

6059-S の基礎と臨床 —子宮・付属器組織濃度と臨床成績—

中村英世・林 茂・関 賢一
福田俊子・青山真一・倉沢滋明
川崎市立川崎病院産婦人科

Oxacephem 系抗生物質 6059-S の基礎的臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

基礎的検討では単純子宮全摘術予定の 4 例に本剤 1 g を静注し、1 時間後の静脈血、子宮動脈血濃度と子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵管、卵巣の各組織移行濃度を測定した。4 例平均でみると、静脈血の 54.7 $\mu\text{g/ml}$ より子宮動脈血の 62.1 $\mu\text{g/ml}$ の方がやや高値を示した。また、各組織の移行を比べると、子宮内膜が最も高く 33.3 $\mu\text{g/g}$ の高値を示し、卵巣が最も低く 16.9 $\mu\text{g/g}$ を示した。また、静脈血を 100 とした場合のその他子宮静脈血および各組織への移行の比率は子宮動脈血は 112.7 を示し、子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵管、卵巣の比はそれぞれ 45.5, 32.7, 60.0, 41.8, 30.9 であった。

臨床的検討では婦人科性器感染症を中心に本剤を 10 例に使用し、80% の有効率を得た。対象疾患の内訳は尿路感染症 3 例、骨盤内感染症 4 例、腹膜炎 1 例、子宮内感染症 1 例、創部・陰断端膿瘍 1 例であった。また、菌を検出できたのは 7 例で *E. coli* 3 株、*S. aureus* 2 株、*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. faecalis* の各 1 株と嫌気性菌の *B. fragilis* と *B. distasonis* の 2 株の合計 10 株で、症例的には 6 例消失、1 例不変であり、菌種的には *K. pneumoniae* 以外は嫌気性菌を含めすべて消失した。

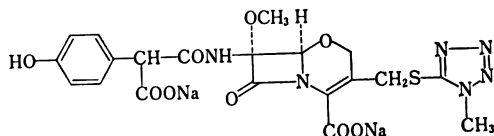
副作用は 1 例も経験せず、投与前後の末梢血、肝機能、腎機能にも著明な変化はなかった。

序 文

各種感染症に対する抗生物質療法も新世代に入ったようである。新しい耐性菌の出現や第 3 世代の Cephalosporin 剤の開発により、抗生剤療法を考えるにあたって従来通りの選択では、時に不十分な結果をもたらすものと考えられる。

今回、塩野義製薬株式会社に開発された Oxacephem 系抗生物質 6059-S は Fig. 1 のように Cephalosporin 骨格の S 原子が O 原子に置換されており、しかも 7 位に $-\text{OCH}_3$ 基も有する

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



という全く新しい構造式の注射用抗生物質である。その抗菌力もグラム陽性球菌には既発売の Cephalosporin 剤よりも劣るものの、グラム陰性桿菌に対しては 10 倍以上の抗菌力を持っており、スペクトラムの方も *P. aeruginosa* または嫌気性菌まで拡大されており^{1,2)} 臨床面への応用を期待された。

また、従来からの抗生物質の選択基準は *in vitro* の MIC のみが重要視され、その投与方法、投与間隔の決定にしても、その抗生物質の血清中濃度を参考にして決められているのが現状

である。各臓器、組織内の抗生物質濃度は血清中濃度を反映しているとは限らないために、臓器・組織内濃度を測定することにより、炎症に対する抗生物質の適確な選択が可能になるものと考えられる。

今回、我々は 4 例で本剤 1 g 静注 1 時間後に子宮及び付属器内濃度を測定し、その移行率と血清中濃度との比較をした。また、本剤を臨床 10 例に使用し、いささかの知見を得たので報告する。

1. 組織内濃度

(方法)

子宮筋腫の診断名にて単純子宮全摘術を予定している 4 症例に 6059-S 1 g (20% ブドウ糖液 20 ml に溶解) を静注し、執刀後、両子宮動脈結紮までの時間を組織採取時間とした。この組織採取時間が 1 時間となるように本剤静注時間を調整した。

両子宮動脈結紮と同時に肘静脈及び子宮動脈より採血し、また組織の採取部位は子宮頸部、子宮内膜、子宮体部筋層、卵管膨大部、卵巣の 5 カ所とした。採取血液はすぐに遠沈して血清を分離、採取組織は付着血液を除く後、直ちに血清と共に freezing した。

濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とする agar well 法によって測定し、血清中濃度の測定には Moni-Trol I

Table 1 Concentration in serum and genitalia after 1 hour in 6059-S 1 g IV administration

Tissue	No.	1	2	3	4	Average ± S.D.
Venous serum (μg/ml)		71.9	50.9	47.3	48.8	54.7±11.6
Arterial serum (μg/ml)		51.7	92.2	64.4	40.0	62.1±22.4
Cervix (μg/g)		19.4	21.5	52.7	7.08	25.2±19.4
Myometrium (μg/g)		12.9	17.2	28.4	8.26	16.7± 8.6
Endometrium (μg/g)		37.0	40.5	22.3		33.3± 9.7
Fallopian tube (μg/g)		39.0	22.7	13.6	18.1	23.4±11.0
Ovarium (μg/g)		24.3	19.9	12.3	11.2	16.9± 6.3

Fig. 2 Concentration in serum and genitalia after 1 hour in 6059-S 1 g IV administration

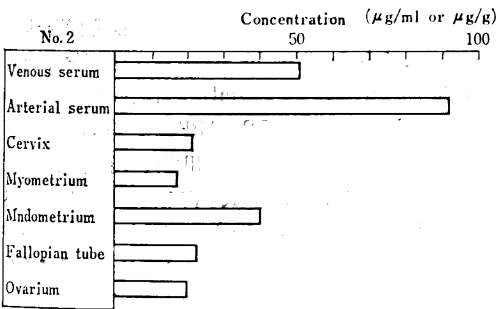
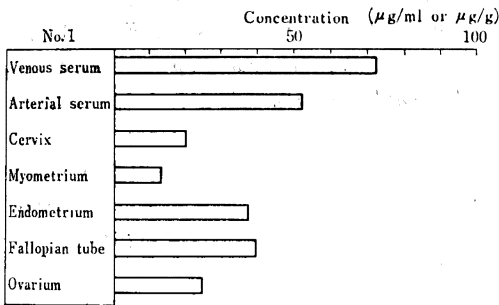


Fig. 3 Concentration in serum and genitalia after 1 hour in 6059-S 1 g IV administration

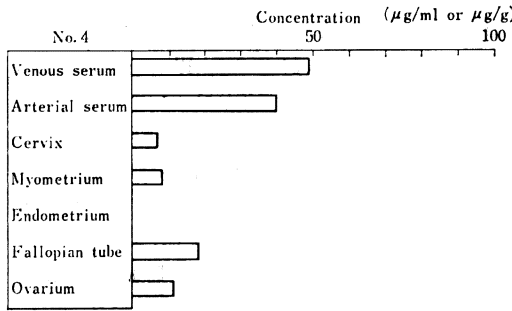
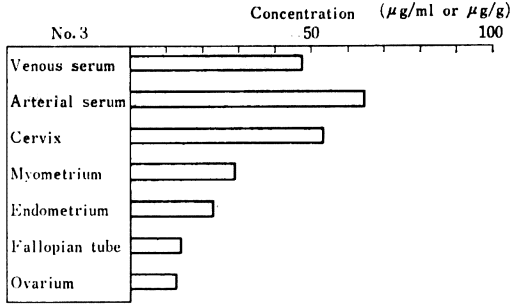
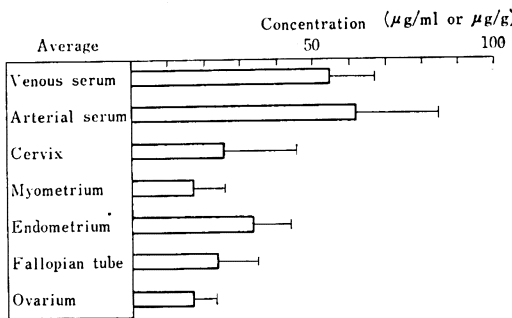


Fig. 4 Concentration in serum and genitalia after 1 hour in 6059-S 1 g IV administration



I に対する標準曲線を用い、組織濃度測定には組織重量の4倍量の M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を加えてウルトラタラックスを用いて冷却しながらホモジナイズし5分間遠沈し、その上清液を試料とし M/20 phosphate buffer (pH 7.0) の標準曲線を用いて測定した。なお、症例4は高齢のため、子宮内膜の採取が不可能であった。

(成績)

各症例の濃度実測値を Table 1, Fig. 2, Fig. 3 に示した。また、4症例の平均値を Fig. 4 に示した。各症例において、血清中濃度を100とした時の子宮動脈血及び各組織の濃度比を Table 2 に示した。

Table 2 Comparison of 6059-S concentration in serum and genitalia after 1 g IV administration (%)

No.	Tissue	Venous serum	Arterial serum	Cervix	Myometrium	Endometrium	Fallopian tube	Ovary
1		100	71.9	27.0	17.9	51.5	54.2	33.8
2		100	181.1	42.2	33.8	79.6	44.6	39.1
3		100	136.2	111.4	60.0	47.1	28.8	26.0
4		100	82.0	14.5	16.9		37.1	23.0
Average		100	112.7	45.5	32.7	60.0	41.8	30.9

本剤 1 g 静注 1 時間後の血清中濃度は 4 例平均で 54.7 $\mu\text{g/ml}$ (47.3~71.9 $\mu\text{g/ml}$) となり、子宮動脈血のそれは、62.1 $\mu\text{g/ml}$ (40.0~92.2 $\mu\text{g/ml}$) となり、子宮動脈血の方がやや高値を示した。

濃度比でみると、Table 2 にあるように各組織においては、内膜が最も高く (60.0%)、卵巣が最も低く (30.9%) になった。子宮頸部と卵管はほぼ同レベル (45.5%, 41.8%) であった。症例 4 は卵管の 37.1% を除いては、他 3 例よりもその濃度比において低値を示した。

2. 臨床

(方法)

対象は川崎市立川崎病院産婦人科病棟に入院中の患者 10 名で、本研究は昭和 54 年 3 月 13 日から昭和 55 年 1 月 30 日の間に実施した。年齢は 24 才~52 才にわたっている。基礎疾患として婦人科悪性腫瘍を有するものは症例 8 で、これは子宮肉腫術後再発に腹膜炎を合併したものである。また、尿道カテーテル等の処置を施行しているものはなかった。

対象疾患は、尿路感染症 3 例 (急性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例)、子宮内感染症 1 例、骨盤内感染症 4 例、汎腹膜炎 1 例、創部感染症 1 例の計 10 例である (Table 3)。

投与方法は静注 6 例、点滴静注 1 例、静注と点滴静注の併用 3 例で、投与期間は 5 日~14 日間、総投与量は 10 g~63 g となった。

(成績)

臨床効果判定基準は以下のように定めた。

著効：主要症状の大部分が投与 3 日以内にほぼ改善したもの

有効：主要症状の大部分が 3 日以内に改善の傾向を示したもの

無効：3 日以内に改善の傾向を示さなかったもの

上記の判定基準にあてはめると、10 例の臨床効

果は著効 4 例、有効 4 例、無効 2 例となり、有効率は 80% であった。

細菌学的効果についてみると、菌を検出できたのは 7 例、10 株であった。10 株の内訳は *E. coli* 3 株、*S. aureus* 2 株で *S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*、*S. faecalis*、*B. fragilis*、*B. distasonis* が各 1 株であった。本剤使用後に菌の消失をみたものは 7 例中 6 例の 9 株で菌の消失率は 90% となった。症例 2 の *K. pneumoniae* は菌数も不変で、この症例の臨床効果も無効であった。菌の消失をみた 6 例の臨床効果は著効 4 例、有効 2 例であった。

10 例の内、臨床効果を示さなかった症例は症例 2 と症例 8 である。症例 2 は子宮筋腫にて腹式子宮全摘術を行なった患者で、術後 10 日目に膀胱炎を併発、尿中より *K. pneumoniae* ($>10^4/\text{ml}$) を証明した。感受性テストでは CEZ、CEX、CER、ABPC にすべて陰性であった。本剤 2 g/日、5 日間の使用で菌は不変であった。

症例 8 は子宮肉腫にて腹式子宮全摘術を行ない、外来にて follow up していた患者であるが、7 カ月後に小骨盤腔を占める腫瘤を生じ、これに腹膜炎を合併したものである。腹水から菌の検出は不可能であった。3 g/日、5 日間使用したが、39 $^{\circ}\text{C}$ に達する発熱は不変で、腹痛、腰痛が軽快せず、無効と判定した。

副作用は 1 例も経験されなかった。本剤投与前後に可能な限り、末梢血、肝機能、腎機能検査を施行した。この結果を表にしたのが Table 4 である。症例 8 の S-GPT が 36→50 に上昇した他は、著明な変動はみられなかった。

考 察

新しく開発された Oxacephem 系の注射用抗生物質 6059-S は *in vitro* における抗菌力については以下に示すような特長を有しているという。1. グラム陽性菌に対する抗菌力はいくらか弱い、陰性菌に対しては強い抗

Table 3 Clinical evaluation of 6059-S

No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms		Sensitivity or MIC 10 ⁸ cells/ml 10 ⁶ cells/ml	Dosage of 6059-S				Effect		Side effect
			Before	After		Daily dose (g x times)	Route	Duration	Total dose(g)	Clinical	Bacteriological	
1	42	Cystitis (Post-op.)	<i>E. coli</i>	>10 ⁴	CEZ +++ CEX +++ CER +++ ABPC +++	1 x 2	IV	5	10	Excellent	Eradicated	-
			(-)									
2	52	Cystitis (Post-op.)	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁴	CEZ - CEX - CER - ABPC -	1 x 2	IV	5	10	Poor	Unchanged	-
			<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁴								
3	28	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	>10 ⁴		1 x 3 1 x 2	IV	7	19	Excellent	Eradicated	-
			(-)									
4	27	Endometritis	<i>S. aureus</i>	>10 ⁴	Unknown 0.78 1.56	1 x 3	IV	5	15	Excellent	Eradicated	-
			<i>B. fragilis</i> <i>B. distasonis</i> (-)									
5	30	Adnexitis	(-)			2 x 2 1 x 3	IVD IV	5 4	32	Good	N.E.	-
			(-)									
6	47	Pelvic peritonitis	<i>S. pneumoniae</i>	>10 ⁴	1.56 1.56	2 x 2 1 x 2	IVD IV	4 8	32	Good	Eradicated	-
			(-)									
7	37	Pelvic peritonitis	(-)			2 x 3	IVD	7	42	Good	N.E.	-
			(-)									
8	45	Pelvic peritonitis (Uterine cancer)	(-)			1 x 3	IV	5	15	Poor	N.E.	-
			(-)									
9	24	Panperitonitis (Adnexitis Paralytic ileus)	<i>E. coli</i>	10 ⁵		1 x 3 2 x 2 2 x 3 2 x 4	IV IVD IVD IVD	14	63	Good	Eradicated	-
			(-)									
10	50	Abscess of wound Abscess of vagina	<i>S. aureus</i>	>10 ⁴		1 x 2	IV	7	14	Excellent	Eradicated	-
			<i>S. faecalis</i> (-)									

N.E. : Not evaluated

Table 4 Laboratory findings before and after 6059-S therapy

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		Thrombocyte (10^4)		S-GOT (U/ml)		S-GPT (U/ml)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	a*	b**	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	349	393	10,900	6,300	10.1	12.3	31.1	38.5	17.3	26.9	16	20	13	33	7.7	11.9	0.7	0.8
2	343	340	5,800	3,700	10.8	10.8	31.7	31.5	37.0	29.6	26	24	27	24	9.9	12.1	0.8	0.8
3	441	444	9,900	3,200	13.8	13.3	40.5	39.6	19.0	21.7	5	15	12	16		8.9		0.8
4	444	466	10,500	5,200	12.1	12.6	40.5	41.4	15.3	20.0	13	13	5	7	10.8	9.6	0.7	0.7
5	317	308	22,200	7,100	9.9	9.9	33.1	27.8	29.1	30.5	20	21	28	30	10.1	7.2	0.8	0.8
6	339	369	14,100	8,100	10.8	11.6	32.6	37.0	40.3	37.0	11	20	1	15	14.6	13.3	0.9	0.9
7											12		5		18.7		0.9	
8	278	240	3,900	4,500	9.3	7.8	26.3	24.0	29.2	35.5	61	49	36	50	13.4	11.8	1.1	0.9
9	400	397	18,200	4,700	12.5	12.2	40.8	35.3	33.7	34.7	17	9	4	8	11.6	9.7	1.0	0.8
10	406	396	5,100	6,800	13.2	12.1	39.0	37.2	17.0	18.2	42	38	43	36	13.2	13.1	0.9	0.8

* a : After ** b : Before

菌力を有している。特に, indole positive *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に優れた抗菌力を有し, *P. aeruginosa* あるいは嫌気性菌にも抗菌活性を示すという。2.6059-S は CEZ とほぼ同様の血中濃度推移, 尿中排泄率を示す。尿中には投与後 8 時間までに約 90%, 24 時間で 95~100% が排泄される⁹⁾。

今回, 上記のような特長を有するという 6059-S の基礎的検討として子宮及び付属器内移行濃度を測定した。症例数が 4 例と少ないため断定的なことは言えないが, いくつかの傾向は指摘できると考えられた。まず, 静注 1 時間後の静脈血と子宮動脈血の濃度を比べると, 子宮動脈血の方が高値を示した。このことは本剤の子宮への移行が優れていることを示し, 子宮内感染症に対して十分に効果が期待できるものと考えられる。4 例平均のデータからみると, 子宮内膜の濃度が最も高く, 卵巣が最も低値であり, 子宮筋層への移行が少なかった。このことは, 各組織内の血流量を反映していると考えられる。

症例 4 は他の 3 例に比べて, 子宮頸部, 子宮筋層の濃度比が極端に低く, 卵巣内濃度も低値を示した。このことは, 高齢 (68 才) による血流量の低下が原因と考えられる。

次に, 臨床的には 10 例に本剤を使用し, 80% の有効率を得た。この有効率自体は, 他 Cephalosporin 剤の臨床治験有効率とそれ程の差はないようであるが, 腹膜炎等の重症例を含んでの有効率のため, 本剤の子宮及び付属器炎への有効性は確かであろう。また, 症例 1 にお

いて, *B. fragilis* と *B. distasonis* の嫌気性菌が確認され, いずれも本剤 1 g×3 にて消失しており, 症例は少ないが, この方面への応用も期待できそうである。しかし, 本剤の *K. pneumoniae* に対する MIC は 0.2 µg/ml と強い抗菌活性を有するとされているが, 症例 2 では除菌できなかった。この原因を宿主側に求めてよいかどうか不明である。症例 8 では菌も検出できず, また患者の全身状態も不良であり, 本剤の臨床効果を論ずるにはやや不適当な症例であったかもしれない。

以上, 臨床 10 例に本剤を 1 日 2 g~8 g 使用したが副作用例は 1 例もなく, 臨床検査値への影響も何も認められず, 本剤は安全性が高く婦人科領域の感染症の使用に大いに期待される。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 341~345, 1979
- 2) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 3) 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, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDY OF 6059-S, DRUG CONCENTRATIONS IN UTERUS AND ADNEXA TISSUES AND CLINICAL RESULTS

HIDEYO NAKAMURA, SHIGERU HAYASHI, KENICHI SEKI, TOSHIKO FUKUDA,
SHINICHI AOYAMA and SHIGEAKI KURASAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was evaluated pharmacologically and clinically to obtain the following results.

In pharmacological studies, 1 g of 6059-S was injected intravenously to 4 cases prior to simple hysterectomy, and the concentrations of 6059-S after one hour of injection were determined in venous blood, arterial blood of uterus, uterine cervix, myometrium, endometrium, oviduct and ovary.

The average blood concentrations of 4 cases were 54.7 $\mu\text{g/ml}$ in venous blood and 62.1 $\mu\text{g/ml}$ in arterial blood of uterus, respectively. The average tissue concentrations were highest in endometrium with 33.3 $\mu\text{g/g}$ and lowest in ovary with 16.9 $\mu\text{g/g}$. Ratios of the concentrations in arterial blood of uterus and other tissues to that in venous blood calculated as 100 were 112.7 in arterial blood of uterus, 45.5 in uterine cervix, 32.7 in myometrium, 60.0 in endometrium, 41.8 in oviduct and 30.9 in ovary, respectively.

In clinical studies, 6059-S was administered to 10 cases of urinary tract infection and women's genital infection, and the overall clinical efficacy rate was 80%. The patients were 3 with urinary tract infection, 4 with intrapelvic infection, 1 with peritonitis, 1 with intrauterine infection and 1 with abscess of the end of operated vagina.

Bacteriologically, 3 strains of *E. coli*, 2 of *S. aureus* and each one of *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *B. fragilis* and *B. distasonis* was isolated from 7 cases, and 9 of these 10 strains were eradicated after the administration of 6059-S. *K. pneumoniae* remained unchanged.

No side effect nor significant adverse reaction on terminal blood and hepatic and renal function was observed.