

## 産婦人科領域における 6059-S に関する研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福 永 完 吾

島田綜合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

新しい Oxacephem 系抗生物質 6059-S について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。産婦人科感染症果分離グラム陰性桿菌 8 種 27 株の MIC を測定し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布の中心があることを認めた。

6059-S 1 g 静注後の臍帯血・羊水中移行を 21 例について測定した。臍帯血中には投与後 20 分で 7.0  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認め、最高値は 1 時間前後の 38.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、移行は良好であった。羊水中には 40 分前後で 2.3~4.0  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認め、最高 10.3  $\mu\text{g/ml}$  が 7 時間 30 分後に検出された。

6059-S 1 g 静注後の子宮・卵管・卵巣等の骨盤内臓器各部位の組織内濃度を 18 例について測定し、4.3~45.1  $\mu\text{g/g}$  の移行を認めた。

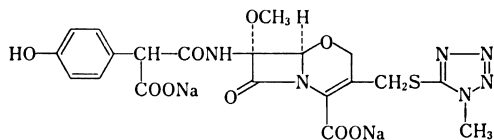
子宮筋層内膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 2 例、卵管溜膿腫 1 例、外陰部感染症 2 例、乳腺炎 2 例、術創感染 1 例、腎盂腎炎 1 例の合計 11 例に対し、1 回 1~2 g, 1 日 1~2 回静注の投与方法で、全例に効果を認めた。副作用は悪心 1 例、BUN 上昇 1 例を認めた。

以上の成績から、6059-S の産婦人科領域における有用性を認めた。

## 結 言

6059-S は 1976 年、塩野義製薬研究所において開発された新しい Oxacephem 系抗生物質である。Fig. 1 のように化学構造上特異的で、セファロsporin 骨格の硫黄原子が酸素原子に置換されている点が他剤と著しく異なる。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



本剤の細菌学的特徴として、グラム陽性球菌に対しては他剤より劣るが、グラム陰性菌に対しては他剤より抗菌力が強く、特に、従来のセファロsporin 剤では抗菌力の弱かった indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に対し強い抗菌力を示し、また嫌気性菌に対しても抗菌力がよい<sup>1)</sup>。

本剤の体内動態は、筋注、静注により高い血中濃度が得られ、CEZ に類似した血中推移を示し、尿中、胆汁中へも高率に排泄される。CEZ によく似た吸収、排泄動態を示した。また、毒性も低い<sup>2)</sup>。

われわれは本剤について、産婦人科領域において検討を行ない、結果を得たので以下に報告する。

## 材 料 と 方 法

抗菌力とは日本化学療法学会標準法により測定した。

体内濃度測定には *E. coli* 7437 を検定菌とする agar well 法により測定し、標準曲線には、血液検体ではモニター I を用い、羊水および組織では M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

臨床試験は、産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和 54 年 1 月から同年 55 年 1 月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に入院した 11 例の産婦人科感染症に使用した。症例は Table 1 に示す通り子宮筋層内膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 2 例、卵管溜膿腫 1 例、外陰膿瘍 1 例、外陰潰瘍 1 例、乳腺炎 2 例、術創感染 1 例、腎盂腎炎 1 例の合計 11 例である。投与方法は 1 回 1 g の静注 1 日 1~2 回、または 1 回 1~2 g の点滴静注 1 日 1~2 回とした。

効果判定には起炎菌の消長、自他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消長を中心として、3 日以内に菌の消失、症状の著明な改善があったものを著効とし、それ以上の日数を要したが菌が消失して症状も改善されたものは有効とした。菌の消失または著明な減少のない場合は無効とし、自他覚症状の改善が

Table 1 Clinical summary treated with 6059-S

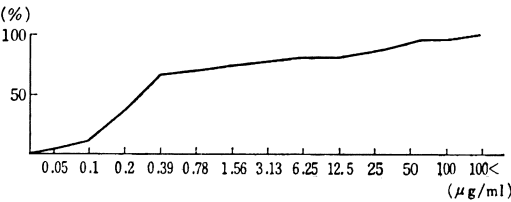
| No. | Age | B.W.<br>(kg) | Diagnosis<br>Complication<br>Underlying<br>disease | Organisms                  |                           |                          | Treatment                     |                          |          |                      | Clinical<br>effect | Bacterio-<br>logical<br>effect | Adverse effect             |
|-----|-----|--------------|----------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
|     |     |              |                                                    | Species                    | Before<br>10 <sup>8</sup> | After<br>10 <sup>4</sup> | Dose<br>(g x /day)            | Route                    | Duration | Total<br>dose<br>(g) |                    |                                |                            |
| 1   | 22  | 52           | Metroendmetritis<br>(Post abortion)                | <i>E. coli</i><br>(-)      |                           |                          | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 2        | 4.0                  | Excellent          | Eradicated                     | (-)                        |
| 2   | 19  | 45           | Metroendmetritis<br>(Post abortion)                | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 4        | 8.0                  | Good               |                                | Nausea                     |
| 3   | 29  | 50           | Parametritis                                       | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 5        | 10.0                 | Good               |                                | (-)                        |
| 4   | 40  | 64           | Parametritis                                       | <i>E. aerogenes</i><br>(-) | 0.39                      | 0.2                      | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 3        | 6.0                  | Good               | Eradicated                     | (-)                        |
| 5   | 22  | 51           | Pyosalpinx                                         | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 2.0 x 2<br>2.0 x 1<br>1.0 x 1 | I.V.D.<br>I.V.D.<br>I.V. | 1<br>5   | 19.0                 | Good               |                                | (-)                        |
| 6   | 38  | 56           | Vulva abscess                                      | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 1.0 x 1                       | I.V.                     | 4        | 4.0                  | Good               |                                | (-)                        |
| 7   | 23  | 38           | Ulcerus vulvae                                     | <i>S. aureus</i><br>(-)    | 12.5                      | 6.25                     | 1.0 x 1                       | I.V.                     | 11       | 11.0                 | Good               | Eradicated                     | BUN<br>(7.3 → 27.9 → 10.8) |
| 8   | 29  | 55           | Mastitis                                           | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 4        | 7.0                  | Good               |                                | (-)                        |
| 9   | 30  | 62           | Mastitis                                           | (-)<br>(-)                 |                           |                          | 1.0 x 1                       | I.V.                     | 5        | 5.0                  | Good               |                                | (-)                        |
| 10  | 45  | 52           | Post operation<br>wound infection                  | <i>S. aureus</i><br>(-)    | 12.5                      | 12.5                     | 1.0 x 2                       | I.V.                     | 12       | 23.0                 | Good               | Eradicated                     | (-)                        |
| 11  | 21  | 42           | Pyelonephritis                                     | <i>E. coli</i><br>(-)      |                           |                          | 1.0 x 1<br>0.5 x 2            | I.V.D.<br>I.V.           | 1<br>5   | 6.0                  | Excellent          | Eradicated                     | (-)                        |

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to 6059-S  
(27 strains, 10<sup>6</sup> cells/ml)

|                      | 0.05    | 0.1     | 0.2      | 0.39     | 0.78    | 1.56    | 3.13    | 6.25    | 12.5 | 25      | 50      | 100 | 100<    |
|----------------------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|------|---------|---------|-----|---------|
| <i>E. cloacae</i>    |         | 1       |          | 1        |         |         |         | 1       |      |         |         |     |         |
| <i>P. mirabilis</i>  |         |         | 5        | 3        |         |         |         |         |      |         |         |     |         |
| <i>P. vulgaris</i>   |         |         | 2        | 3        |         |         |         |         |      |         |         |     |         |
| <i>P. rettgeri</i>   | 1       |         |          |          |         |         |         |         |      |         |         |     |         |
| <i>Proteus</i> sp.   |         |         |          | 1        |         |         |         |         |      |         |         |     |         |
| <i>Serratia</i>      |         |         |          |          | 1       | 1       | 1       |         |      |         |         |     | 1       |
| <i>Salmonella</i>    |         | 1       |          |          |         |         |         |         |      |         |         |     |         |
| <i>P. aeruginosa</i> |         |         |          |          |         |         |         |         |      | 2       | 2       |     |         |
| Total (%)            | 1 (3.7) | 2 (7.4) | 7 (25.9) | 8 (29.6) | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 1 (3.7) |      | 2 (7.4) | 2 (7.4) |     | 1 (3.7) |

(μg/ml)

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates listed in Table 2 to 6059-S  
(27 strains, 10<sup>6</sup> cells/ml)



著明でないものは不明または無効とした。尿路感染は、UTI 研究会の UTI 薬効評価基準を参考とし、おおむねその基準に従い判定した。

成 績

1. 抗菌力 (Table 1, Fig. 2)

産婦人科領域の感染症病巣から分離された菌株のうち、*Enterobacter cloacae* 3 株、*Proteus mirabilis* 8 株、*Proteus vulgaris* 5 株、*Proteus rettgeri* 1 株、*Proteus* sp. 1 株、*Serratia* 4 株、*Salmonella* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 4 株 合計 27 株について 10<sup>6</sup> cells/ml で MIC を測定し、感受性分布をみた。その成績は Fig. 2, Table 2 に示すとおりである。すなわち、*E. cloacae* では 0.1, 0.39, 6.25 μg/ml と広く分布し、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* は 0.2, 0.39 μg/ml に集中しており、*P. rettgeri* は 0.05 μg/ml、*Proteus* sp. は 0.39 μg/ml、*Serratia* は 0.78~3.13 μg/ml と >100 μg/ml に分布し、*P. aeruginosa* は 25, 50 μg/ml に分布した。

2. 母体血中濃度と臍帯血、羊水中移行濃度 (Table 3, Fig. 3)

胎児側への移行を観察するため臍帯血、羊水中濃度を測定した。分娩前、6059-S 1 g を産婦に静注し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取し測定に供し

た。成績は Table 3, Fig. 3 に示すとおりである。静注後 20 分から 7 時間 30 分におよぶ種々の時間帯内に合計 21 例について測定した。

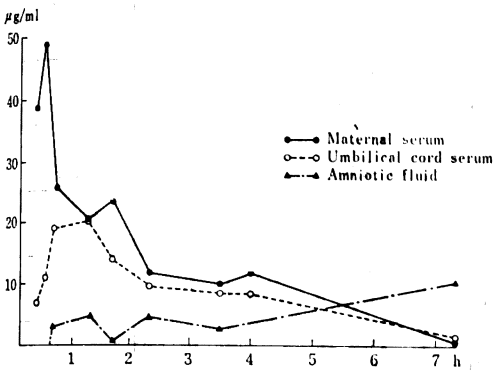
1) 静注後の母体血中濃度

図示のとおり、21 例について測定した成績は 1 g 静注後 30 分前後にピークがあり、14.2~84.4 μg/ml で、以後、急速に減少し、1 時間前後で 16.8~22.0 μg/ml、2 時間前後で 10.8~13.3 μg/ml、3 時間 30 分で 6.4~13.6 μg/ml、4 時間で 12.0 μg/ml、7 時間 30 分で 0.6 μg/ml であった。

Table 3 Concentration of 6059-S in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (1 g, I.V.)

| Time   | Maternal serum |      | Umbilical serum |      | Amniotic fluid |      |
|--------|----------------|------|-----------------|------|----------------|------|
|        |                | Mean |                 | Mean |                | Mean |
| 20'    | 28.3           |      | 5.1             |      | —              | —    |
| 20'    | 48.3           | 38.4 | 9.0             | 7.0  |                |      |
| 30'    | 46.1           |      | 9.2             |      |                |      |
| 30'    | 84.4           |      | 13.1            |      | —              | —    |
| 30'    | 14.2           | 48.2 | 11.9            | 11.4 |                |      |
| 40'    | 12.1           |      | 22.4            |      | 4.0            |      |
| 42'    | 39.1           | 25.6 | 14.7            | 18.6 | 2.3            | 3.2  |
| 1° 03' | 21.5           |      | 9.8             |      | 0.7            |      |
| 1° 20' | 16.8           |      | 11.7            |      | 13.2           |      |
| 1° 20' | 22.0           | 20.1 | 38.4            | 20.0 | 0.9            | 4.9  |
| 1° 35' | 18.9           |      | 16.3            |      | 0.6            |      |
| 1° 47' | 29.5           |      | 16.0            |      |                |      |
| 1° 55' | 22.5           | 23.6 | 9.2             | 13.8 |                | 0.6  |
| 2° 00' | 11.8           |      | 9.1             |      |                |      |
| 2° 10' |                |      | 9.6             |      | 6.4            |      |
| 2° 15' | 13.3           |      | 8.3             |      | 2.0            |      |
| 2° 32' | 10.8           | 12.0 | 10.0            | 9.3  | 5.4            | 4.6  |
| 3° 30' | 6.4            |      | 8.2             |      | 2.1            |      |
| 3° 30' | 13.6           | 10.0 |                 | 8.2  | 3.2            | 2.7  |
| 4° 00' | 12.0           | 12.0 | 8.2             | 8.2  |                |      |
| 7° 30' | 0.6            | 0.6  | 2.3             | 2.3  | 10.3           | 10.3 |

Fig. 3 Concentration of 6059-S in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (1 g. I. V.)



2) 母体投与後の臍帯血中濃度

臍帯血への移行は良好で速やかである。Table 3, Fig. 3 に示すように、投与後 20 分で臍帯血中に平均 7.0 µg/ml の移行が認められ、以後 1 時間前後では 9.8 ~38.4 µg/ml, 2 時間前後では 8.3~10.0 µg/ml, 3 時間 30 分では 8.2 µg/ml, 4 時間では 8.2 µg/ml, 7 時間 30 分で 2.3 µg/ml の移行が認められた。その血中の消長は、母体血中濃度の推移よりはゆるやかなカーブを示した。

3) 母体投与後の羊水中移行

羊水中への移行は、臍帯血への移行よりややおくれる。20~30 分では認められないが、40 分前後で 2.3~4.0 µg/ml, 1 時間前後では 0.7~13.2 µg/ml, 2 時間前後では 2.0~6.4 µg/ml, 3 時間 30 分では 2.1~3.2 µg/ml, 7 時間 30 分では 10.3 µg/ml の移行濃度が羊水より検出された。

以上の臍帯血、羊水移行は一般に他のセファロスポリン剤とはほぼ同傾向であるが、本剤はその消長がややゆるやかなカーブを画いているように見られた。

3. 骨盤内臓器組織内濃度 (Table 4, 5, Fig. 4~7)

子宮、卵管、卵巣などの骨盤内臓器各部位への組織内移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術を行なう症例 18 例に術前 6059-S 1 g を静注し、一定時間後臓器を摘出し、同時に肘静脈より採血して血中濃度を測定比較した。採血・採取時間は左右子宮動脈結紮時とした。

摘出した臓器は必要部分を直ちに採取し、附着した血液を滅菌生理食塩液で洗い清拭した後 -20℃ に凍結保存、血液は直ちに血清分離後血清を同様に凍結保存した。

組織内濃度は Table 4, 5 に示す通りである。すなわち、Table 4 に示す成績は、投与後 45 分より 150 分に到る間に採取された血清および、子宮内膜、子宮筋層、子宮漿膜、子宮頸管、卵巣、卵管各部位の組織内濃

Table 4 Concentration of 6059-S in serum and genitalia (1 g. I.V.)

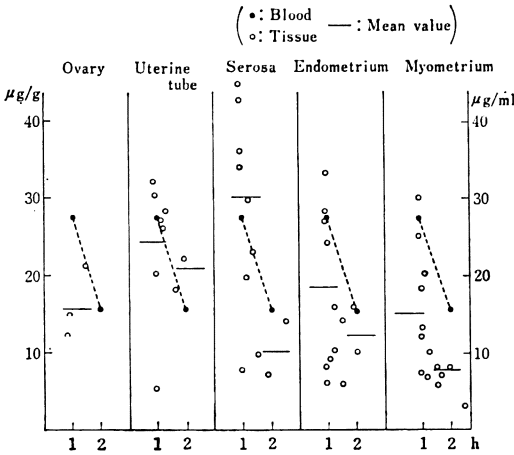
| Time<br>(min.) | Serum<br>(µg/ml) | Uterus      |            |        |        | Ovary | Uterine<br>tube |
|----------------|------------------|-------------|------------|--------|--------|-------|-----------------|
|                |                  | Endometrium | Myometrium | Serosa | Cervix |       |                 |
| 45             | 7.7              |             |            |        |        | 12.2  |                 |
| 50             | 25.4             | 27.0        | 25.1       | 45.1   | —      |       |                 |
| 50             | 43.6             | 28.6        | 30.8       | 43.3   |        |       | 32.0            |
| 50             | 37.1             |             |            |        |        | 14.8  |                 |
| 55             | 4.4              | 33.1        | 18.2       | 36.3   |        |       | 30.8            |
| 55             | 34.3             | 6.5         | 7.7        | 7.7    |        |       | 20.2            |
| 55             | 7.9              | 8.0         | 12.1       | 34.6   | —      | —     | 5.1             |
| 60             | 44.8             | 24.3        | 13.1       |        |        |       |                 |
| 67             | 17.8             | 9.7         | 20.1       | 19.8   |        |       | 27.6            |
| 70             | 39.1             | 10.6        | 7.2        | 29.4   |        |       | 26.2            |
| 75             | 21.7             | 16.1        | 10.3       | 23.1   |        |       | 28.7            |
| 75             | 23.3             |             | 6.6        |        |        |       |                 |
| 90             | 53.5             |             |            |        |        | 21.8  |                 |
| 90             | 23.3             | 6.5         | 9.0        |        | 24.9   |       |                 |
| 95             | 17.4             | 14.7        | 7.1        | 10.6   |        |       | 18.7            |
| 115            | 12.3             | 16.2        | 8.0        | 7.6    |        | —     | 22.6            |
| 120            |                  | 10.5        |            |        | 11.3   |       |                 |
| 150            | 19.3             | —           | 4.3        | 14.3   |        | —     | —               |

Table 5 Relationship between mean concentrations of 6059-S in serum and genitalia (1 g, I.V.)

| Time<br>(min.) | No. of<br>cases | Serum<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Uterus         |                |                 |                | Ovary          | Uterine<br>tube |
|----------------|-----------------|-------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                |                 |                               | Endometrium    | Myometrium     | Serosa          | Cervix         |                |                 |
| 50             | 4               | 28.5                          | 27.8<br>(97.5) | 28.0<br>(98.2) | 44.1<br>(155.1) | —              | 13.5<br>(47.3) | 32.0<br>(112.3) |
| 60             | 5               | 21.8                          | 16.3<br>(74.8) | 14.2<br>(65.1) | 24.6<br>(112.8) | —              | —              | 20.9<br>(95.9)  |
| 80             | 5               | 32.2                          | 11.1<br>(34.5) | 8.3<br>(25.8)  | 26.3<br>(81.7)  | 24.9<br>(77.3) | 21.8<br>(67.7) | 27.5<br>(85.4)  |
| 100            | 3               | 14.9                          | 13.8<br>(92.6) | 7.6<br>(51.0)  | 9.1<br>(61.1)   | 11.3<br>(75.8) | —              | 20.7<br>(138.9) |
| 150            | 1               | 19.3                          | —              | 4.3<br>(22.2)  | 14.3<br>(74.1)  | —              | —              | —               |

( ) : Serum ratio

Fig. 4 Blood and tissue levels of 6059-S on 1 g, I. V. (n=18)

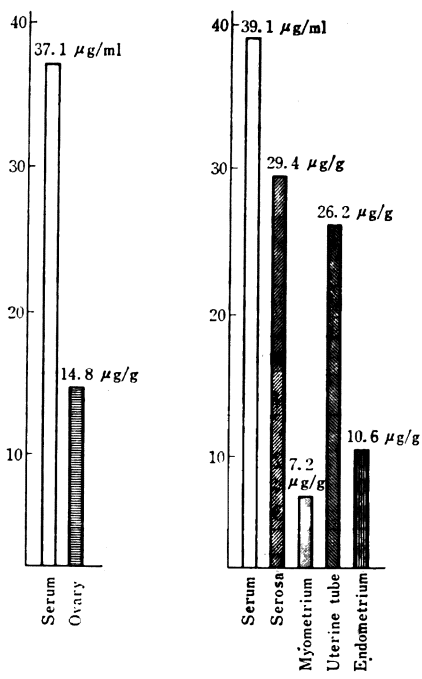


度であり、Table 5 に示す成績は、それを 50 分、60 分、80 分、100 分、150 分と群別してその平均値および組織内濃度の対血清比を表示したものである。また、その濃度および対血清比を図示したものが、Fig. 4～である。全般において組織内濃度は子宮漿膜においても高く、ついで卵管、子宮内膜であり、子宮筋層においてももっとも低い。また、血中濃度の推移と一致して減少するが組織内濃度の減衰は血中よりおくれる。各部位の濃度はおおそ主たる感染症原因菌の MIC を上回っていることが認められた。

4. 疾患別臨床効果 (Table 1, 6)

Table 1 に示すように、第 1 例の流産後 (妊娠 5 カ月) の子宮筋層内膜炎は高熱を發し子宮内容物より *E.*

Fig. 5 Concentration of 6059-S in serum and genitalia (1 g, I. V.)



*coli* が検出されたが、本剤 2 日間投与で速やかに解熱し、菌も消失し著効と判定された。第 2 例の妊娠 4 カ月工中絶術後の子宮筋層内膜炎は菌を検出できなかったが本剤 4 日間投与で症状が改善され有効であった (Fig. 8)。

子宮旁結合織炎の 2 例のうち 1 例からは *Enterobacter aerogenes* が検出され、2 例とも症状の改善、1

Fig. 6 Concentration of 6059-S in serum and genitalia (1 g, I. V.)

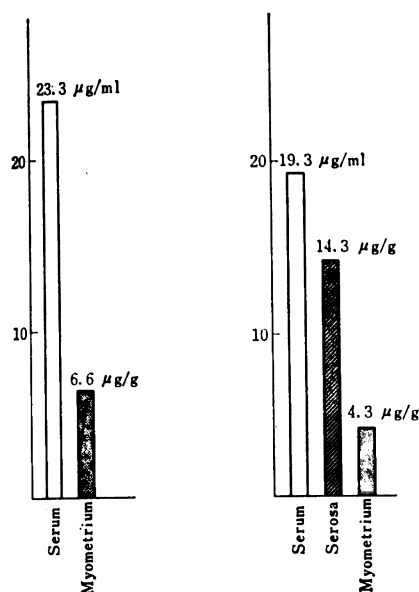


Fig. 7 Relationship between mean concentrations of 6059-S in serum and genitalia (1 g, I. V.) (serum ratio)

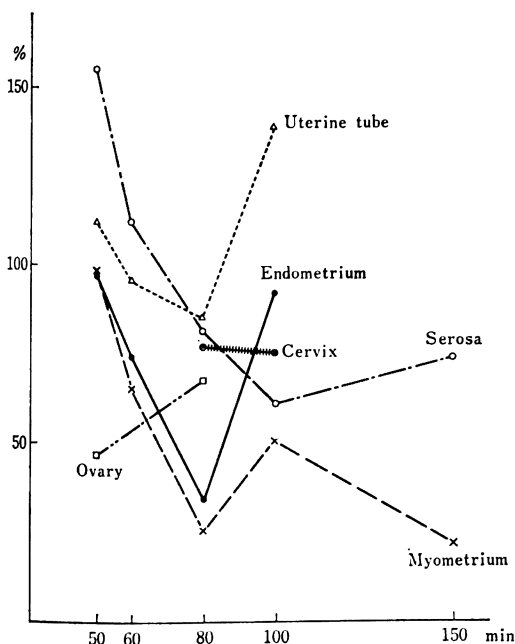
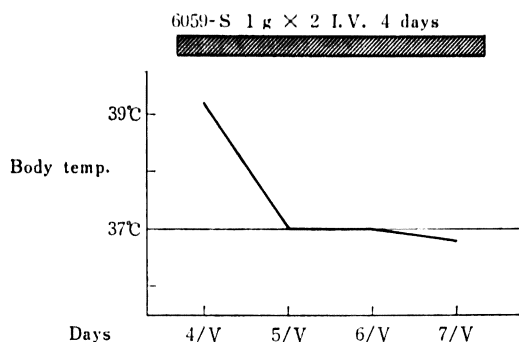


Fig. 8 Case No. 2: K. S. 19 y, 45 kg, Metroendometritis



|                       |        |   |   |       |
|-----------------------|--------|---|---|-------|
| Lower abdominal pain  | #      | + | - | -     |
| Oppressive pain       | #      | + | + | -     |
| WBC                   | 12,200 |   |   | 3,400 |
| RBC ( $\times 10^4$ ) | 450    |   |   | 439   |
| GOT                   | 19     |   |   | 20    |
| GPT                   | 12     |   |   | 15    |
| BUN                   | 2.9    |   |   | 5.9   |
| S-Cr.                 | 0.1    |   |   | 0.2   |

例は菌が消失し、有効と判定された。

第 5 例の卵管溜膿腫は手術により摘出したが腹腔内に排膿もあり、菌は検出できなかったが本剤 6 日間投与で解熱など症状の改善があり有効であった (Fig. 9)。外陰膿瘍および外陰潰瘍 (化膿) の 2 例の外陰感染症は本剤 4~11 日の投与で症状改善、1 例は菌が消失して有効であった。

また、2 例の産褥乳腺炎は菌を検出できなかったがいずれも本剤 4~5 日の治療で有効であった (Fig. 11)。

術創感染の 1 例は *S. aureus* が検出されたが、本剤 12 日間の投与で菌の消失、症状の改善が認められ有効であった。

腎盂腎炎の 1 例は流産と同時に高熱を發し、尿中より *E. coli* が検出され、本剤 6 g の投与で、速やかに解熱し、諸症状、検査所見も改善され著効と判定された (Fig. 12)。

すなわち、11 例中 2 例が著効、9 例が有効であり、100% の有効率であった。

##### 5. 起炎菌別臨床効果 (Table 1)

Table 1 に示す通り、11 症例より *E. coli* 2 株、*S. aureus* 2 株、*E. aerogenes* 1 株の 3 種 5 株が検出されたが、前述の通り、全例に臨床効果が認められた。

##### 6. 細菌学的効果 (Table 1)

治療前検出された菌は *E. coli* 2 株、*S. aureus* 2 株、*E. aerogenes* 1 株の 3 種 5 株であったが全例消失して

Fig. 9 Case No. 5: A. Y. 22 y, 51 kg, Pyosalpinx

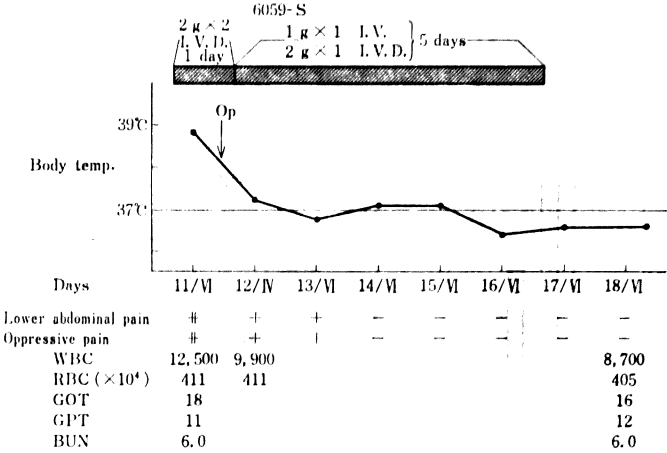


Fig. 10 Case No. 7: Y. S. 23 y, 38 kg, Ulcus vulvae

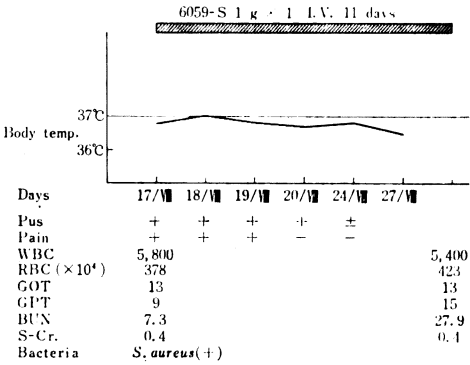


Fig. 11 Case No. 9: T. S. 30 y, 62 kg, Mastitis

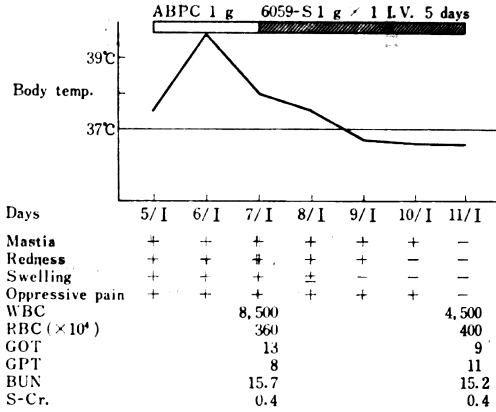


Fig. 12 Case No. 11: R. K. 21 y, 42 kg, Pyelonephritis

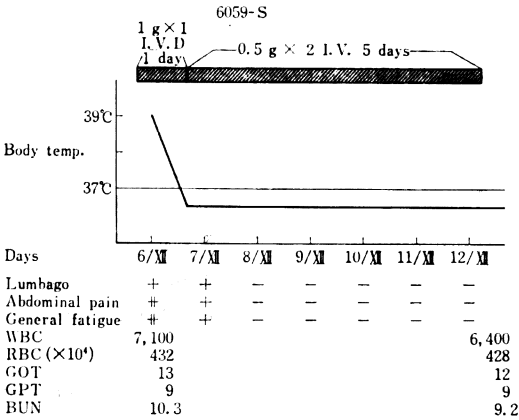


Table 6 Clinical efficacy of 6059-S classified by diagnosis

| <div>Clinical<br/>efficacy<br/>Diagnosis</div> | Excellent | Good | Poor | Total | Efficacy rate |
|------------------------------------------------|-----------|------|------|-------|---------------|
| Metroendometritis                              | 1         | 1    |      | 2     | 100 %         |
| Parametritis                                   |           | 2    |      | 2     |               |
| Pyosalpinx                                     |           | 1    |      | 1     |               |
| Vulva infection                                |           | 2    |      | 2     |               |
| Mastitis                                       |           | 2    |      | 2     |               |
| Wound infection                                |           | 1    |      | 1     |               |
| Pyelonephritis                                 | 1         |      |      | 1     |               |

Table 7 Laboratory findings before and after 6059-S administration

| No. | Case |        | RBC<br>( $\times 10^4$ ) | Hb<br>(g/dl) | WBC    | Plat.<br>( $\times 10^4$ ) | S-GOT<br>(U) | S-GPT<br>(U) | Al-P<br>(K.A.) | BUN<br>(mg/dl) | S-Cr.<br>(md/dl) |
|-----|------|--------|--------------------------|--------------|--------|----------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|------------------|
| 1   | N.S. | Before | 428                      | 11.6         | 10,800 | 8.6                        | 14.0         | 9.0          | 5.1            | 9.3            | 0.3              |
|     |      | After  | 412                      | 13.4         | 3,500  | 9.0                        | 19.0         | 13.0         | 7.3            | 5.8            | 0.2              |
| 2   | K.S. | Before | 450                      | 13.3         | 12,200 | 7.4                        | 19.0         | 12.0         | 3.4            | 2.9            | 0.1              |
|     |      | After  | 439                      | 12.4         | 3,400  | 4.4                        | 20.0         | 15.0         | 3.1            | 5.9            | 0.2              |
| 3   | H.S. | Before | 423                      | 13.4         | 8,600  | 8.8                        | 13.0         | 14.0         | 4.2            | 12.2           | 0.3              |
|     |      | After  | 403                      | 12.8         | 3,400  | 11.8                       | 12.0         | 12.0         | 4.9            | 13.2           | 0.3              |
| 4   | H.M. | Before | 418                      | 11.0         | 10,500 | 25.0                       | 26.0         | 30.0         | 10.1           | 13.0           | 0.4              |
|     |      | After  | 430                      | 11.3         | 10,700 | 22.4                       | 15.0         | 21.0         | 9.5            | 17.1           | 0.2              |
| 5   | A.Y. | Before | 411                      | 11.2         | 12,500 | —                          | 18.0         | 11.0         | 6.9            | 6.0            | —                |
|     |      | After  | 405                      | 10.8         | 8,700  | —                          | 16.0         | 12.0         | 6.0            | 6.0            | —                |
| 6   | H.I. | Before | 413                      | 13.0         | 7,000  | 9.0                        | 16.0         | 11.0         | 6.6            | 9.4            | 0.3              |
|     |      | After  | 437                      | 12.5         | 6,700  | 9.2                        | 12.0         | 8.0          | 5.8            | 9.3            | 0.1              |
| 7   | Y.S. | Before | 378                      | 11.8         | 5,800  | 6.2                        | 13.0         | 9.0          | 4.3            | 7.3            | 0.4              |
|     |      | After  | 423                      | 12.3         | 5,400  | 5.6                        | 13.0         | 15.0         | 8.5            | 27.9           | 0.4              |
| 8   | T.K. | Before | 372                      | 9.9          | 7,600  | 13.4                       | 13.0         | 10.0         | 9.1            | 11.3           | 0.4              |
|     |      | After  | 388                      | 10.0         | 5,500  | 22.8                       | 22.0         | 22.0         | 7.8            | 10.1           | 0.4              |
| 9   | T.S. | Before | 360                      | 11.2         | 8,500  | 7.6                        | 13.0         | 8.0          | 2.6            | 15.7           | 0.4              |
|     |      | After  | 400                      | 12.0         | 4,500  | 15.0                       | 9.0          | 11.0         | 2.5            | 15.2           | 0.4              |
| 10  | K.H. | Before | 432                      | 13.0         | 5,800  | 9.6                        | 13.0         | 11.0         | 5.3            | 14.8           | 0.3              |
|     |      | After  | 419                      | 12.0         | 4,250  | 2.4                        | 50.0         | 33.0         | 3.6            | 10.9           | 0.3              |
| 11  | R.K. | Before | 432                      | 12.7         | 7,100  | —                          | 13.0         | 9.0          | —              | 10.3           | 0.9              |
|     |      | After  | 428                      | 12.6         | 6,400  | —                          | 12.0         | 9.0          | —              | 9.2            | 0.9              |

おり、消失率 100% であった。

7. 副作用 (Table 7)

第 2 例の流産後子宮筋層内膜炎 1 例に初回注射後、悪心があり唾をはいたが、二回目以降は訴えがなく中止するには至らなかった。第 7 例の外陰性膿化、潰瘍の例

は 1 回 1g, 1 日 1 回静注 11 日間連用し、15 日目の検査で BUN が 7.3 mg/dl から 27.9 mg/dl に上昇しており、43 日目の検査で 10.8 mg/dl に低下しているのが認められた。本例は、本剤との関連が疑われるが詳細は不明である。



他の症例においては、いわゆるアレルギー反応様の副作用は認めず、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。臨床検査値の異常変化も前述の 1 例以外は認めなかった。

## 考 案

基礎的成績からみると、本剤はグラム陰性桿菌群に対して従来のセファロスポリン系薬剤より強い抗菌力を有するので、これらの菌による感染症に対し有用な抗生剤となることが期待される。この点については、昭和 54 年 12 月の第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会において基礎的、臨床的研究の成果が新薬シンポジウムにおいて報告検討され、その有用性が認められた<sup>1)</sup>。

今回、われわれはこのシンポジウムの一環として検討した産婦人科領域での研究成績をまとめ、ここに結果を得た。

近年のわれわれの経験では、産婦人科感染症起因菌はグラム陰性桿菌が 50~60% を占め、ついで嫌気性菌の増加が目立っている<sup>2-5)</sup>。この点はこの婦人科領域での経験も同傾向であるとの報告が多い<sup>6,7)</sup>。本剤の細菌学的特徴からみて、わが領域での有用性は相当期待できるものと思われる。この点について、シンポジウムでの報告をみると、臨床分離のグラム陰性桿菌群に対しては他剤よりも抗菌力の秀れていることが明らかにされており、嫌気性菌に対してもよい結果が報告されている<sup>1)</sup>。また、産婦人科臨床における起炎菌別臨床効果、細菌学的効果はいずれもそれと一致したよい成績を収めていることが報じられている<sup>1)</sup>。

本剤の吸収に関しては、シンポジウムでの報告では吸収は良好で、静注後速やかにピークレベルに達し、その血中動態が CEZ に似ていることが報じられている。また、尿中排泄率も高い。この他、胆汁中濃度の高いことも特徴的である。胎児、胎盤系への移行についてわれわれの得た成績では、臍帯血中に 2.3~38.4  $\mu\text{g/ml}$ 、羊水中に 0.6~10.3  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が認められた。これは他のセファロスポリン剤と較べ同傾向であり、移行率はやや良いとみられるが、この濃度は多くの感染症起因菌の MIC を上廻っている。また、骨盤内臓器への組織移行をみた成績では、これらの臓器組織へ相当高濃度の移行が認められ、これらの数値はいずれも主な感染症起因菌の MIC を上廻っている。いわゆる標的臓器の組織内濃度が高いことは薬剤の有効性を示す一つの重要な指標であり、本剤の効果はこの点からみても期待してよい

ものとみられる。

すなわち、本剤の抗菌スペクトル、抗菌力、吸収排泄、臓器移行動態などからみて、婦人科感染症、周産期感染症、尿路感染症に対する適応価値があるものと考える。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1 回 1~2 g、1 日 1~2 回静注の投与法で全経験例 11 例に効果を認めることができた。とくに、婦人科の特徴のある骨盤内感染症により結果を収めたが、シンポジウムにおける集計成績と一致した成績で、基礎的成績を反映しているものといえよう。

副作用については、一般に少ないという報告が多い。われわれの経験では悪心の 1 例と BUN 上昇の 1 例であった。シンポジウムにおける集計では 3.0% の発現率であると報じられている。本剤は静注、筋注いずれの経路でも投与されるので、他のセファロスポリン剤同様の注意が必要と思われる。長期にわたる使用では、当然、慎重な観察が必要である。

以上の成績を総括すると、6059-S は産婦人科領域の感染症に対して臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用が少ないことを認めた。

## 文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム 6059-S。昭和 54 年 12 月
- 2) 張 南薫, 上原一浩, 杉崎寛三, 瀬尾文洋, 宮上順志, 斎藤 裕, 中山徹也, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefoxitin に関する臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-1): 469~475, 1978
- 3) 張 南薫, 石田珠明, 斎藤 裕, 中山徹也, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefsulodin に関する研究。Chemotherapy 27 (S-2): 427~432, 1979
- 4) 張 南薫, 石田珠明, 瀬尾文洋, 鈴木秀宣, 満川元一, 中山徹也, 国井勝昭, 福永完吾: 産婦人科領域における Cefotiam に関する研究。Chemotherapy 27 (S-3): 649~654, 1979
- 5) 張 南薫, 上原一浩, 杉崎寛三, 鈴木秀宣, 竹之内民雄, 木村秀一, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefmetazole (CS-1170) の臨床的研究。Chemotherapy 27 (6), 900~906, 1979
- 6) 古谷 博, 松田静治: 産婦人科感染症の診断: 産婦人科感染症のすべて。産婦人科シリーズ 24, 南江堂, 1979
- 7) 出口浩一: 腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性。Jpn. J. Antibiot. 31: 183~190, 1978

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimada General Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was studied in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

MIC values of 6059-S against 27 clinically isolated strains of 8 species of gram negative bacilli were distributed at the peak value of 0.39  $\mu\text{g/ml}$ .

Distribution of 6059-S into umbilical cord blood and amniotic fluid was examined in 21 cases following the intravenous administration of 1.0 g. The distribution into umbilical cord blood was relatively good showing 7.0  $\mu\text{g/ml}$  at 20 minutes and the peak level of 38.4  $\mu\text{g/ml}$  at about one hour after the administration. Amniotic fluid levels were 2.3 to 4.0  $\mu\text{g/ml}$  at around 40 minutes and the peak level was 10.3  $\mu\text{g/ml}$  at 7.5 hours after the administration.

After the intravenous administration of 1.0 g to 18 cases, distribution of 6059-S to intrapelvic organs such as uterus, uterine tube and ovary was investigated. The concentration in the tissues ranged from 4.3 to 45.1  $\mu\text{g/g}$ .

6059-S was intravenously given to 11 patients at daily dosages of 1 to 2 g once or twice a day and satisfactory clinical response was observed in all patients. Breakdown for the 11 patients is 2 for endomyometritis, 2 for parametritis, 1 for pyosalpinx, 2 for vulvar infections, 2 for mastitis, 1 for post-operative infection and 1 for pyelonephritis. As for side effect, each one case of nausea and elevation of BUN was observed.

From the above results, 6059-S was considered to be an useful antibiotic for infections in the field of obstetrics and gynecology.