

産婦人科領域における cefozopran の基礎的・臨床的検討

高杉 信義・山下 裕幸・田村 晴代・服部 守志

道 岡 亨・金子 法子・加 藤 紘

山口大学医学部産科婦人科学教室*

成松 昭夫・伊東 武久

徳山中央病院産婦人科

平塚 圭祐・野口 博史・森 岡 均

済生会下関総合病院産婦人科

山口大学医学部産科婦人科および2関連病院で、新注射用セフェム系抗生物質 cefozopran の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討：①女性性器組織内移行：腹式子宮全摘術を施行した良性疾患31例を対象とした。Cefozopran 1 g 30分点滴開始後、両側子宮動脈結紮時に子宮動脈血・肘静脈血を採血し、また摘出標本より子宮内膜・筋層・頸部・腔部・卵管・卵巢をそれぞれ採取し、cefazopran の濃度を測定した。その結果、子宮動脈、肘静脈の cefazopran 濃度は、30分点滴終了時それぞれ 61.1~80.2 $\mu\text{g/ml}$, 36.6~110.1 $\mu\text{g/ml}$ の最高値であり、以後漸減した。各性器内最高濃度は、投与開始後51分後と52分後の2症例に認められ、33.5~50.3 $\mu\text{g/g}$ の範囲内であり、以後半減期1.10~1.63時間で漸減した。②骨盤死腔液移行：骨盤内リンパ節郭清術を施行した10例に cefazopran 1 g 30分点滴開始後、骨盤死腔液への移行を検討した。その結果、骨盤死腔液への移行は、点滴開始後漸次増加し4時間が最高濃度23.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後徐々に減少し12時間後9.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。

2. 臨床的検討：産婦人科領域感染症25例に、cefazopran を1回1~2 g, 1日2回投与し、その臨床効果・副作用・有用性などについて検討した。対象は、内生殖器感染では子宮溜膿腫2例、産褥子宮内感染3例、産褥子宮内感染と卵管炎合併1例、卵管炎5例、卵管炎と卵巢炎合併1例、卵管炎と骨盤腹膜炎合併4例、卵管炎と卵管溜膿腫と骨盤腹膜炎合併1例、骨盤死腔炎1例、子宮傍結合織炎1例、感染性リンパ嚢腫2例、および外生殖器感染のバルトリン腺膿瘍4例であった。その結果、①臨床効果は著効4例、有効20例、無効1例であり、著効と有効を合わせた有効率は96% (24/25) となった。②安全性の検討では、発疹を1例 (1/25=4%) に、またS-GPT・ γ -GTP・ALPの軽度上昇を1例 (1/25=4%) に認めたが、いずれも軽度で投与終了後速やかに軽快した。

以上より、cefazopran は産婦人科領域感染症に対して、有用な薬剤であることが示唆された。

Key words: cefazopran, infection, obstetrics & gynecology

新規注射用セフェム系抗生物質 cefazopran は、*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して強力な広範囲抗菌スペクトラムを示し、既存のセフェム剤に認められないバランスのとれた抗菌力を有する。とくに β -lactamase に対し高い安全性を示し、かつ親和性は低いことより、セファロスポリナーゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* およ

び *Enterobacter cloacae* に対して既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す。また、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は cefazopran・flomoxef・cefpirome と比べると明らかに高く、ceftazidime とは同等以上であり、cefclidn とほぼ同等の抗菌力を有している。

今回、産婦人科領域における cefazopran の基礎的・臨床的検討をする機会を得、若干の知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

山口大学医学部産婦人科および関連病院2施設において、1990年12月より1992年2月までの1年3カ月に、以下の検討を行った。

1. 基礎的検討

①薬剤組織内移行

Cefozopran の性器組織内移行の検討には、婦人科良性疾病で腹式単純子宮全摘術を施行した腎障害の認められない患者31例を対象とした。疾患の内訳は、子宮筋腫21例、子宮筋腫と子宮内膜症合併6例、子宮内膜症2例、および良性卵巣腫瘍2例であった。年齢は36～58歳(平均46.5歳)、身長は145～163.5cm(平均154.3cm)、そして体重は43～87.5kg(平均58.2kg)であった。

検体採取方法は、cefazopran 1gを生理食塩水100mlにて溶解し30分間の点滴静注開始後、手術時両側子宮動脈を結紮した時期を採取時間とし、同時に子宮動脈血・肘静脈血を採血した。また標本摘出後、子宮内膜・筋層・頸部・腔部・卵管・卵巣をそれぞれ約1.0g採取し、生理食塩水で洗浄し、血液を可及的に取り除き直ちに凍結保存し、cefazopran の組織内濃度測定に供した。

②骨盤死腔液への移行

婦人科癌と診断され、腎障害が認められず、少なくとも骨盤内リンパ節郭清術を施行した患者10例を対象とした。疾患の内訳と手術術式は、子宮頸癌8例では広汎子宮全摘術6例および準広汎子宮全摘術2例であり、残り2例は子宮体癌で傍大動脈・骨盤リンパ節郭清術を含む広汎子宮全摘術1例および子宮全摘術1例であった。年齢は33～72歳(平均57.3歳)、身長は142.5～163cm(平均152.9cm)、そして体重は44～70.5kg(平均51.8kg)であった。

方法は、術後直ちにcefazopran 1gを生理食塩水100mlにて溶解し30分間の点滴静注を行い、点滴開始後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間目に、骨盤死腔内に設置したドレーンより死腔液を採取し、同時に肘静脈より採血した。検体は直ちに遠沈し、死腔液上清および血清を凍結保存し、cefazopran の濃度測定に供した。

③濃度測定法

Cefazopran 濃度はBioassay法により測定した。すなわち、*Escherichia coli* NIHJ株を試験菌として、定量用培地は抗生物質用培地「ダイゴ」No.4、pH6.5を用い、34～37°Cの条件で16～20時間培養し濃度を測定した。定量測定限界は、血清・死腔液・組織とも約0.3μg/mlまたは約0.3μg/gであった。

2. 臨床的検討

①対象 (Table 1)

対象を、産婦人科領域の細菌感染症患者としたところ、投与症例は25例となった。それらの症例番号、年齢、体重、診断名、投与量、投与期間、総投与量、細菌検査結果、臨床効果、細菌学的効果、副作用をTable 1に示した。

感染症25例の内訳は、内性器感染では子宮溜膿腫2例、産褥子宮内感染3例、産褥子宮内感染と卵管炎合併1例、卵管炎5例、卵管炎と卵巣炎合併1例、卵管炎と骨盤腹膜炎合併4例、卵管炎と卵管溜膿腫と骨盤腹膜炎合併1例、骨盤死腔炎1例、子宮傍結合織炎1例、感染性リンパ嚢腫2例、および外性器感染のバルトリン腺膿瘍4例であった。

これら25症例の年齢は23～77歳(平均41.5歳)で、体重は37～70kg(平均51.8kg)であった。

②投与方法

対象25例の1回投与量では、症例13のみ2g投与とし、その他24例は1g投与であり、全て1日2回の点滴静注とした。

投与日数は、自他覚的症状がほとんど消失する時期まで、または無効と判定した時期までとしたが、実際の投与日数は4～8日間(平均6.3日間)、総投与量は8～28g(平均12.9g)であった。

③効果判定基準

臨床効果は、著効、有効、無効、判定不能に分け、その判定効果を次のように設定した。

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
4. 判定不能
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、著効とはせず有効とした。

④観察項目

Cefazopran の投与前、投与中、投与後の自他覚症状、一般血液検査(赤血球数、白血球数、好酸球の比率、血小板数)、肝機能検査(S-GOT, S-GPT, ALP)、腎機能検査(BUN, S-Creatinine)、CRP、赤沈値および分離菌の同定・薬剤感受性検査などによって、薬剤の有効性と副作用の有無について検討した。

⑤有用性の判定

患者の背景、臨床効果、細菌学的効果、安全性を総合的に勘案し、1. 非常に有用性あり、2. 有用性あり、

Table 1-1. Clinical effects of cefozopran

Case No.	Age (year)	Body Weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dosage (g)	Isolated organisms before after	Clinical effect	Bacterio-logical effect	Side effects
1	32	45	Puerperal intrauterine infection	1 × 2	5	10	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> (-)	Good	Eradicated	eruption
2	23	64	Puerperal intrauterine infection	1 × 2	4	8	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	Good	Persisted	(-)
3	24	55	Puerperal intrauterine infection	1 × 2	5	10	C.N.S. (-)	Excellent	Eradicated	(-)
4	76	42	Pyometra Uterine cervical cancer	1 × 2	7	14	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Decreased	(-)
5	77	49	Pyometra atrophic vaginitis	1 × 2	7	14	<i>P. anaerobius</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
6	29	53	Puerperal intrauterine infection Salpingitis	1 × 2	7	14	<i>E. lentum</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
7	39	53	Salpingitis Uterine myoma	1 × 2	5	10	(-) (-)	Good	Unknown	(-)
8	25	52	Salpingitis	1 × 2	5	10	(-) (-)	Good	Unknown	(-)
9	25	54	Salpingitis	1 × 2	5	10	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	Good	Persisted	(-)
10	52	65	Salpingitis	1 × 2	8	14	<i>P. anaerobius</i> <i>E. lentum</i>	Excellent	Replaced	(-)
11	50	55	Salpingitis	1 × 2	6	10	<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i>	Good	Replaced	(-)
12	31	51	Salpingitis Oophoritis Dysplasia	1 × 2	7	14	<i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecium</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecium</i>	Good	Decreased	(-)
13	25	46	Salpingitis Pelveoperitonitis	2 × 2	7	28	C.N.S. <i>E. lentum</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	Good	Replaced	(-)
14	46	42	Salpingitis Pelveoperitonitis	1 × 2	8	16	<i>E. cloacae</i> <i>S. intermedius</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
15	28	42	Salpingitis Pelveoperitonitis	1 × 2	5	8	<i>P. asaccharolyticus</i> (-)	Good	Eradicated	(-)

(* N.E. = not examined)

Table 1-2. Clinical effects of cefozopran

Case No.	Age (year)	Body Weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dosage (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
			Underlying disease				before after			
16	48	62	Salpingitis Pelveoperitonitis Uterine myoma	1×2	7	14	C.N.S. <i>S. salivarius</i> <i>E. faecium</i>	Good	Replaced	(-)
17	43	70	Salpingitis Pyosalpinx Pelveoperitonitis	1×2	7	14	<i>S. agalactiae</i> <i>X. maltophilia</i>	Good	Replaced	(-)
18	65	37	infection of Pelvic dead space Uterine cervical cancer	1×2	7	14	<i>S. aureus</i> <i>E. avium</i> <i>E. faecium</i> <i>E. avium</i>	Good	Replaced	(-)
19	48	50	Parametritis Uterine myoma	1×2	7	14	<i>S. pyogenes</i> <i>E. faecium</i>	Good	Replaced	(-)
20	48	45	Bartholin's abscess	1×2	7	14	<i>M. morgani</i> <i>B. bivius</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
21	45	63	Bartholin's abscess	1×2	7	14	<i>S. agalactiae</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
22	49	53	Bartholin's abscess	1×2	6	10	<i>S. morbillorum</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
23	34	44	Bartholin's abscess	1×2	5	10	<i>H. influenzae</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
24	36	46	Infection of lymphocyst	1×2	8	16	<i>S. agalactiae</i> (-)	Poor	Eradicated	GPT ↑ γ-GTP ↑ ALP ↑
25	39	58	Infection of lymphocyst	1×2	6	12	N.E.* N.E.	Excellent	Unknown	(-)

(* N.E.=not examined)

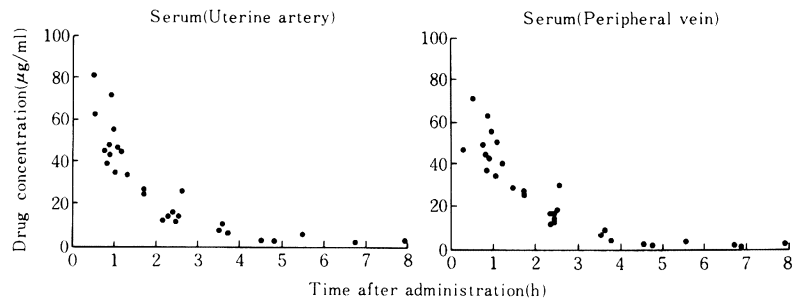


Fig. 1. Serum concentration of cefozopran after intravenous administration of 1.0g dose

Table 2. Tissue concentration of cefozopran after intravenous administration

Case No.	Time h min	Plasma concentration (μg/ml)				Tissue concentration (μg/g)					
		Uterine artery	Cubital vein			Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
			0.25 h	0.5 h	In Knot						
1	30	80.2	44.8	94.8	94.8	18.9	8.6	19.7	20.3	33.1	33.8
2	30	61.1	64.7	73.5	73.5	23.2	38.9	21.7	33.0	32.3	42.5
3	45	44.8	39.2	65.2	49.3	36.1	32.0	27.9	23.9	27.9	31.3
4	48	39.6	65.9	76.4	44.8	—	—	14.7	22.1	21.7	19.5
5	49	49.8	37.4	58.0	38.9	27.8	20.0	13.1	18.9	17.2	20.1
6	50	43.5	41.3	58.8	43.8	38.8	37.7	21.2	24.1	18.9	13.0
7	51	72.0	41.2	99.4	62.6	—	—	25.5	33.5	39.6	34.4
8	52	56.5	55.7	103.0	56.9	50.3	41.7	36.5	30.3	48.0	41.7
9	1 02	34.9	43.6	60.2	35.6	24.5	28.9	21.4	19.6	28.2	25.0
10	1 04	48.1	45.0	110.1	50.7	58.8	27.3	25.2	26.5	20.9	24.2
11	1 15	44.8	39.4	76.0	41.7	24.8	28.1	19.6	15.3	27.5	34.6
12	1 25	31.8	81.6	86.3	30.7	19.3	21.7	17.6	14.6	25.0	27.7
13	1 45	24.6	39.7	72.5	29.4	18.3	21.5	12.0	11.9	20.2	21.4
14	1 45	25.4	43.3	99.2	28.2	17.3	19.9	7.1	12.4	23.5	22.5
15	2 15	14.6	—	67.7	14.5	8.3	7.5	6.3	8.5	10.7	11.9
16	2 18	17.6	44.6	61.7	18.6	13.3	14.2	9.5	8.9	12.7	12.9
17	2 27	18.5	40.9	51.3	17.9	12.6	15.4	10.3	9.5	11.4	12.9
18	2 30	16.0	53.6	64.0	19.6	7.0	10.6	10.4	6.2	11.4	14.2
19	2 34	27.9	—	—	30.5	21.4	23.6	17.1	17.7	22.2	26.0
20	2 35	—	46.7	77.6	15.9	10.5	13.2	7.2	7.9	7.5	8.6
21	2 35	14.5	67.9	69.0	15.3	10.9	13.8	6.3	6.9	10.5	11.1
22	2 50	—	47.0	51.3	—	8.1	8.9	6.7	7.2	9.9	12.9
23	3 34	8.2	—	—	9.8	—	—	5.7	6.0	7.0	7.5
24	3 40	12.9	39.2	66.3	11.1	—	10.6	6.3	6.0	9.0	10.6
25	3 45	7.0	49.7	76.5	6.8	5.6	5.5	4.0	3.4	6.6	7.0
26	4 39	3.7	37.3	41.5	3.9	3.0	3.8	2.8	3.0	3.1	3.2
27	4 50	3.5	34.4	36.6	3.0	2.5	2.6	3.3	1.9	3.7	3.3
28	5 35	6.0	37.7	55.2	6.2	5.4	5.7	3.0	4.1	4.5	6.3
29	6 51	—	41.8	71.8	3.5	3.4	4.8	2.1	3.0	3.0	3.9
30	6 58	2.6	86.8	91.7	2.3	1.7	2.2	1.5	1.5	1.5	1.8
31	8 00	4.5	48.6	73.8	4.4	1.6	3.5	1.9	2.4	2.7	2.1

3. どちらともいえない, 4. 有用性なし, 5. 判定不能
の5分類で判定した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 血清中 cefozopran 濃度および cefozopran の
女性性器組織内移行成績 (Table 2, Fig. 1, Fig. 2)
Cefozopran 1 g 30 分点滴静注開始後, 子宮動脈結

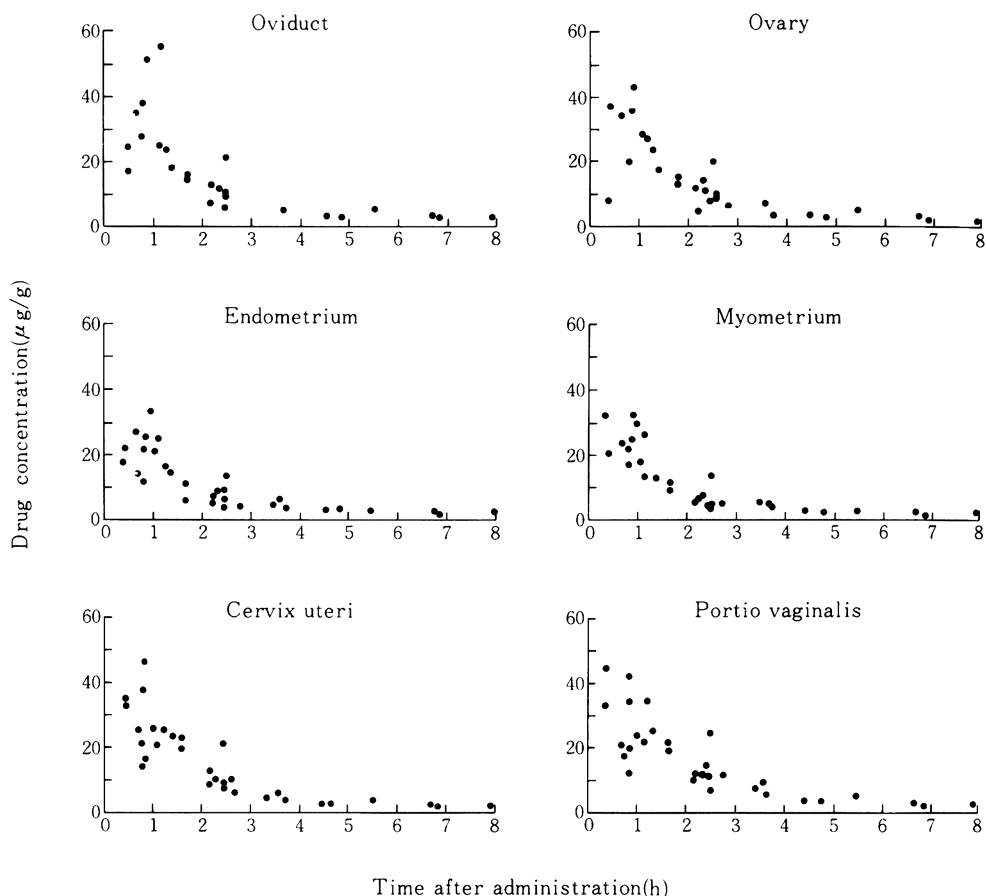


Fig. 2. Tissue concentration of cefozopran after intravenous administration of 1.0g dose

漿までの時間は点滴終了時の30分から8時間であった。その血清中および性器組織内 cefozopran 濃度の実測値を Table 2 に示し、それらの実測値を Fig. 1, Fig. 2 にプロットした。

子宮動脈・肘静脈の cefozopran 最高濃度は、30分点滴終了時にみられ、それぞれ $61.1 \sim 80.2 \mu\text{g/ml}$ ・ $36.6 \sim 110.1 \mu\text{g/ml}$ で、以後半減期 1.15 時間・1.23 時間で漸減したが、いずれも 8 時間後にはまだ $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。

性器内最高濃度は、投与開始後 51 分と 52 分の検体に認められ、 $33.5 \sim 50.3 \mu\text{g/g}$ に達した。以後半減期 1.01～1.63 時間で、各性器組織とも同様な推移で漸減し、8 時間後でも全ての組織で $1 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度を維持していた。

平均性器組織内薬剤濃度は、子宮動脈血清中濃度の 50 % 以上であった。

2) 骨盤死腔液への cefozopran の移行成績 (Table 3, Fig. 3)

肘静脈血清中濃度は、性器組織内移行での子宮動脈および肘静脈血清中濃度と概ね同様の变化を示し、平均最高濃度は点滴終了の 30 分時 $53.9 \mu\text{g/ml}$ で、以後半減期 2.34 時間で漸減し、1 時間後 $30.5 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $18.6 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $8.8 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $5.5 \mu\text{g/ml}$, 12 時間後 $1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

骨盤死腔液の薬剤濃度は、点滴開始後漸次増加し、平均実測値では、点滴投与開始 15 分後 $0.8 \mu\text{g/ml}$, 30 分後 $3.5 \mu\text{g/ml}$, 1 時間後 $14.7 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $20.3 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $23.9 \mu\text{g/ml}$ の最高値となり、以後半減期 5.90 時間で徐々に減少し、6 時間後 $17.7 \mu\text{g/ml}$, 12 時間後 $9.8 \mu\text{g/ml}$ であり、依然高値を維持していた。

Cefozopran の肘静脈血清中濃度と骨盤死腔液中濃

Table 3. Concentration of cefozopran in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose

Case No.	Drug concentration($\mu\text{g/ml}$)													
	Serum							Retroperitoneal fluid						
	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h
1	47.6	59.1	39.3	18.4	8.1	3.7	0.4	N.D	3.9	15.7	20.9	25.4	27.4	23.1
2	35.2	74.3	32.5	21.8	7.8	5.0	0.9	N.D	1.3	10.3	26.7	22.9	13.7	7.4
3	40.4	41.3	19.8	9.5	7.3	3.8	0.6	N.D	1.0	30.0	18.0	16.9	12.8	4.9
4	33.5	50.6	24.1	21.1	7.7	7.7	3.1	1.7	8.1	19.3	18.4	13.8	12.8	11.2
5	43.1	66.6	38.2	32.8	19.7	13.7	4.0	N.D	3.1	15.0	23.5	27.3	19.9	6.0
6	48.8	75.4	27.6	13.1	5.3	2.0	N.D	N.D	7.5	35.0	48.3	49.9	21.4	4.0
7	—	50.0	37.3	16.0	7.5	4.2	0.6	N.D	—	1.6	5.4	20.5	20.3	15.6
8	40.7	35.8	29.2	20.1	9.6	6.8	2.9	5.7	7.6	10.4	14.6	17.2	14.7	12.7
9	61.3	39.8	26.1	18.0	8.4	4.5	1.1	N.D	2.1	6.7	14.0	25.1	20.8	11.3
10	29.2	45.8	30.6	15.3	6.9	3.9	0.8	N.D	0.6	2.6	13.0	20.2	13.3	2.1
Mean	42.2	53.9	30.5	18.6	8.8	5.5	1.4	0.8	3.5	14.7	20.3	23.9	17.7	9.8
$\pm\text{SD}$	± 9.6	± 14.3	± 6.4	± 6.2	± 4.0	± 3.3	± 1.4	± 1.9	± 3.1	± 11.0	± 11.5	± 10.1	± 5.0	± 6.1

N.D: not detected

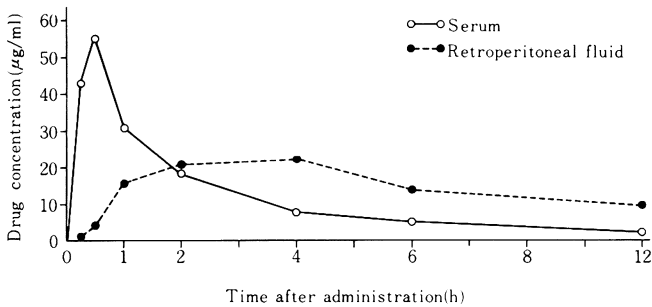


Fig. 3. Concentration of cefozopran in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose

Table 4. Clinical effect of 25 cases with cefozopran treatment

Infection disease	Number	Clinical evaluation			Effective rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Pyometra	2		2		2/2
Puerperal intrauterine infection	3	1	2		3/3
Puerperal intrauterine infection + Salpingitis	1		1		1/1
Salpingitis	5	1	4		5/5
Salpingitis + Oophoritis	1		1		1/1
Salpingitis + Pelveoperitonitis	4	1	3		4/4
Salpingitis + Pyosalpinx + Pelveoperitonitis	1		1		1/1
Infection of Pelvic dead space	1		1		1/1
Parametritis	1		1		1/1
Infection of lymphocyst	2	1		1	1/2
Bartholin's abscess	4		4		4/4
Total	25	4	20	1	24/25(96.0)

Table 5. Bacteriological effect of cefozopran

Isolated organism		No	Bacterial effect				Elimination rate (%)
			Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	
Aerobe	Gram positive						
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	1	1	0	1/2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Coagulase (-) Staphylococcus</i>	3	1	0	2	0	3/3
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	1	0	0	0/1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0	0	1	0	1/1
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	2	0	1	0	3/3
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	0	0	1	0	1/1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Enterococcus faecium</i>	2	0	0	0	2	0/2
	<i>Enterococcus avium</i>	1	0	1	0	0	0/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	0	0	0	1	0/1
	Gram negative						
	<i>Escherichia coli</i>	2	1	0	1	0	2/2
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Morganella morganii</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Bacteroides bivius</i>	1	1	0	0	0	1/1
Anaerobe	Gram (+)						
	<i>Eubacterium lentum</i>	2	1	0	1	0	2/2
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	1	0	1	0	2/2
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1		0	0	0	1/1
	<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1	0	0	0	1/1
	<i>Streptococcus morbillorum</i>	1	1	0	0	0	1/1
Total		31	16	3	9	3	25/31 (80.6)

度の比較では、投与後1～2時間で濃度が逆転し、以後骨盤死腔液の方が著しく高値となった。

2. 臨床的検討 (Table 4, 5, 6)

対象25例に対する臨床効果は、著効4例、有効20例、無効1例であり、著効と有効を合わせた有効率は96% (24/25) であった。

その内訳では、内生殖器感染では子宮溜膿腫2例全て有効、産褥子宮内感染3例中著効1例・有効2例、産褥子宮内感染と卵管炎合併1例有効、卵管炎5例中著効1例・有効4例、卵管炎と卵巣炎合併1例有効、卵管炎と骨盤腹膜炎合併4例中著効1例・有効3例、卵管炎と卵管溜膿腫と骨盤腹膜炎合併1例有効、骨盤死腔炎1例有効、子宮傍結合織炎1例有効、感染性リンパ嚢腫2例中著効1例・無効1例、および外生殖器感染のバルトリン腺膿瘍4例全て有効であった。すなわち、無効例は感染性リンパ嚢腫の1例のみであり、その他は全て著効あるいは有効であった。

細菌学的効果は、31菌株中菌消失16菌株、菌減少3菌株、菌交代9菌株、不変3菌株であり、菌消失と菌交代とを合わせた菌消失率は80.6% (25/31) となった。

投与全症例25例での安全性の検討では、cefzopran投与中の異常症状として、軽症の発疹を1例 (1/25 = 4%) に認めたが、3日間強力ミノファージェン・シーをcefzopranと併用投与し、感染症治療の為薬剤投与中止後、2日目には発疹は消失した。またS-GPT・γ-GTP・ALPの軽度上昇を1例 (Table 6, Case 24) (1/25 = 4%) に認めたが、投与終了後17日目にはほぼ正常値となった。いずれの症例も軽度であり、重篤な症状はなかった。

以上より、cefzopranは産婦人科領域感染症に対して有効であり、安全に投与可能であることより、有用性では極めて有用4例、有用20例、有用性なし1例となり、極めて有用と有用を合わせた有用率は96% (24/25) となった。

III. 考 察

Cefzopranは、Miyake et al.¹⁾の報告ではCephalosporinの骨格に結合する置換基を種々取り替えて、MICの優れたものを選別した結果得られた抗生物質である。Nakao et al.²⁾によるとcefzopranは主に*S. aureus*のPBP1とPBP2に、また*E. coli*・*P. aeruginosa*のPBP3に結合して抗菌活性を示す。また

Table 6. Laboratory findings before and after cefozopran administration

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	γ -GTP	LDH	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	429	12.5	38.2	62.1	13	17	15	324	295	15	0.5
	A	430	12.0	38.0	52.5	12	17	15	252	238	14	0.5
2	B	373	9.8	31.5	35.4	37	31	8	744	211	7	0.4
	A	440	12.3	38.0	36.0	12	11	9	377	177	14	0.5
3	B	435	11.7	36.7	42.6	12	25	10	552	281	12	0.7
	A	386	9.7	31.9	34.6	17	20	12	443	184	7	0.6
4	B	254	8.2	24.7	20.2	46	20	62	445	306	18	0.7
	A	258	8.2	25.0	23.8	42	13	56	495	347	19	0.8
5	B	397	11.0	35.7	22.2	12	7	11	235	24	16	1.1
	A	366	10.1	33.0	23.9	15	8	14	246	24	20	1.1
6	B	464	13.6	42.6	26.1	53	55	10	214	14	11	0.7
	A	420	12.2	38.6	26.3	16	37	10		11	13	0.8
7	B	406	13.4	39.6	39.6	20	9	6	628	111	12	0.7
	A	397	13.3	38.9	31.5	16	11	11	298	121	15	0.7
8	B	448	14.1	41.4	27.2	20	14	6	368	131	12	0.8
	A	425	13.3	39.4	24.6	17	11	6	258	121	13	0.7
9	B	430	12.3	37.1	18.0	26	19	16	403	113	8	0.7
	A	435	12.7	37.4	21.5	47	35	27	511	144	12	0.6
10	B	334	9.4	29.4	27.0	32	30	36	332	42	15	1.3
	A	351	10.0	30.9	37.8	15	18	38	248	49	16	1.0
11	B	505	14.2	42.2	24.9	25	26	11		188	16	0.7
	A	499	14.2	42.2	31.1	31	31	12		189	18	0.6
12	B	406	12.9	38.0	16.8	15	11	8	342	84	8	0.6
	A	387	12.3	36.0	21.2	16	11	8	288	81	9	0.4
13	B	417	13.4	32.1	23.7	13	12	9	199	21	9	0.9
	A	406	12.8	31.5	23.7	12	11	8	183	21	12	1.0
14	B	347	9.3	29.8	49.9	9	8	24	178	39	8	0.8
	A	340	9.2	30.3	44.7	16	16	19	169	27	11	0.8
15	B	385	12.6	36.0	34.7	13	1	49	353	119	9	0.9
	A	362	11.7	34.2	46.4	20	10	32	291	119	11	0.8
16	B	410	12.4	38.1	25.8	30	30	52	492	204	9	0.7
	A	307	9.3	28.4	37.5	13	15	60	434	238	12	0.5
17	B	330	10.0	29.3	36.5	39	31	106	248	687	11	0.6
	A	361	10.7	32.9	43.0	16	16	56	230	385	11	0.7
18	B	376	11.7	34.1	28.6	18	11	33	522	183	13	0.4
	A	363	11.2	33.1	24.7	10	7	32	337	178	14	0.5
19	B	301	7.8	24.6	47.5	13	9	14	406	122	4	0.4
	A	395	12.0	36.5	32.6	20	10	23		160	9	0.4
20	B	412	13.2	41.2	36.9	21	12	12	300	124	9	0.7
	A	380	11.9	37.8	32.8	31	28	9	312	110	16	0.9
21	B	420	12.2	36.5	26.1	21	22	37	348	157	9	0.6
	A	422	12.3	37.0	29.0	16	9	19	305	115	11	0.6
22	B	438	10.3	32.3	33.7	13	9	5	229	95	11	0.6
	A	415	10.0	30.8	32.0	11	7	8	252	105	14	0.5
23	B	442	9.3	31.2	27.1	15	7	8	250	150	8	0.9
	A	453	9.3	32.0	36.2	17	6	9	287	123	7	0.5
24	B	345	10.3	30.3	19.1	7	3	20	229	147	19	0.9
	A	314	9.4	27.3	55.3	41	68	108	384	445	12	0.6
25	B	360	9.8	30.2	41.6	22	30			73	14	1.2
	A	400	10.8	33.9	31.5	13	9	40		32		

B : before, A : after

Iwahi et al.³⁾によれば, cefozopran は各種 β -lactamase に対して極めて安定であり, グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, mouse の *in vivo* 実験でも *in vitro* の結果を反映して良好な成績であったと報告している。すなわち, 各種細菌に対する MIC は, グラム陽性菌では MSSA 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, MRSA 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pyogenes* 0.0125~0.025 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 0.0125~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, グラム陰性菌では *E. coli* 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter freundii* 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* 0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter cloacae* 0.025~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia marcescens* 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Morganella morganii* 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 0.1~25 $\mu\text{g/ml}$, *Haemophilis influenzae* 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の範囲となり, ceftazidime・cefmenoxime・cefsulodin・cefotiam・cefazolin 等の既存の抗菌剤より非常に優れた広範囲の抗菌力を有している。

Cefozopran 1 g 30 分点滴静注後の子宮動脈・肘静脈濃度に関して, cefozopran 最高濃度は 30 分点滴終了時であり, それぞれ 61.1~80.2 $\mu\text{g/ml}$ ・36.6~110.1 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後半減期 1.15 時間・1.23 時間で漸減し, いずれも 8 時間後 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。また, 性器内最高濃度は, 33.5~50.3 $\mu\text{g/g}$ であり, 以後半減期 1.01~1.63 時間で, 8 時間後でも全ての組織で 1 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を維持していた。すなわち, 平均性器組織内移行率は, 全ての組織で子宮動脈血清中濃度の 50 % 以上と, 非常に良い移行率であった。

骨盤死腔液への移行は, 点滴開始後漸次増加し, 平均実測値では, 点滴投与開始 15 分後 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 3.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 14.7 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 20.3 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 23.9 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となり, 以後半減期 5.90 時間で徐々に減少し, 6 時間後 17.7 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 9.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 依然高値を維持していた。

以上より, 各種細菌の MIC を考慮すると, immunocompromised host の起炎菌となり, また治療に難渋する *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp. および *C. freundii* 等による感染症に対しても cefozopran は治

療効果が期待できる。また Eagle et al.⁴⁾の理論によると, 抗菌剤の効果がなくなると細菌は健康人では 6 時間後より再増殖するし, 抵抗力のない immunocompromised host では 3 時間後より再増殖を開始するとされており, 産婦人科領域感染症に対しては 1 日 2 回投与で充分効果が期待できると考えられた。

実際に, 産婦人科領域の感染症 25 例に対する cefozopran 1 日 2 回投与の成績は, 著効 4 例, 有効 20 例, 無効 1 例であり, 著効と有効を合わせた有効率は 96 % で, 非常に良好な成績と考えられた。

細菌学的検討では, 特に問題となる *P. aeruginosa*・*Acinetobacter* sp による感染症例はみられなかったものの, *E. cloacae*・*M. morganii* および *C. freundii* による感染症例では cefozopran 投与により菌が消失し, *in vitro* の成績を良く反映していた。全菌株 31 に対する菌消失率 80.6 % は満足できる成績と考えられた。

安全性の検討では, cefozopran 投与中の異常症状として軽症の発疹を 1 例 (1/25 = 4 %) に, また S-GPT・ γ -GTP・ALP の軽度上昇を 1 例 (1/25 = 4 %) に認めたが, いずれの症例も軽度であり, 早期に消失・正常化した。

以上より, cefozopran は産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. J antibiot 45: 709~720, 1992
- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 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) Eagle H, Fleischman R, Musselman A D: The bactericidal action of penicillin *in vivo*: The participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms, Ann. Intern. Med., 33: 544~571, 1950

Clinical values of cefozopran in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi, Hiroyuki Yamashita, Haruyo Tamura, Moriyuki Hattori,

Toru Mitioka, Noriko Kaneko, Hiroshi Katoh,

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,

Yamaguchi University, 1144 Kogushi, Ube City, Japan

Akio Narimatsu, Takehisa Itoh

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokuyama Central Hospital, Kodacho 1-1, Tokuyama City, Japan

Keisuke Hiratsuka, Hiroshi Noguchi, Hitoshi Morioka

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital,

Kifuncho 3-4-1, Shimonoseki City, Japan

We performed basic and clinical studies on cefozopran, a newly developed cephem antibiotics, in obstetric and gynecological fields and obtained the following results.

1) The maximum levels of cefozopran in the serum of the uterine artery and cubital vein ranged from 61.1 to 80.2 $\mu\text{g/ml}$ and from 36.6 to 110.1 $\mu\text{g/ml}$ respectively at 30 min. after the beginning of cefozopran 1g drip infusion for 30 min., and then declined gradually.

The tissue concentrations of cefozopran in genital organs ranged from 33.5 $\mu\text{g/g}$ to 50.3 $\mu\text{g/g}$ after cefozopran 1g drip infusion, followed by gradual decline, and remained at 1 $\mu\text{g/g}$ at 8 hours.

The concentration of cefozopran transferred into retroperitoneal fluid was reached at the maximum level of 23.9 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours after cefozopran 1g drip infusion, then declined and remained at 9.8 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours.

2) In our clinical study, cefozopran was administered to 25 patients with obstetrical and gynecological infection. The clinical results were excellent in 4 cases, good in 20 cases and poor in 1 case, showing the total effective rate of 96 %. No critical side effects were observed in any cases.

These results indicated that cefozopran was a promising aid in obstetrical and gynecological infection.