

Cefozopran の性器組織内移行の検討

山中 恵・相良 祐輔

高知医科大学産科婦人科*

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検討を行い、以下の成績を得た。

CZOP 0.5 g one shot 静注時における血清中濃度、女性性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤の末梢静脈血清中濃度は、投与後 15 分以内に 59.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に急速に減少し、投与後 4 時間から 6 時間で 4.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。性器組織内濃度は投与後 15 分以内で最高値 27.5 $\mu\text{g/g}$ (子宮筋層) から最低値 17.7 $\mu\text{g/g}$ (子宮内膜) の間に分布し、投与後 4 時間でも各性器組織において 2.0 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を維持していた。骨盤死腔浸出液中濃度 (平均 \pm SD) は投与後 1 時間で 18.5 \pm 4.9 $\mu\text{g/ml}$ に達し、投与後 6 時間でも 4.5 \pm 1.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。

Key words: 産婦人科, 組織移行, 子宮組織, cefozopran

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社研究所で新しく開発されたセフェム系抗生物質で、セファロsporin 骨格の 3 位側鎖に imidazopyridazinium 基を、7 位側鎖に aminothiadiazolyl 基を有する化合物である。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菌に対し、幅広い抗菌力を有し、殺菌的に作用する¹⁾²⁾。また、本剤は各種 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い¹⁾²⁾。

本剤の組織移行性は実験的動物感染症において良好であり、優れた治療効果を示すことが報告されている³⁾。臨床第 I 相試験の結果、1 g 1 時間点滴静注で、高い血中濃度が得られ、半減期は、1.6 時間であり、6 時間以内に 80% 以上が未変化体として尿中に排泄され、代謝を受けないことが確認されている⁴⁾。

今回我々は本剤を使用する機会を得、子宮動脈血、肘静脈血中濃度、卵管、卵巣、内膜、筋層、頸管、腔部の各組織および骨盤死腔浸出液への移行性の検討をしたので、その成績について報告する。

1. 対象

対象は 1991 年 1 月から 1992 年 8 月までに、高知医科大学医学部付属病院産科婦人科および県立西南病院産婦人科で、単純子宮全摘術を施行した症例 17 例 (子宮筋腫 14 例、卵巣膿瘍 2 例、子宮体癌 1 例)、広汎子宮全摘術を施行した症例 6 例 (子宮頸癌 6 例) であった。試験内容について予め説明を行いいずれも患者の同意が得られた症例を対象とし、また、術前検査で重篤な肝、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

単純子宮全摘術施行症例 17 例に、本剤 0.5 g を one shot 静注で投与し、術中、子宮動脈血を採取するとともに両側の子宮動脈を結紮し、同時に肘静脈血を採取した。また、子宮各組織、卵巣、卵管組織については、摘出した各組織の一部を採取し、生理食塩液で可能な限り血液を除去した後、 -20°C で凍結保存し、CZOP 濃度を測定した。

広汎子宮全摘術症例 6 例では、術前に本剤 0.5 g を one shot 静注で投与し、両側腸骨窩の死腔から経腹的あるいは経腔的にドレーンを留置した上で、経時的に肘静脈血および骨盤死腔浸出液を採取して濃度測定するまで、 -20°C で凍結保存した。

3. 濃度測定法

血清中、性器組織内、骨盤死腔液中の CZOP の濃度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

(1) 肘静脈血、子宮動脈血および性器組織内濃度
単純子宮全摘症例 17 例の結果を Table 1 に示し、1-コンパートメントモデルによる解析を行った。Fig. 1 に肘静脈血、子宮動脈血の simulation curve を示した。半減期はそれぞれ 1.09 hr, 0.93 hr であり、また $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 131.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 154.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度

*〒783 南国市岡豊町小蓮

Table 1. Concentration of cefozopran in serum and genital tissue after 0.5g I. V.

Time after administration (n=17)	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g)					
	vein	Uterin artery	oviduct	ovary	endome-trium	myome-trium	Cervix uteri	portio vaginalis
10~15 min	59.4 ±25.2	64.0 ±22.1	22.1 ±13.6	18.0 ±14.5	17.7 ±10.0	27.5 ±17.0	26.2 ±10.6	25.3 ±10.3
30 min	—	37.9	30.1	15.9	17.0	15.1	17.6	18.8
1.0~2.0 hr	16.1 ± 2.6	15.0 ± 2.7	7.7 ± 2.4	9.3 ± 1.7	9.3 ± 2.2	9.3 ± 2.2	8.9 ± 1.2	9.2 ± 2.0
4.0~6.0 hr	4.4	4.3	3.0 ± 0.4	3.3 ± 1.3	2.0 ± 0.4	2.4 ± 0.6	3.9 ± 0.6	3.5 ± 0.3

(mean ± SD)

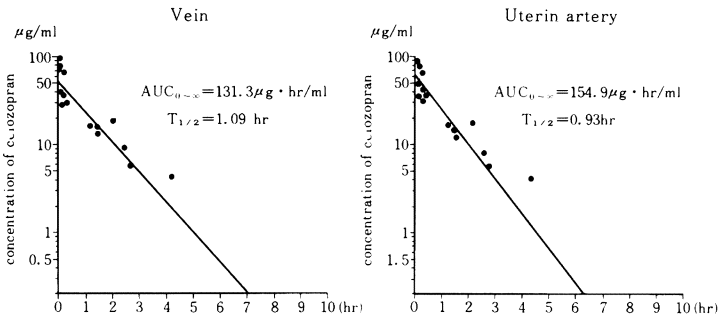


Fig. 1. Blood concentration of cefozopran (0.5 g I.V.)

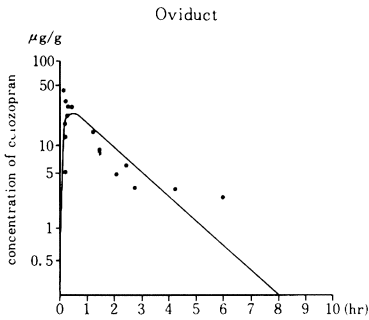


Fig. 2. Tissue concentration of cefozopran (0.5 g I.V.)

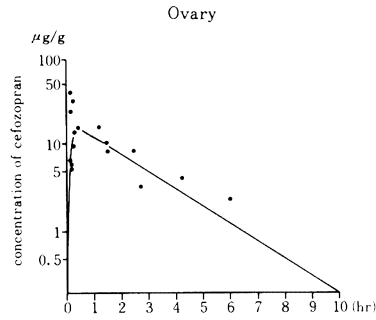


Fig. 3. Tissue concentration of cefozopran (0.5 g I.V.)

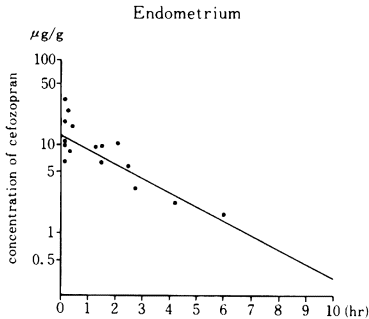


Fig. 4. Tissue concentration of cefozopran (0.5 g I.V.)

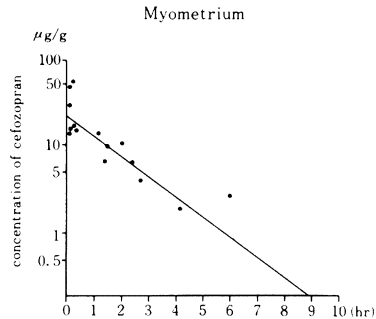


Fig. 5. Tissue concentration of cefozopran (0.5 g I.V.)

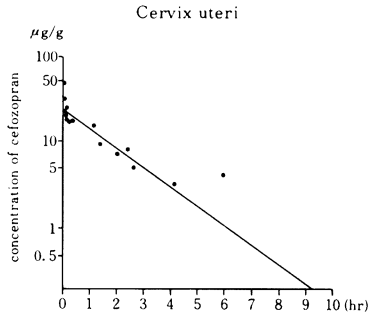


Fig. 6. Tissue concentration of ceftiozopran (0.5g I.V.)

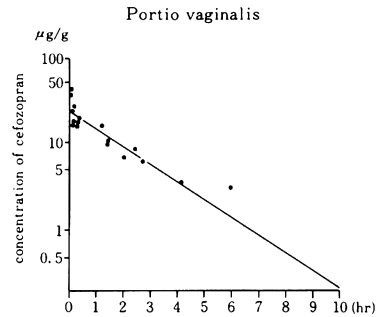


Fig. 7. Tissue concentration of ceftiozopran (0.5g I.V.)

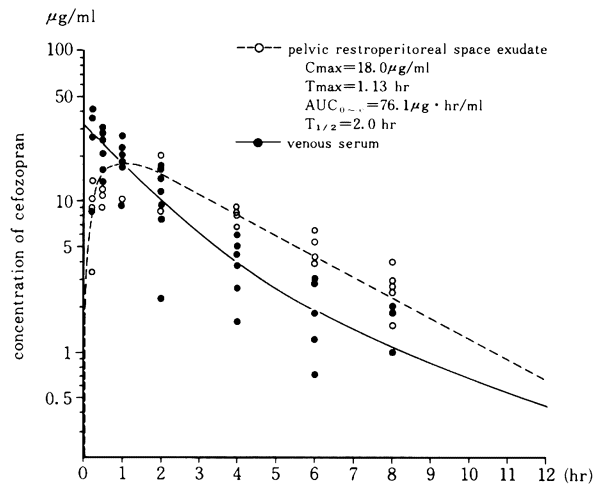


Fig. 8. Concentration of ceftiozopran in venous serum and pelvic retroperitoneal space exudate (0.5g I.V.)

推移はほぼ一致していた。卵管、卵巣、内膜、筋層、頸管、腔部の各組織内濃度と simulation curve をそれぞれ Table 1 と Fig. 2～7 に示した。各組織の $AUC_{0-\infty}$ は卵管 $52.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ 、卵巣 $40.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ 、内膜 $36.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ 、筋層 $41.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ 、頸管 $47.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ 、腔部 $49.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{g}$ であり、ともに肘静脈血 $AUC_{0-\infty}$ に対して約 30%～40%であった。各組織とも、投与後 30 分以内に最高濃度に達し、投与後 4～6 時間でも平均 $3.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 前後の濃度を維持しており、この値は大部分の菌種の MIC_{80} を上回る濃度であった。

自覚的副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

(2) 骨盤死腔浸出液内濃度

広汎子宮全摘症例 6 例の結果を Table 2 に示し、その薬物動態パラメーターと simulation curve を Fig.

8 に示した。Simulation curve の解析から本剤は投与 1.13 hr 後に $C_{\text{max}} 18.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。その後減少し、6 時間後では $4.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、8 時間後では $2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を維持していた。半減期は 2.0 hr であった。

自覚的副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

5. 考察

今回我々は、産婦人科領域における ceftiozopran の組織移行性を評価する目的で血清、性器組織移行、骨盤死腔浸出液移行を検討した。適切な化学療法を行うには起炎菌に合った正しい抗菌剤の選択が重要であり、そのためには薬剤の体内動態を把握しておくことが重要である。One shot 静注後子宮各部位、卵巣、卵管、および骨盤死腔浸出液への移行を検討した結果、その移行性は速やかで、高い濃度が得られた。性器組織においては投与後 1 時間から 2 時間で $9.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 前後に

Table 2. Concentration of cefozopran in venous serum and pelvic retroperitoneal space exudate (0.5 g I.V.)

Case No.	Cefozopran concentration ($\mu\text{g/ml}$)													
	Venous serum							pelvic retroperitoneal space exudate						
	0.25 hr	0.5 hr	1.0 hr	2.0 hr	4.0 hr	6.0 hr	8.0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1.0 hr	2.0 hr	4.0 hr	6.0 hr	8.0 hr
1	36.2	25.3	17.0	11.3	5.0	3.0	—	—	8.9	16.9	15.6	7.8	5.2	2.5
2	35.8	27.8	22.9	16.2	4.4	1.8	2.0	10.2	15.2	23.6	19.6	6.6	3.8	3.9
3	27.1	16.6	18.1	7.4	2.6	1.2	—	—	16.3	17.6	16.5	9.0	4.2	—
4	8.7	14.0	9.5	2.2	1.6	0.7	—	3.3	11.9	10.0	8.5	3.7	2.9	1.5
5	26.8	21.2	20.6	9.2	3.7	—	1.0	8.9	16.6	20.9	14.2	7.9	—	2.9
6	41.3	30.2	26.9	14.3	6.0	2.9	1.9	13.5	10.9	21.7	19.4	7.8	6.3	2.7
Mean	29.3	22.5	19.2	10.1	3.8	1.9	1.6	9.0	13.3	18.5	15.6	7.1	4.5	2.7
\pm SD	± 11.6	± 6.4	± 5.9	± 5.0	± 1.6	± 1.0	± 0.6	± 4.3	± 3.2	± 4.9	± 4.1	± 1.8	± 1.3	± 0.9

濃度の分布が認められ、投与後4時間から6時間で平均2.0~3.9 $\mu\text{g/g}$ の濃度を維持しており、比較的高い濃度が6時間後まで持続することが判明した。骨盤死腔浸出液中への移行も良好であり、投与後約1時間で最高濃度に達し、以後緩徐な減少がみられた。投与6時間後で4.5 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後でも2.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していた。

以上の成績から産婦人科領域感染症の起炎菌として分離頻度の高い大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性菌から、第三世代セフェムの繁用から問題となっているブドウ球菌に対する本剤のMIC₈₀を上回る良好な移行性が明らかとなり、本剤は臨床においても有効性が充分期待でき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 ce-

phem 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

Pharmacokinetic study of ceftiofan in the field of obstetrics and gynecology

Satoshi Yamanaka and Yusuke Sagara

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical College,

Kohasu Okoo-cho, Nangoku 783, Japan

Pharmacokinetic study was performed with ceftiofan (CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, in the field of obstetrics and gynecology. Concentrations of CZOP administered at a dose of 0.5 g by a single intravenous injection, were determined in sera, female genital tissues and pelvic fluid. The peripheral venous serum concentration of the drug reached 59.4 $\mu\text{g/ml}$ within 15 minutes after administration, and thereafter decreased rapidly with time. Four to 6 hours after administration, the concentration decreased to 4.4 $\mu\text{g/ml}$. The genital tissue concentrations ranged from 27.5 $\mu\text{g/g}$ (for the myometrium, at maximum) to 17.7 $\mu\text{g/g}$ (for the endometrium, at minimum) within 15 minutes after administration. Even 4 to 6 hours after administration, concentrations in genital tissues were maintained at 2.0 $\mu\text{g/g}$ or higher. The concentration in pelvic fluid (mean \pm SD) reached 18.5 ± 4.9 $\mu\text{g/ml}$ within one hour after administration, and was maintained at 4.5 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$ for as long as 6 hours after administration.