

産婦人科感染症に対する cefozopran の 基礎的・臨床的検討

伊藤 邦彦・三嶋 廣繁・和泉 孝治・玉舎 輝彦

岐阜大学産科婦人科*

山田 新 尚

県立岐阜病院産婦人科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

CZOP 1.0 g 60 分点滴静注時における骨盤死腔滲出液中濃度を測定した。骨盤死腔滲出液中移行は 5 例の平均では点滴開始 1.5 時間後で 22.5 $\mu\text{g/ml}$ に達し、8 時間後でも 6.9 $\mu\text{g/ml}$ を維持していた。

臨床効果については 17 例中除外例 2 例を除く 15 例で検討した。腔断端部創感染 3 例、子宮旁結合織炎 3 例、産褥子宮内感染 3 例、ダグラス窩膿瘍 2 例、卵管炎、子宮内膜炎、子宮溜膿腫、腹部創感染各 1 例に使用し、有効 14 例、無効 1 例、判定不能 2 例であった。自他覚的副作用はみられなかったが、臨床検査値異常として GOT 上昇、GPT 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇が 1 例に、GPT 上昇と好酸球上昇がそれぞれ 1 例にみられた。

Key words: 組織移行、骨盤死腔滲出液中移行、臨床成績、cefzopran

Cefozopran (CZOP) はセファロsporin 骨格の 3 位側鎖に imidazopyridazinium 基を、7 位側鎖に aminothiadiazolyl 基を有する新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤はブドウ球菌属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弱毒菌に対し幅広い抗菌力を有し、細菌の β -ラクタマーゼに対し安定でかつ結合親和性が極めて低く、各種 β -ラクタマーゼ産生菌に対して強い抗菌力を示すことが報告されている¹⁻³⁾。

また、本剤は静注、点滴静注により高い血中濃度を得られ、1.0 g 1 時間点滴静注時の半減期は 1.6 時間であり、6 時間以内に 80 % 以上が未変化体で尿中に排泄され、代謝を受けないことが確認されている⁴⁾。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象

対象は 1990 年 7 月から 1991 年 2 月までに、岐阜大学医学部付属病院産科婦人科で、広汎子宮全摘出術を施行した症例 5 例（子宮頸癌 4 例、子宮体癌 1 例）でいずれも患者の同意が得られた症例を対象とした。いずれも術前検査で肝、腎障害がなく、本剤の皮内反応陰性の患者で検討を行った。

2. 方法

広汎子宮全摘出術症例 5 例に対して、術中腔断端を縫合閉鎖し、骨盤腹膜縫合直前に経腹的にソラシックカテーテル 16 F[®] を腹膜外から骨盤死腔に挿入し、術直後に本剤 1.0 g を 1 時間で点滴静注開始後、経時的にカテーテルから骨盤死腔滲出液を吸引採取した。また骨盤死腔滲出液と同時刻に肘静脈血も採取した。採取後直ちに両検体を遠心分離し、その上清および血清は薬剤濃度を測定するまで -20°C で保存した。

3. 濃度測定法

血清中、骨盤死腔滲出液中の薬剤濃度の測定は武田分析研究所にて *Escherichia coli* NIHJ IFO 14249 を検定菌とするアガーウエル法により行った。

4. 結果

広汎子宮全摘出術症例 5 例に本剤 1.0 g 1 時間点滴静注時の血清中濃度と骨盤死腔滲出液中濃度推移を Table 1. に示し、2-コンパートメントモデルで解析した結果を Table 2, Fig. 1 に示した。点滴終了時の血清中濃度の C_{max} は 62.79 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度の半減期は 1.90 時間であった。また、骨盤死腔滲出液中濃度は薬剤投与開始 1.73 時間後に最高濃度 20.92 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後半減期 3.35 時間で減少

*〒500 岐阜市司町 40

Table 1. Concentration of cefozopran in venous serum and pelvic retroperitoneal space exudate (1.0g D.I.)

Case No.	Venous serum ($\mu\text{g/ml}$)										Pelvic retroperitoneal space exudate ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.5 hr	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	3.0 hr	4.0 hr	5.0 hr	6.0 hr	8.0 hr	0.5 hr	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	3.0 hr	4.0 hr	5.0 hr	6.0 hr	8.0 hr		
1	38.5	48.8	30.5	19.7	13.8	8.1	6.2	4.5	2.4	1.7	7.5	16.7	21.8	24.1	14.6	15.4	12.2	7.7		
2	55.6	83.2	44.9	34.0	24.5	15.6	11.1	8.2	5.1	12.1	30.6	36.7	27.3	18.6	11.7	8.6	5.9	N. D.		
3	41.4	55.1	32.6	24.4	17.8	10.3	9.8	7.3	4.4	6.2	20.1	26.6	23.2	24.2	22.8	19.9	15.8	8.5		
4	45.6	55.7	29.0	19.4	11.3	8.2	4.6	3.5	1.7	4.1	8.5	14.4	17.2	14.8	13.2	12.8	9.6	5.3		
5	51.5	53.8	33.6	22.3	13.2	7.4	5.7	3.8	1.9	N. D.	6.7	18.3	21.1	22.6	16.7	13.8	11.2	5.9		
Mean \pm SD	46.5 \pm 7.0	59.3 \pm 13.6	34.1 \pm 6.3	24.0 \pm 6.0	16.1 \pm 5.2	9.9 \pm 3.4	7.5 \pm 2.8	5.5 \pm 2.1	3.1 \pm 1.5	4.8 \pm 4.7	14.7 \pm 10.4	22.5 \pm 9.2	22.1 \pm 3.7	20.9 \pm 4.1	15.8 \pm 4.3	14.1 \pm 4.1	10.9 \pm 3.6	6.9 \pm 1.5		

N. D.: Not Done

Table 2. Pharmacokinetic parameters

$$\begin{aligned} \text{Serum} & \begin{cases} 0 \leq t < 1 & C = A \cdot (1 - e^{-\alpha t}) + B \cdot (1 - e^{-\beta t}) \\ 1 \leq t & C = A e^{-\alpha(t-1)} + B e^{-\beta(t-1)} \end{cases} \\ \text{Exudate} & \begin{cases} 0 \leq t < 1 & C = A \cdot (1 - e^{-\alpha t}) + B \cdot (1 - e^{-\beta t}) + C \cdot (1 - e^{-\gamma t}) \\ 1 \leq t & C = A e^{-\alpha(t-1)} + B e^{-\beta(t-1)} + C e^{-\gamma(t-1)} \end{cases} \end{aligned}$$

	A* ($\mu\text{g/ml}$)	B* ($\mu\text{g/ml}$)	C* ($\mu\text{g/ml}$)	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	C ($\mu\text{g/ml}$)
Serum	31.34	106.27	—	30.33	32.46	—
Exudate	-12.35	-31.14	181.45	-11.95	-9.51	33.94

	α (h^{-1})	β (h^{-1})	γ (h^{-1})	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
Serum	3.430	0.365	—	1.00	62.79	1.90	137.61
Exudate	3.430	0.365	0.207	1.73	20.92	3.35	137.96

し、8時間後でも7.23 $\mu\text{g/ml}$ 以上を維持していた。

II. 臨床的検討

1. 対象

対象は1989年9月から1991年5月までに、岐阜大学医学部付属病院産科婦人科および関連病院産科婦人科に入院した患者のうち同意の得られた17例のうち、感染症状不明確であった症例と合併症重篤で治験の症例としては不適と判断した症例を除く15例を対象とした。その内訳は腔断端部創感染3例、子宮旁結合織炎3例、産褥子宮内感染3例、ダグラス窩膿瘍2例、卵管炎、子宮内膜炎、子宮溜膿腫、腹部創感染各1例を対象にした。年齢は18歳から63歳に及んでいる。

2. 投与方法

投与方法は1回1.0gないし2.0gを1日朝夕2回点滴静注で連続4~12日間使用した。

3. 臨床効果の判定

臨床症状、検査所見の推移から各主治医が著効、有効、無効、判定不能の4段階で判定を行った。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

判定不能：判定不能症例

ただし、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず有効とした。

4. 細菌学的効果の判定

推定起炎菌の消長により、消失、減少または一部消失、菌交代、不変の5分類で判定した。

5. 成績

臨床成績をTable 3, 4に示した。投与期間は4日から12日で平均7.1日であり、うち13例が8日以内の投与であった。総投与量は10.0から24.0gで、平均14.5gであった。臨床効果は腔断端部感染3例、子宮旁結合織炎3例はすべて有効、産褥子宮内感染3例は有効2例、無効1例、ダグラス窩膿瘍2例、卵管炎、子宮内膜炎、子宮溜膿腫 腹部創感染各1例はすべて有効であった。

細菌学的効果は細菌検索を行った12例中10例に細菌が検出され、単独菌感染4例はすべて消失し、複数

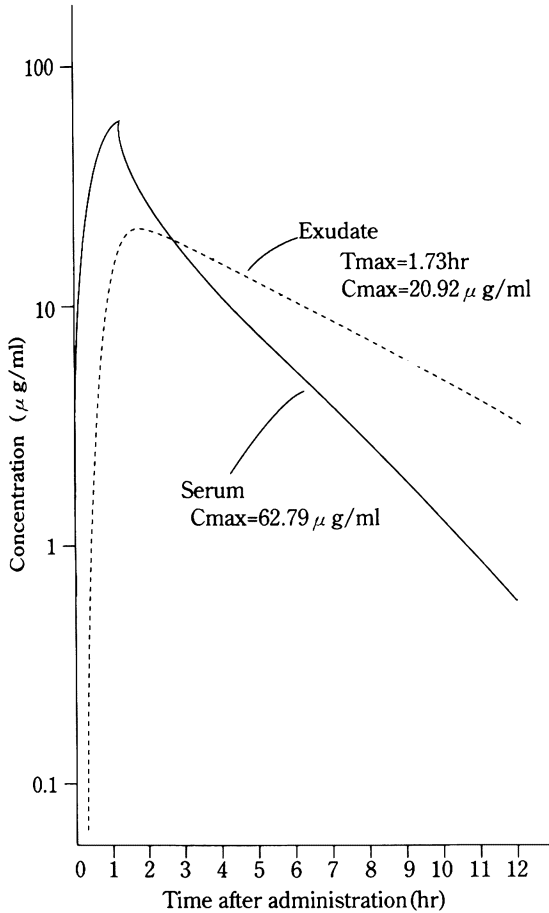


Fig.1 Simulation Curve of cefozopran in venous serum and pelvic retroperitoneal space exudate (1.0 g D.1.)

菌感染は6例中消失5例、減少1例であった。検出された菌株の内訳はグラム陽性好気性菌では *Staphylococcus epidermidis* 1株、coagrase negative staphylococcus 2株、*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis*, *Enterococcus faecalis* 各1株であり、すべて消失した。また、グラム陰性好気性菌では、*E. coli* 3株、*Klebsiella ozanae* 1株であり、すべて消失した。嫌気性菌では *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus morbillorum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium limosum* がそれぞれ1株ずつ検出され、*B. fragilis* 以外はすべて消失した。

安全性の検討は、投与した17例全てで行った。症

例1に好酸球上昇がみられたが、投与終了後9日目の追跡調査で正常域に回復していた。症例6にみられた GOT 上昇, GPT 上昇, γ -GTP 上昇, Al-P 上昇は投与終了時に改善傾向を示しており一過性のものであった。また、症例13にみられた GPT 上昇も投与終了後7日目の追跡調査で正常域に回復していた。

III. 考 察

今回我々は、産婦人科領域における cefozopran の有効性・安全性を評価する目的で骨盤死腔滲出液移行および臨床効果について検討した。1.0 g 1時間点滴静注時の骨盤死腔滲出液への移行性は良好で薬剤投与開始1.73時間後に最高濃度 20.92 g/ml に達し、その後半減期 3.35 時間で減少し、8時間後でも 7.23 μ g/ml 以上を維持していた。また、4時間以上にわたって約 12.5 μ g/ml 以上の濃度を維持しており、産婦人科領域感染症の主要起炎菌である *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus* 属の MIC₈₀ を上回る移行性が確認された²⁾。

産婦人科領域感染症15例では、15例中有効14例(93.3%)と高い有効率であった。また安全性の検討においても自他覚的副作用はなく、臨床検査値異常が3例にみられたのみで、すべて投与終了後に正常値に回復しており、問題となる症例はなかった。

以上の結果から cefozopran は産婦人科領域感染症に対して有意義な薬剤であると考えられる。

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) 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
- 3) 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
- 4) 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, 岡山, 1992

Table 3. Clinical effects of cefozopran treatment

Case No.	Name (Age)	Diagnosis	Administration		Isolated organisms		Biological effect	Clinical effect	Side effect
		Underlying disease	Daily dose (g)	Duration (days)	(Region) Species	MIC(10 ⁶ (μg/ml)			
1	T.I. (50)	Vaginal cuff infection	2	5	(Vaginal Stump) (-)		Unknown	Good	Eosinophilia
		State after ARH for Uterin cancer							
2	T.N. (47)	Vaginal cuff infection	4	4	(Vaginal Stump) <i>Candida albicans</i> (+)		Unknown	Good	
		State after ARH for Uterin cancer							
3	M.K. (55)	Vaginal cuff infection	2	7	(Vaginal Stump) <i>Streptococcus mitis</i> (++) <i>Streptococcus constellatus</i> (++)	≤0.0025 0.1	Eradicated	Good	
		State after RH for Uterin cancer							
4	R.M. (52)	Pelvic cellulitis	2	7	ND		Unknown	Good	
		State after RH for Uterin cancer							
5	F.S. (60)	Pelvic cellulitis	2	7	ND		Unknown	Good	
		State after RH for Uterin cancer							
6	T.Y. (39)	Pelvic cellulitis	2	7	ND		Unknown	Good	GOT ↑ Al-P ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑
		State after RH for Uterin cancer							
7	Y.E. (22)	Puerperal intrauterine infection	2	8	(Uterus) Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (++)		Eradicated	Good	
		-							
8	I.S. (31)	Puerperal intrauterine infection	2	5	(Uterus) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> α- <i>Streptococcus</i>		Eradicated	Good	
		-							
9	Y.L. (34)	Pelveoperitonitis	2	5	(Uterus) <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella azaenae</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		Eradicated	Poor	
		-							
10	A.S. (24)	Salpingitis	2	9	(Uterus) <i>Eubacterium limosum</i> (+)	0.05	Eradicated	Good	
		-							
11	A.K. (48)	Douglas abcess	2	7	(Douglas' pouch) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Prevotera bivia</i>		Eradicated	Good	
		-							
12	M.K. (18)	Douglas abcess	2	8	(Drainage) Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (++)	0.39	Eradicated	Good	
		-							
13	Y.S. (52)	Endometritis	2	7	(Uterus) <i>Streptococcus morbillorum</i> (+)	0.1	Eradicated	Good	GPT ↑
		-							
14	S.K. (63)	Pyometra	2	7	(Uterus) <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Escherichia coli</i>		Eradicated	Good	
		-							
15	H.T. (48)	Wound infection	2	12	(Infected wound) <i>Bacteroides fragilis</i> (++) <i>Peptostreptococcus magnus</i> (++)	25	Decreased	Good	
		-							
16	M.K. (36)	Salpingitis	2	5	(Uterus) <i>Clostridium ramosam</i> (++)	≤0.0025	Unknown	Unknown	
		-							
17	K.N. (28)	Pyelonephritis	2	6	(-)		Unknown	Unknown	
		Ovarian cancer							

AHT: abdominal total hysterectomy RH: radical hysterectomy ND: not done

Table 4. Laboratory findings before and after cefozoran treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	Al-P (IU/l)	S-Cre (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP
1	B	289	9.0	26.4	8,100	6.2	—	—	—	—	—	—	1.07
	A	318	9.6	28.7	6,400	16.5	—	—	—	—	—	—	0.30
2	B	387	11.0	32.8	13,600	—	23	15	7	176	0.6	6.7	3.57
	A	411	11.7	34.8	6,400	—	22	20	9	241	0.6	11.0	0.17
3	B	323	8.7	26.0	9,800	2.6	29	7	8	115	1.8	19.1	10.3
	A	288	7.7	23.1	5,300	7.8	16	6	8	25	2.7	31.2	4.27
4	B	391	12.5	38.2	22,900	—	12	12	—	—	0.8	—	24.0
	A	346	11.4	32.4	6,100	—	—	—	—	—	—	—	0.18
5	B	288	8.7	24.8	11,800	1.6	18	7	—	—	0.9	11.8	7.64
	A	234	6.9	20.2	7,400	6.3	23	12	13	147	0.9	7.0	1.20
6	B	385	12.4	35.1	15,800	0.2	15	14	25	177	0.6	6.1	12.4
	A	342	11.2	31.5	7,500	0.6	58	64	72	334	0.6	4.8	7.79
7	B	363	11.1	33.7	11,900	5.0	17	12	7	240	0.7	7.0	3.64
	A	388	12.0	36.4	7,200	2.0	15	9	—	215	0.7	14.0	0.73
8	B	341	11.4	32.3	12,000	0.5	—	—	—	—	—	—	6.65
	A	340	11.0	31.9	8,500	1.1	—	—	—	—	—	—	1.47
9	B	446	13.3	40.4	6,600	1.5	9	7	—	260	0.8	9.2	1.60
	A	427	12.8	38.6	6,900	2.2	12	13	—	286	0.6	8.0	2.50
10	B	436	14.5	40.3	14,700	—	20	25	31	97	0.5	9.7	1.47
	A	398	13.1	36.7	6,200	—	25	31	42	103	0.7	7.3	0.15
11	B	394	11.6	33.6	13,200	—	18	12	33	270	0.7	11.5	13.4
	A	345	10.3	30.2	6,700	—	41	49	37	192	0.6	8.9	0.94
12	B	361	10.4	31.3	14,100	—	16	4	—	196	0.7	5.0	13.9
	A	382	10.6	33.0	7,000	—	23	15	—	205	0.6	7.0	0.58
13	B	367	9.4	29.8	12,800	0	59	35	—	1057	0.3	6.0	18.4
	A	372	9.9	29.9	7,800	3.0	77	51	—	549	0.5	8.0	3.54
14	B	365	11.2	32.3	10,400	1.1	15	14	10	157	0.7	11.2	7.56
	A	386	11.9	35.2	6,500	—	24	19	12.3	98	0.7	13.1	0.3
15	B	388	9.3	28.7	12,700	1.0	16	4	—	157	0.7	6.0	13.5
	A	435	10.8	33.6	5,000	3.0	16	14	—	182	0.6	11.0	0.51
16	B	452	13.9	40.4	5,300	0.7	13	10	6	135	0.8	8.6	0.15
	A	423	13.0	37.8	4,700	0.6	11	10	6	107	0.8	9.2	0.15
17	B	260	8.4	24.1	1,700	—	—	—	—	—	0.9	15.0	—
	A	312	10.1	28.8	9,600	0.8	16	12	—	954	0.8	20.2	29.9

B: Before

A: After

Basic and clinical study of cefozopran for infectious diseases
in the field of obstetrics and gynecology

Kunihiko Ito, Hiroshige Mikamo,

Koji Izumi, Teruhiko Tamaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University,
School of Medicine, 40 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

Yoshitaka Yamada

Department of Obstetrics and Gynecology,
Gifu Prefectural Gifu Hospital

Cefozopran (CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, was assessed basically and clinically in the field of obstetrics and gynecology. This study included the determination of concentration of CZOP, intravenously (i. v.) infused at a dose of 1.0 g for 60 minutes, in exudate of pelvic retroperitoneal space. The mean concentration of CZOP in the fluid had reached 22.5 $\mu\text{g/ml}$ 1.5 hours after the start of infusion in 5 patients, and was maintained at 6.9 $\mu\text{g/ml}$ for as long as 8 hours after the infusion. The drug was administered to 3 patients with vaginal cuff infection, 3 patients with pelvic cellulitis, 3 with puerperal intrauterine infection, 2 with Douglas abscess, 1 with salpingitis, 1 with endometritis, 1 with pyometra, and 1 with abdominal wound infection. The effect was good in 14, and poor in 1. Although there were no side effects, one patient showed elevations of GOT, GPT, γ -GTP and Al-P, and an elevation of GPT and eosinophilia were observed in 1 patient each.