

産婦人科領域における 6059-S の使用経験

神吉秀一・渡辺克一・藤本 昭・杉本 修

大阪医科大学産婦人科教室

(主任：杉本 修教授)

土居 荘之介

高槻赤十字病院産婦人科

辻井 清重

北摂病院産婦人科

新しい注射用 Oxacephem 系抗生剤 6059-S を産婦人科領域の性器感染症 13 例および急性腎盂腎炎 1 例に使用し、本剤の臨床効果と副作用について検討し以下の成績を得た。

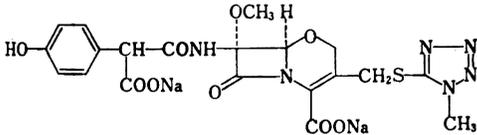
本剤の投与方法は、1 回 0.5~2 g, 1 日 2~3 回点滴静注と one shot 静注にて投与した。本剤の臨床効果は、骨盤腹膜炎 6 例では、著効 2 例、有効 4 例、子宮付属器炎 4 例では全例有効、子宮内膜炎 2 例では、著効 1 例、有効 1 例、バルトリン腺膿瘍の 1 例は有効、また、急性腎盂腎炎 1 例は著効であった。全症例に対する 6059-S の有効率は 100% で、満足すべき成績を得た。

副作用については、自覚的な副作用はなく、また、血液検査、肝機能検査および腎機能検査などでは、本剤によると思われる異常値は、特に認められなかった。

序 文

6059-S は 1976 年に塩野義製薬研究所で新しく開発された Oxacephem 系の注射用抗生剤である。本剤の化学構造式は、Fig. 1 に示すように Cephalosporin 核の硫黄原子 (S) が酸素

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



原子 (O) に置換され、また 7 位の位置にメトオキシ基 (OCH₃) が結合し、Cephamycin 様構造も有している¹⁾。

本剤の抗菌力は、グラム陽性菌に対しては従来の Cephalosporin 系より弱い、グラム陰性菌に対しては極めて強く、特にインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* および *B. fragilis* などに有効である^{2,3)}。また、本剤は各種細菌の産生する β -lactamase に対し極めて安定であると言われている⁴⁾。

本剤は、注射により高い血中濃度が得られ、血中半減期は CEZ と同程度に長く、体内で代謝されることなく、大部分は腎から排泄される⁵⁾。

今回、著者らは、塩野義製薬株式会社から本剤の供与を受け、産婦人科領域感染症を対象とし、その臨床効果および副作用について検討したので、その成績を報告する。

対象と投与方法

対象は、昭和 54 年 3 月から昭和 55 年 3 月まで大

阪医科大学および関連施設 2 機関の産婦人科に入院した患者のうち、骨盤腹膜炎 6 例、子宮付属器炎 4 例、子宮内膜炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、急性腎盂腎炎 1 例の計 14 例である。年齢は 22~65 才である。

投与方法は、1 回 0.5~2 g, 1 日 2~3 回点滴静注または one shot 静注にて 4~15 日間投与した。

効果判定基準

臨床効果の判定は、自覚症状の改善度により下記の基準で判定した。

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 日経過後でも改善されない場合。

手術、切開などの外科的療法を併用して有効であったものは、著効とせず全て有効とした。

臨床成績

入院患者の性器感染症 13 例、尿路感染症 1 例の計 14 例に本剤を投与し、その臨床成績は Table 1, 2, 3 に示すとおりである。

各感染症の臨床効果は、骨盤腹膜炎 6 例のうち、著効 2 例、有効 4 例、子宮付属器炎 4 例は、全例とも有効、子宮内膜炎 2 例は、著効 1 例、有効 1 例、バ

Table 1 Clinical results of 6059-S

Case No.	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Before After	Administration of 6059-S			Clinical effect	Side effect	
							Daily dose (g X times)	Route	Duration (days)			Total dose (g)
1	49	49	Pelvioperitonitis	None	<i>E. coli</i> Not tested		1.0 X 2 1.0 X 3	I.V.	6 9	39	Good	None
2	65	53	Pelvioperitonitis	Diabetes mellitus	Unknown		1.0 X 3	D.I.	14	40	Good	None
3	22	66	Pelvioperitonitis	Post-ophorectomy	Unknown		1.0 X 2	D.I.	7	14	Excellent	None
4	32	51	Pelvioperitonitis	None	Unknown		1.0 X 2	D.I.	9	18	Good	None
5	33	43	Pelvioperitonitis (Pregnancy 7 weeks)	None	Negative Negative		1.0 X 2	D.I.	11	22	Good	None
6	48	44	Pelvioperitonitis	None	Negative Unknown		1.0 X 2	I.V. D.I.	6	12	Excellent	None
7	28	48	Adnexitis	None	Unknown		1.0 X 2	D.I.	6	12	Good	None
8	42	47	Adnexitis	None	Unknown		1.0 X 2	D.I.	5	10	Good	None
9	35	37	Adnexitis	None	α - <i>Streptococcus</i> <i>S. faecalis</i>		1.0 X 2	I.V. D.I.	14	28	Good	None
10	24	54	Endometritis (After D & C)	None	Unknown		1.0 X 2	D.I.	4	8	Excellent	None
11	26	54	Endometritis (Intrauterine fatal death)	Post-cesarean section	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> Unknown		1.0 X 2	D.I.	6	12	Good	None
12	29	41	Bartholin abscess	None	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> Unknown		1.0 X 2	I.V.	12	24	Good	None
13	24		Acute pyelonephritis (Pregnancy 26 weeks)	None	GNB > 10 ⁵ Negative		0.5 X 3	I.V.	3	4.5	Excellent	None
14	37	54	Adnexitis	None	Unknown		2.0 X 2 1.0 X 2	D.I.	6 4	30	Good	None

Table 2 Laboratory finding of 6059-S

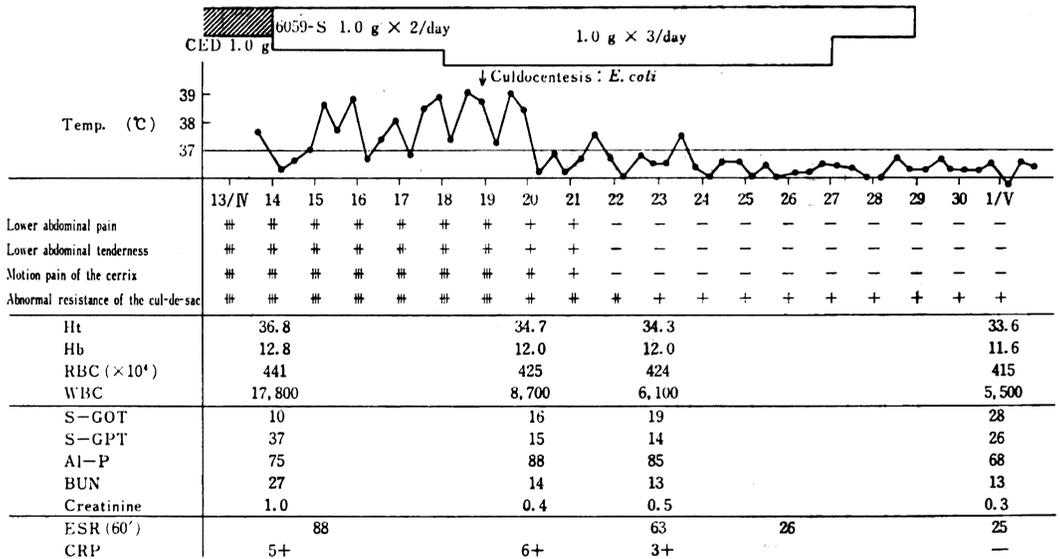
Case No.	Hematology						Liver function						Renal function					
	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		GOT (U)		GPT (U)		A-I-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	441	415	12.8	11.6	36.8	33.6	17,800	5,500	10	28	37	26	75	68	27	13	1.0	0.3
2	466	381	13.2	10.3	37.1	30.5	20,700	6,300	15	25	18	17	11.5	70	76	14	3.9	0.5
3	378	374	8.2	7.9	27.0	27.0	9,700	5,800	16		7		3.2*		10.8		0.8	
4	449	454	12.6	12.4	36.6	36.4	8,100	6,800	17	19	18	12	44	44	14	11	0.7	0.7
5	476	444	14.9	13.0	42.0	38.0	7,900	3,700	20	20		12			10.1			0.6
6	415	365	12.2	10.5	35.5	31.0	13,200	5,200	17	17	14	14			13.1			
7	391	411	11.6	11.9	33.0	34.0	9,500	4,600	23	23	13		4.4*		12.4		0.95	
8	422	350	13.0	10.3	37.9	31.4	19,000	7,300	23	12	23	10	10.3*	9.5*	11.7	12.0	0.9	0.7
9	392	397	12.8	13.0	37.9	38.6	6,600	6,100	19	29	9	19	49	52	12.0	14.0	0.8	0.8
10	468	458	13.9	13.2	39.7	38.2	10,300	5,600	39	20	28	11	42	39	21	7		
11	380	368	10.0	9.7	30.1	28.8	5,900	7,300	21	16	27	18	91	77	14	11		
12	429	429	13.6	13.4	40.0	39.3	9,600	7,200	16	27	16	28	45	51	14	12	0.6	0.5
13	343	314	10.4	9.5	31.9	28.7	17,000	8,700	15	14	11	6	5.8*					
14	475	447	13.9	12.1	42.0	38.3	6,400	4,700	20	21	12	13	43	39	12	9	1.0	0.8

B : Before A : After * : K-A

Table 3 Clinical effects of 6059-S

Infections	No. of cases	Clinical effects			Clinical efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Pelvioperitonitis	6	2	4		100.0
Adnexitis	4		4		100.0
Endometritis	2	1	1		100.0
Bartholin abscess	1		1		
Acute pyelonephritis	1	1			
Total	14	4	10	0	100.0

Fig. 2 Case 1: F. I. 49 y. o. 49 kg, Pelvioperitonitis



ルトリン腺膿瘍 1 例は有効であった。すなわち性器感染症 13 例のうち、著効 3 例、有効 10 例で全て有効以上の優れた効果を得た。

急性腎盂腎炎 1 例は、本剤 0.5 g を 1 日 3 回 one shot 静注にて 3 日後には、自覚症状の著明な改善がみられ、かつ尿中細菌も消失し著効であった。

全体として本剤の臨床効果は、全て有効以上の満足すべき成績を得た (Table 3)。ここに良好な経過をとった 1 例を例示する。

症例 1 F. I. 49 才, 49 kg, 骨盤膜炎 (Fig. 2)

性器出血, 下腹部痛を主訴として来院し、骨盤腔内に圧痛が著明で骨盤膜炎の診断のもとに、セフラジン 1

g を 3 日間内服で投与したが、下腹部痛、圧痛が増強したので本剤を投与すべく入院させた症例である。

入院後本剤を 1 回 1 g, 1 日 2 回 one shot 静注で 4 日間投与したが、発熱、下腹部痛、下腹部圧痛子宮腔部挙上痛、ダグラス窩異常抵抗などの症状が軽快せず、さらに 1 日 3 g に増量した。増量後 3~4 日目頃より主要症状は軽減し、その後消失した。また、入院時白血球数 17,800→5,500, CRP 5 +→(-) となり有効であった。この症例は本剤 1 日 2 g から 3 g に増量して効果をみた症例であった。なお、細菌学的効果は治療中ダグラス窩穿刺液から *E. coli* の検出をみたが、その後、自覚症状の改善とともに、ダグラス窩から膿汁は

認められず菌は消失したものと思われる。

副作用

副作用としては、自覚的症狀の副作用は、全例に認められなかった。

症例 4 で、本剤投与開始後 5 日目に GOT 17→86, GPT 18→91 と上昇したが、投与終了時にはそれぞれ 19, 12 となり、さらに投与終了 2 日目、5 日目には、それぞれ連続して GOT 22, 16, GPT 18, 16 と正常域に戻った。この投与中の一過性の上昇と本剤との関係は不明である。

症例 13 は妊娠 7 カ月の急性腎盂腎炎の症例で、本剤を 1 日 1.5 g, 3 日間使用した。その後 3,170 g の男児を満期出産したが、母児ともに異常はなかった。しかし、妊婦に抗生剤を投与する時は、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すべきであろう。

考察

最近、Cephalosporin 系抗生剤を中心に抗菌スペクトラムを拡げ、抗菌力を増大させる目的で誘導体の開発が盛んに行なわれている。このたび、塩野義製薬研究所で開発された 6059-S もその一環である。しかし、本剤は化学構造上特異で、Cephalosporin 核の硫黄原子を酸素原子に置換し、また 7 位の位置にメトキシ基がつき Cephamycin 様の構造を持つ全く新しい Oxacephem 系の注射用抗生剤である¹⁾。

本剤の抗菌力は、グラム陽性菌に対しては、従来の Cephalosporin 系抗生剤よりやや劣るが、グラム陰性桿菌に対しては極めて強く、特に従来の Cephalosporin 系抗生剤には耐性を示すインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* および嫌気性菌の *B. fragilis* などに十分な抗菌作用を有している^{2,3)}。

著者らは、本剤を産婦人科領域の性器感染症 13 例、

尿路感染症 1 例の計 14 例に試用した。臨床効果は、全例とも有効以上の優れた成績を得、全国産婦人科領域感染症集計成績⁴⁾ とほぼ一致した成績であった。細菌学的効果判定は尿路系を除いて、部位の関係上十分な検討は難しいが、全国集計⁴⁾によれば、分離菌はグラム陽性菌よりグラム陰性菌が多く、我々の治験例でもこれらの細菌に対する優れた除菌効果があったと推定された。

副作用としては、自覚的なものおよび本剤投与前後に施行した血液検査、肝機能検査、腎機能検査において特記すべき例はなかった。ただ、1 例に GOT, GPT の一過性の上昇をみたが、本剤との関連は明らかでなかった。

近年、産婦人科領域感染症の原因菌として、*E. coli* を主体にグラム陰性菌および嫌気性菌に起因する感染症が増加の傾向にある⁵⁾とされている。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトラム、抗菌作用、そして今回の検討から、本剤は、産婦人科領域感染症に十分適応できる抗生剤と考える。

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。1979 (大阪)
- 2) 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
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 1979
- 5) 高瀬善次郎: 産婦人科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨床 35 (3): 131~136, 1977

CLINICAL EXPERIENCE WITH 6059-S IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SYUICHI KANKI, KATSUICHI WATANABE, AKIRA FUJIMOTO and OSAMU SUGIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Director: Professor OSAMU SUGIMOTO)

SOUNOSUKE DOI

Department of Obstetrics and Gynecology, Takatsuki Red Cross Hospital

KIYOSHIGE TSUJII

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokusetsu Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was administered to 13 patients with women's genital infections and one patient with acute pyelonephritis at dosages of 0.5 to 2 g, 2 or 3 times per day by intravenous injection or drip infusion.

Clinical response of 6059-S in these cases was very satisfactory with efficacy rate of 100%, and the break-down on efficacy by infections was as follows; 2 excellent and 4 good in 6 of pelvic peritonitis, 4 excellent in 4 of adnexitis, each one excellent and good in 2 of endometritis, good in BARTHOLIN'S abscess, and one excellent in acute pyelonephritis.

No side effects nor adverse reactions on clinical laboratory findings in blood and hepatic and renal function were observed.