験材料と方法

CZOP の性器組織移行を検討する目的で，本剤投与の同意を得た単純子宮全摘術施行症例 6 例に本剤 1.0 g を術前に 30 分間点滴静注し，摘出した性器組織（子宮内膜，子宮筋層，子宮頸部，子宮腔部，卵管，卵巣）の一部を採取すると同時に肘静脈，子宮動脈血清も併せて採取し，濃度を測定した。なお，測定時間は子宮動脈結紮時間とした。検体は採取後十分に洗血したのち， -20°C で凍結保存した。測定については *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とするアガーウェル法にて測定した。測定限界は $0.3 \mu\text{g/ml}$ ($\mu\text{g/g}$) である。なお，*Escherichia coli* NIHJ で明確に測定できなかった

検体については，さらに高感度の *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を検定菌とした。その測定限界は $0.03 \mu\text{g/ml}$ ($\mu\text{g/g}$) である。

2) 成績

性器組織移行の成績は Table 1 に示すとおりである。本剤 1.0 g 投与後検体採取までの時間は点滴開始 1 時間 31 分から 5 時間 20 分までである。

血清中濃度のピーク値は 1 時間 31 分で，肘静脈 $28.9 \mu\text{g/ml}$ ，子宮動脈 $25.4 \mu\text{g/ml}$ で同程度のピーク値を示し，濃度推移についても同様の推移を示した。一方，性器組織中には， $0.4\sim 21.2 \mu\text{g/g}$ の濃度が見られ，各組織とも 1 時間 31 分で $16.4\sim 21.2 \mu\text{g/g}$ のピークを示し，以後漸減し 4 時間 54 分においても $2.9\sim 7.9 \mu\text{g/g}$ の濃度が認められている。

以上より，本剤の性器組織への移行は，個体差や各組織により若干のばらつきが見られるものの，極めてスムーズで，かつ良好であった。

II. 臨床応用

1) 対象

産婦人科領域感染症に対する臨床応用として 1990 年 6 月から 1991 年 4 月までの間に江東病院産婦人科を受診あるいは入院中の患者で，治験参加の同意が得られた 7 例を対象に CZOP の投与を行った。

症例の内訳は，子宮内膜炎 3 例，腹壁膿瘍，骨盤腹膜炎，骨盤内膿瘍，感染流産各 1 例であった。

全例にアレルギーの既往歴はなく，本剤投与中に他の抗菌剤等本剤の臨床評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わなかった。投与方法は CZOP 1.0

Table 1. Concentration of cefozopran in serum and genital tissues after d.i.v. injection of 1.0g (30minutes)

Case No.	Age (y)	Time after administration (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
			Antecubital vein	Uterine artery	Uterine tube	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	47	91	28.9	25.4	21.2	17.6	16.4	18.1	21.2	21.2
2	39	138	20.8	19.5	11.3	15.6	8.6	9.0	13.5	10.2
3	47	215	15.1	13.6	7.9	10.2	3.7	5.4	6.2	7.9
4	46	280	11.8	10.7	5.5	6.2	7.9	5.5	14.3	10.5
5	42	294	10.5	9.3	7.0	7.9	7.9	2.9	6.2	7.0
6	50	320	5.9	6.1	1.9	3.2	2.3	1.9	3.0	0.4

g(力価)バイアルを使用し、1回1g 1日2回、4～6日間点滴静注(30分間)した。

臨床効果の判定は、自他覚所見の推移により以下の基準で著効、有効、無効の3段階で行った。

- ①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
- ②有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合
- ③無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合

細菌検査は子宮内培養、膿汁培養、ダグラス窩穿刺について検査を行った。効果は検査された起炎菌の消長から消失、減少、菌交代、不変で判定した。

副作用については詳細に観察し、臨床検査値異常については、追跡検査を行い消失もしくは軽快するまで確認することとした。

2) 臨床成績

成績の一覧を Table 2 に示す。

子宮内膜炎3例、腹壁膿瘍、骨盤腹膜炎、骨盤内膿瘍、感染流産各1例、計7例にCZOPを4～6日間投与した。臨床効果は、全例有効で、いずれも投与後発熱、下腹部痛や子宮体部・子宮付属器の圧痛などの自他覚所見の消失、改善をみた。細菌学的効果を検討し得たのは5例で、消失2例、減少1例、菌交代2例であった。

症例1～3は子宮内膜炎(症例3は子宮付属器炎合併)で、いずれも投与後解熱をみるほか、下腹部痛や子宮体部の圧痛も消失し、症例3ではダグラス窩の圧痛も消失した。起炎菌として、症例1は *Bacteroides bivius*、症例3は、*Haemophilus influenzae* が子宮内より検出されたが、本剤投与後は、それぞれ *Streptococcus constellatus*、*Enterococcus faecalis* が検出され、細菌学的効果は菌交代とした。

症例4は、卵巣癌(Ia)術後に制癌剤投与のため皮下埋め込み式腹腔内注入器を装着した後発熱し、腹壁下に膿瘍を形成した症例である。本剤使用前にcefotaximeを1日4g、4日間使用したが効果がなく、注入器を除去し、腹壁膿瘍の切開排膿を行った。本剤投与前の腹腔内ドレーンよりmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)を分離した。本例ではCZOP投与後、解熱、WBC、CRPの改善がみられ、検出菌の菌量も減少した。

症例5は、骨盤腹膜炎の症例で、ダグラス窩から *E. faecalis* と *Streptococcus morbillorum* を検出していたが、本剤投与後ダグラス窩穿刺は陰性となり、下腹部痛、ダグラス窩の圧痛等の改善がみられ、有効と判定した。

症例6も、充血を訴える卵巣膿瘍の開腹時に骨盤内膿瘍が認められた症例で、ダグラス窩から *S. aureus* と *Cor-*

Table 2. Clinical summary of ceftiofopran (30minutes d.i.v.)

Case No.	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Dose		Organism	Bacteriological efficacy	Note	Clinical efficacy	Side-effect
			Daily (g)	Total (g)					
1	42	endometritis	2	8	Uterus : <i>Bacteroides bivius</i> (+) → <i>Streptococcus constellatus</i> (+)	replaced	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ tenderness of Douglas's pouch ↓ WBC 10850 → 6150 CRP 9.4 → 3.5	good	none
2	25	endometritis	2	10	Uterus : (-) → C.N.S. (+) <i>Enterococcus faecium</i> (+)	unknown	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ WBC 13470 → 4460 CRP 14.4 → 1.8	good	none
3	27	endometritis salpingitis	2	10	Uterus : <i>Haemophilus influenzae</i> (+) → <i>Enterococcus faecalis</i> (H)	replaced	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ tenderness of Douglas's pouch ↓ WBC 12740 → 4980 CRP 8.0 → 0.5	good	none
4	51	abdominal abscess (Ovarian cancer)	2	10	abdominal pus : <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (H) → <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (+)	decreased	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ WBC 16470 → 6840 CRP 18.6 → 10.0	good	none
5	41	pelvic peritonitis (anemia)	2	12	Douglas's pouch : <i>Enterococcus faecalis</i> (+) <i>Streptococcus morbillorum</i> (+) → (-)	eradicated	lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ tenderness of Douglas's pouch ↓ WBC 8580 → 8060	good	none
6	52	pelvic abscess (ovarian cancer) (hypertension)	2	10	abdominal pus : <i>Staphylococcus aureus</i> (+) <i>Corynebacterium</i> sp. (+) → not done	unknown	fever ↓ WBC 9790 → 7750 CRP 17.0 → 2.7	good	none
7	41	infected abortion	2	10	Uterus : <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (H) <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (H) → <i>Enterococcus faecalis</i> (+)	eradicated	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ WBC 13470 → 4460 CRP 14.4 → 1.8	good	none

Table 3. Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		s-GOT (IU)		s-GPT (IU)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	376	348	11.4	10.4	33.3	30.8	10850	6150	23.9	27.9	11	10	9	7	1.2	1.6	6.7	13.6
2	439	410	12.7	11.7	38.1	36.8	13150	8590	27.1	31.9	10	19	4	6	1.9	1.5	17.4	7.7
3	466	462	14.2	14.1	42.5	40.8	12740	4980	17.3	18.7	11	15	14	13	1.7	1.8	5.7	8.9
4	369	371	12.2	11.6	34.9	35.2	9540	4900	11.7	32.5	12	14	7	6	2.3	2.2	17.9	19.7
5	412	425	6.9	9.2	29.2	29.2	8580	7470	40.4	32.3	9	9	2	2	1.7	—	10.1	2.8
6	407	419	10.9	11.3	33.6	35.9	9790	7750	54.3	49.8	18	17	3	7	2.1	1.5	5.0	4.9
7	324	298	9.8	8.7	31.4	26.0	13470	4460	14.9	19.4	7	10	2	5	1.9	1.5	4.1	8.0

B : before

A : after

ynebacterium sp. が検出されたが、本剤投与後は膿汁の貯留は認められず穿刺不能で、解熱、WBC、CRP の改善から有効と判定した症例である。

症例 7 は、感染流産例で、子宮内より嫌気性菌である *Peptostreptococcus anaerobius* と *Peptostreptococcus asaccharolyticus* を分離した。本剤投与で解熱、局所所見も消失した。また投与前後の子宮内分離菌も消失した。

3) 副作用、臨床検査値異常

総症例 7 例で、いずれも自他覚的副作用並びに臨床検査値の異常変動は認めなかった (Table 3)。

III. 考 察

近年セフェム剤の開発が目ざましく、抗菌力および分解酵素に対する安定性の面で、特色ある多くの薬剤が登場したが、第三世代の注射用セフェム剤はグラム陰性菌に対する抗菌力で一段と優れているものの、グラム陽性菌に対する抗菌活性が低い弱点を有することから、各セフェム剤についてそれぞれの特色を生かした使用方法が必要になった。加えて最近では MRSA の出現により、注射用セフェム剤の開発は様変わりをきたし、*S. aureus* を含むグラム陽性菌に対する抗菌力を重視するとともに、*P. aeruginosa* 等の弱毒菌に対する抗菌力を維持し、幅広い抗菌スペクトルを有するものが望まれている。

今回、我々が検討した CZOP は、このニーズに合ういわゆる第四世代のセフェム剤のひとつと言えるものである。

本剤に関する抗菌スペクトル、抗菌力のほか体内動態並びに各領域の臨床応用の成績については、我々の検討成績も含め平成 4 年 12 月の第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会での新薬シンポジウムで報告された³⁾。

我々の行った本剤 1 g、30 分間点滴静注後の婦人性器組織内移行の検討では、投与開始後 1 時間 31 分から 5 時間 20 分の検討症例 6 例の成績では、症例による若干のばらつきが見られるが、子宮内組織 (筋層、内膜、頸管)、卵管、卵巣の各組織への移行は良好で、投与後 5 時間 20 分においても最高 3.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度が認められ、各種婦人科領域感染症からの分離菌の MIC を十分にカバーできる成績と思われる、本剤の临床上の有効性が期待できた。

臨床成績では、今回婦人科感染症に本剤を使用した症例は、子宮内膜炎 3 例、腹壁膿瘍、骨盤腹膜炎、骨盤内膿瘍、感染流産各 1 例であり、1 日 2.0 g、4~6 日間の点滴静注でいずれも有効であった。

分離菌は嫌気性菌を中心に主にグラム陽性菌が検出され、細菌学的効果は菌消失 2 例、菌交代 2 例、菌減

少1例, 判定不能2例という結果が得られた。

副作用, 臨床検査値の異常変動は全く認められなかった。

以上の成績から, CZOPは1日2.0g投与で子宮内感染症に対し十分臨床的有用性が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45: 709~720, 1992
- 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) 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I Cefozopran(SCE-2787), 岡山, 1992

Fundamental and clinical study of cefozopran in obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda, Saburo Ando, Oh Kinki,

Hiroaki Hirayama and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital,
6-8-5, Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

The clinical usefulness of cefozopran (CZOP), a newly developed injectable antibiotic, on infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology was investigated by assessment of the transformation of the drug to the female genital tissues and clinical application of the drug. The intravenously infused CZOP, a single injection of 1.0g, showed the fast and good transformation to the tissues (endometrium, myometrium, cervical canal, vaginal portion of the cervix, uterine tube and ovaries). When CZOP was infused at a daily dose of 2.0g for 4~6 days in 7 patients with infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology, the clinical effect was good in all patients. Two, 1 and 2 of the 5 patients in whom the bacteriological effects were evaluated showed bacterial elimination, bacterial reduction and microbial substitution, respectively. There were no specific side effects or abnormal values of clinical laboratory test.