

## 産婦人科領域における cefozopran の臨床的検討

大和 竜夫・丹 英人・今川 信行

林 茂興・林 茂一郎・石川 卓爾

立正佼成会付属佼成病院産婦人科\*

Cefozopran の産婦人科領域感染症に対する有効性及び安全性について検討を行った。対象は骨盤腹膜炎 2 例、子宮内膜炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、炎症性腔閉鎖による腔溜血腫 1 例で、本剤 1 回 1.0 g を 1 日 2 回点滴静注により投与した。臨床効果は全て有効で、細菌学的効果が検討可能であった 5 例でいずれも起炎菌は消失した。以上の成績より本剤は産婦人科領域感染症に対して有用であると考えられた。

**Key words :** CZOP, 臨床的検討

Cefozopran は武田薬品工業株式会社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤の化学名は (-)-1-[[[6R,7R]-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetoamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]-methyl]-imidazo[1,2-b]pyridazinium hydroxide, inner salt hydrochloride 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。分子式は  $C_{19}H_{17}N_9O_5S_2$ 、分子量は 551.99 である (Fig. 1)。本剤の特徴は既存の第三世代セフェム系抗生物質の弱点であった *Staphylococcus* 属をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力が非常に優れており、しかも *Citrobacter* 属、*Pseudomonas* 属などを始めとするグラム陰性菌に対しても同等以上の強い抗菌力を示すことである<sup>1)</sup>。これら本剤の優れた抗菌力は、 $\beta$ -lactamase に対する高い安定性と低い親和性、グラム陰性菌に対する優れた外膜透過性、さらにペニシリン結合蛋白への高い親和性に基づくこととされている<sup>2)</sup>。今回、我々は cefozopran の産婦人科領域感染症に対する有効性及び安全性について検討を行ったので、その成績について報告する。

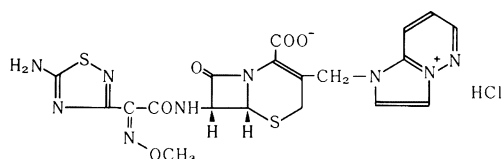


Fig. 1. Chemical structure of cefozopran

平成 3 年 5 月から平成 3 年 8 月までに、当科にて入院加療を要した中等度の産婦人科領域感染症症例 6 例を対象として cefozopran の臨床効果を検討した。なお、本試験の開始に先立ち試験内容を説明し、患者または患者の保護者より文書で同意を得た。また、cef-zopran 皮内反応は全例陰性であった。

対象症例の年齢は 14 歳から 71 歳に分布し、10 歳台 1 例、20 歳台 2 例、30 歳台 2 例、70 歳台 1 例であった。体重は 47 kg~65 kg であった。感染症の内訳は骨盤腹膜炎 2 例、子宮内膜炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、炎症性腔閉鎖による腔溜血腫 1 例であった (Table 1)。なお、対象症例中には本剤投与直前まで他抗生物質を使用した症例や、感染防御能の低下を来すような基礎疾患を有する症例は認められなかった。

Cefozopran 1 回 1.0 g を 1 日 2 回、生理食塩液 100 ml に溶解して点滴静注により投与した。投与期間は 6~11 日間、総投与量は 12~22 g であった。

発熱、疼痛などの自他覚的に認められる臨床症状は毎日観察し、白血球数、血沈、CRP などの臨床検査は投与前・中・後に行った。細菌学的検査は原則として投与前・中・後に行い、院内で検査するとともに同一検査材料をケンキポーターに入れ東京総合臨床検査センターにも送付し、菌の分離・同定、菌量の測定、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>および嫌気性菌の最小発育阻止濃度測定法<sup>4)</sup>による最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。

細菌学的効果の判定は推定起炎菌の消長をもとに、消失、減少または一部消失、菌交代、不変、判定不能の 5 分類により判定した。

臨床効果の判定は臨床症状、臨床検査値の推移をも

Table 1. Clinical effects of ceftazopran

Case No.	Age (y)	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Dosage		Organism Before After	MIC <sub>80</sub> ( $\mu$ g/ml)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
				Dose (g $\times$ times)	Duration (days)								
1	24	47	Pelvic peritonitis —	1.0 $\times$ 2	11	22.0 — <i>A. israelii</i> (-)	0.78 —	18900 ↓ 6300	3.5 ↓ <0.1	49 ↓ 49	Eradicated	Good	—
2	23	55	Pelvic peritonitis Ovarian cyst	1.0 $\times$ 2	7	14.0 — N.D. N.D.	— —	12500 ↓ 3800	16.2 ↓ 0.4	50 ↓ 37	Unknown	Good	—
3	32	49	Endometritis —	1.0 $\times$ 2	6	12.0 — <i>S. agalactiae</i> (-)	0.1 —	21400 ↓ 4300	7.7 ↓ 0.5	55 ↓ 53	Eradicated	Good	—
4	34	60	Endometritis —	1.0 $\times$ 2	7	12.0 — <i>S. agalactiae</i> C.N.S. <i>P. anaerobius</i>	0.1 0.39 1.56	7800 ↓ 6600	9.0 ↓ 0.6	57 ↓ 54	Replaced	Good	—
5	71	51	Bartholin's abscess —	1.0 $\times$ 2	6	12.0 — <i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	0.05 0.05 0.1	6700 ↓ N.D.	0.2 ↓ N.D.	25 ↓ N.D.	Eradicated	Good	—
6	14	65	Vaginal hematoma —	1.0 $\times$ 2	8	14.0 — <i>S. morbillorum</i> <i>E. lentum</i> C.N.S.	1.56 12.5 0.78	16200 ↓ 6400	1.5 ↓ 0.3	38 ↓ 48	Replaced	Good	—

N.D.: Not Done

Table 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 (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	24	B	380	10.1	31.7	18300	33.0	17	11	6.0	8.8	0.8
		A	387	10.1	32.4	6300	42.4	31	30	5.8	10.8	0.8
2	23	B	409	11.7	36.1	12500	30.5	12	4	4.9	8.4	0.9
		A	409	12.0	36.2	3800	39.4	13	10	4.8	10.1	0.8
3	32	B	406	11.5	35.4	21400	30.1	15	6	4.3	4.7	0.7
		A	409	11.8	36.1	4300	31.3	15	8	3.9	11.1	0.8
4	34	B	392	12.8	38.2	7800	24.9	26	43	7.4	6.3	0.9
		A	399	13.2	39.3	6600	33.9	28	47	10.5	10.6	n.d.
5	71	B	415	13.5	40.3	6700	21.9	15	7	6.1	14.0	0.9
		A	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	14	B	429	12.1	36.6	16200	28.6	15	11	7.1	9.8	1.0
		A	439	12.4	37.5	6400	31.4	15	17	6.2	12.0	0.9

B: Before A: After n.d.: not done

とに以下の基準に従って判定した。

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、その後治癒した場合。

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効であっても全て有効と判定した。

安全性の判定は副作用および臨床検査値異常をもとに、安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題がある、判定不能の5分類により判定した。

有用性の判定は患者の背景、臨床効果、細菌学的効果および安全性をもとに、極めて有用、有用、有用性なし、判定不能の4分類により判定した。

本剤投与前後の成績を Table 1 に示した。本剤投与前6例中5例より分離菌が同定され、3例からは単一菌が、残り2例からは複数菌が検出された。分離菌は *Streptococcus agalactiae* のみ2株認められ、その他に *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinomyces israelii*, *Streptococcus morbillorum*, *Eubacterium lentum* の7種8株が認められ、グラム陽性菌が2株、グラム陰性菌が3株、嫌気性菌が3株であった。

細菌学的効果が検討可能な5例について分離菌別に細菌学的効果を検討するとこれらの分離菌は全株消失し、疾患別に細菌学的効果を検討すると消失3例、菌交代2例であった。分離菌株の本剤に対する感受性は *E. lentum* 以外は全て MIC<sub>80</sub> が 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であ

った。

臨床効果は6例共に主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、全例で有効であった。

安全性の検討は本剤投与中、投与後に本剤に起因すると思われる自覚症状は認められず、臨床検査値の異常も認められなかった (Table 2)。

産婦人科領域における感染症の分離菌は嫌気性菌やグラム陰性菌が主体を占め、単一菌種よりも複数菌種が分離される頻度が増加している<sup>9)</sup>。従って、産婦人科領域における感染症の治療にはグラム陰性菌や複数菌感染にも高い有効率を示す薬剤が必要とされている。

今回、我々が cefozopran の産婦人科領域感染症に対する有効性および安全性について検討を行った結果は、細菌学的効果では消失3例、菌交代2例、判定不能1例、臨床効果では6例全例で有効、安全性では6例全例で安全、有用性では6例全例で有用であった。

以上の結果より cefozopran はグラム陰性菌や複数菌感染症にも有用性が高く、産婦人科領域感染症に対して有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Nakao M, Noji Y, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29:509~518, 1992

- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemother 29：76～79，1981
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度（MIC）測定法。Chemother 27：559～560，1979
- 5) 松田静治：産婦人科における複数菌感染。臨床と細菌 8：158～165，1981

### Clinical study of ceftiozan in obstetrics and gynecology

Tatsuo Yamato, Hideto Tan, Nobuyuki Imagawa, Shigeoki Hayashi,  
Moichiroh Hayashi and Takuji Ishikawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosei General Hospital  
5-25-15 Yayoicho, Nakano-ku, Tokyo 164, Japan

The efficacy and safety of ceftiozan on infectious diseases in the obstetric and gynecological field were investigated in 6 patients who consisted of 2 with pelvic peritonitis, 2 with endometritis, 1 with Bartholin's abscess, and 1 with vaginal hematoma due to inflammatory vaginal atresia. The drug was intravenously infused at a dose of 1.0g twice a day. The drug was clinically effective in all patients. Causative bacteria were eliminated in all 5 patients in whom the bacteriological effect of the drug could be assessed. The above results suggest that the drug is useful for treatment of infectious diseases in the obstetric and gynecological field.