

## 6059-S の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討

平林光司・岡田悦子

国立福山病院産婦人科

新しい Oxacephem 系抗生物質、6059-S について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 6059-S 1 g を、30 分間で点滴投与した場合および筋注投与した場合の血中濃度は、約 2 時間 30 分後においてもそれぞれ 27.3, 25.4  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。また、その時の女性性器組織内濃度は、点滴では 9.5~16.7  $\mu\text{g/g}$ 、筋注でも 8.0~11.1  $\mu\text{g/g}$  であった。MIC と濃度との関係でみると、6059-S は 1 g 投与した場合、点滴、筋注いずれの投与方法においても、女性性器感染症の起炎菌としてしばしば遭遇する *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella*, インドール陽性および陰性の *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ならびに嫌気性の *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* 等の臨床分離菌株に対する MIC 値の 80~100% を充分 cover する組織内濃度を得た。

2) 女性性器感染症 15 例 (子宮溜膿腫 5 例, 子宮内膜炎 4 例, バルトリン腺膿瘍 1 例, 陰腔端部膿瘍 2 例, リンパ嚢腫化膿 2 例, 左腸骨窩膿瘍 1 例) に、本剤 1 日 1~2 g を 2 回に分割、点滴または筋注投与にて、著効 8 例, 有効 5 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例の成績を得、その有効率は 92.9% であった。無効例はリンパ嚢腫化膿の 1 例で、判定不能は左腸骨窩膿瘍の 1 例であった。

3) 女性性器感染症 15 例中 11 例で、投与前の菌検査で細菌を分離し、その細菌学的効果は、好気性菌 11 株 (*E. coli* 7 株, *S. faecalis* 2 株, *S. epidermidis* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株) 中 10 株が消失し、嫌気性菌 10 株 (*Peptococcus* 2 株, *Peptostreptococcus* 2 株, *Bacteroides* 5 株, *Eubacterium* 1 株) 中 9 株が消失した。細菌学的に減少であった菌株は、*E. coli* および *Peptococcus* の各 1 株であった。

4) 副作用としては、15 例中、点滴静注例で胸内苦悶のため 3 日目で中止した 1 例および本剤との関連は明らかでないが、AI-P 値の軽度上昇例 1 例を認めた。

5) 以上の成績より、6059-S は、女性性器感染症に対して優れた治療効果が期待できる薬剤と考えられた。

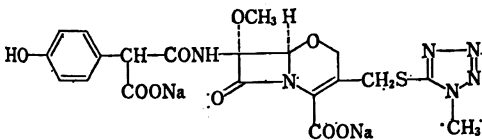
## はじめに

6059-S は、塩野義製薬研究所で開発された新しい注射用 Oxacephem 系抗生物質で、Fig. 1 に示すように、従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された特異な構造式を持つ。グラム陽性菌に対する抗菌力は、従来の

を示し、*P. aeruginosa* に対しても SBPC にやや優る抗菌力を示す。また、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示し<sup>1)</sup>、細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対しても極めて安定であるといわれている<sup>2)</sup>。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績を以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



Cephalosporin 系抗生物質に比べてやや劣るが、グラム陰性菌に対しては *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* はもとより、従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い indole 陽性の *Proteus* 属, *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対しても強い抗菌力

## I. 基礎的検討 (血清および組織内濃度)

## 1. 対象

昭和 54 年 9 月から昭和 54 年 12 月までの間に、国立福山病院産婦人科において、子宮筋腫または子宮癌のため、根治手術を受けた患者を対象に、血中および組織内濃度の測定を行なった。本剤 1 g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解し、手術開始前に 30 分間の点滴静注した 9 例を Group I (Table 1)、本剤 1 g を 0.5% リドカイン 3 ml に溶解し、手術開始前に筋肉内投与した 8 例を Group II (Table 2) とした。

血中濃度測定のため、Group I では点滴終了直後、子宮動脈結紮時および手術終了時に、また Group II で

Table 1 Serum levels and tissue concentrations of 6059-S after intravenous drip infusion of 1 g/30 min (Group I)

No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Bleeding volume (ml)	Transfusion (ml)	Uterus weight (g)	Infusion time (min)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1)</sup>			Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>					
								S-1	S-2	S-3	Ovi	Ova	My	Pe	Ce	
1	45	50	Uterine myoma	170	1,000	290	30	158 (30) <sup>3)</sup>	67.7 (72) <sup>3)</sup>	33.4 (150) <sup>3)</sup>	10.4	35.0	32.4	7.86	11.8	
2	48	57	Uterine myoma	150	1,000	310	30	77.7 (30)	40.7 (90)	25.9 (139)	6.42	21.7	13.7	3.11	2.42	
3	58	31	Uterine myoma	30	1,000	160	30	149 (30)	61.5 (93)	43.2 (122)	11.2	4.97	12.7	5.86		
4	52	50	Uterine myoma	230	1,000	250	30	82.4 (30)	39.1 (94)	30.9 (130)	8.01	13.6	10.5	3.58	20.0	
5	52	63	Uterine cancer	60	1,000	90	40	97.7 (40)	33.2 (110)	27.9 (150)	11.96	21.3	16.1	18.6	12.5	
6	42	57	Uterine myoma	50	1,000	210	30	57.6 (30)	15.4 (116)	12.6 (155)	5.97	7.44	3.61	7.28	4.59	
7	42	57	Uterine myoma	80	1,000	290	30	76.9 (30)	32.2 (132)	25.8 (164)	15.1	19.2	17.2	16.8	14.1	
8	46	46.4	Uterine myoma	90	1,000	350	30	104.2 (35)	36.9 (141)	24.9 (174)	10.2	13.4	12.8	16.5	16.5	
9	45	50	Uterine myoma	60	1,000	120	30	88.0 (40)	25.8 (166)	21.1 (185)	5.97	14.1	4.38	12.2	7.22	
Mean	47.8	51.3		102.2	1,000	230.0	31.1	99.1 $\pm$ 33.7	39.2 $\pm$ 16.4	27.3 $\pm$ 8.4	9.5	16.7	13.7	10.2	11.1	
$\pm$ S.D.	$\pm$ 5.3	$\pm$ 9.2		$\pm$ 66.5		$\pm$ 90.4	$\pm$ 3.3	(32.8 $\pm$ 4.4)	(112.7 $\pm$ 29.5)	(152.1 $\pm$ 20.3)	$\pm$ 3.1	$\pm$ 8.9	$\pm$ 8.4	$\pm$ 6.0	$\pm$ 6.0	

1) Serum levels: Basiliic vein blood levels

S-1: Serum levels after the end of D.I.

S-2: Serum levels when uterine artery was ligated

S-3: Serum levels after operation

2) Ovi: Oviduct, Ova: Ovary, My: Myometrium, Pe: Perimetrium, Ce: Cervix

3) The time from the start of the drip infusion

Table 2 Serum levels and tissue concentrations of 6059-S after intramuscular injection of 1 g (Group II)

No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Bleeding volume (ml)	Trans-fusion (ml)	Uterus weight (g)	Ligation time of the uterine artery (min)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1)</sup>			Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>					
								S-1	S-2	S-3	Ovi	Ova	My	Fe	Ce	Pla
1	46	61.5	Uterine myoma	340	1,000	420	50	20.3 (60') <sup>3)</sup>	23.8 (88') <sup>3)</sup>	22.6 (140') <sup>3)</sup>	10.3	6.02	7.28	6.98	9.43	
2	52	56	Uterine myoma	80	1,000	240	51	41.5 (60')	42.3 (85')	38.4 (145')	9.97	11.1	12.7	12.9	10.6	
3	39	61	Uterine myoma	150	1,000	280	51	29.2 (67')	29.2 (89')	26.4 (124')	8.05	8.22	9.15	13.2	11.9	
4	35	79	Uterine myoma	250	1,000	360	52	17.3 (60')	18.3 (85')	16.6 (145')	7.45	5.33	6.56	7.61	6.84	5.55
5	49	50	Uterine myoma	50	500	260	54	18.5 (50')	28.1 (74')	34.5 (134')	6.41	5.65	5.19	9.22	6.98	
6	36	52	Uterine myoma	470	500	380	55	28.6 (60')	21.4 (117')	11.3 (220')	12.5	12.0	13.7	17.2	14.3	
7	42	48	Uterine myoma	30	1,000	200	50	32.5 (60')	31.6 (130')	25.0 (190')	5.75	7.55	8.22	10.6	12.4	
8	57	56	Uterine cancer	180	1,000	80		23.8 (60')	32.6 (116')	28.4 (176')						
Mean	44.5	57.9		193.8	875.0	277.5	51.9	26.5 $\pm$ 8.2	28.4 $\pm$ 7.5	25.4 $\pm$ 8.8	8.6	8.0	9.0	11.1	10.4	
$\pm$ S.D.	$\pm$ 7.9	$\pm$ 9.8		$\pm$ 152.8	$\pm$ 231.5	$\pm$ 109.8	$\pm$ 2.0	(59.6 $\pm$ 4.6')	(98.0 $\pm$ 20.0')	(159.3 $\pm$ 32.9')	$\pm$ 2.4	$\pm$ 2.7	$\pm$ 3.2	$\pm$ 3.6	$\pm$ 2.8	

1) Serum levels: Basilic vein blood levels

S-1: Serum levels before peak

S-2: Serum levels after peak

S-3: Serum levels after operation

2) Ovi: Oviduct, Ova: Ovary, My: Myometrium, Fe: Perimetrium, Ce: Cervix, Pla: Placenta

3) The time after intramuscular administration

はピーク濃度が予想される筋注後約 60 分と、手術中および手術終了時に正中静脈から採血した。

一方、組織内濃度測定のため、全摘した子宮から筋腫および癌部分をさき、正常組織と思われる子宮筋層、子宮漿膜、子宮頸部および、卵管、卵巣を採取し、十分に瀉血後、測定時まで凍結保存した。なお、術前検査では 6059-S の皮内反応は全例陰性であり、肝腎機能は正常であった。

## 2. 方法

6059-S の濃度は、*E. coli* 7437 を検定菌として、寒天平板穿孔法にて測定した。血中濃度の測定においては、標準希釈系列の調整に 0.05 M phosphate buffer (pH 7) を用い、被検血清は原液のままか、0.05 M phosphate buffer (pH 7) で希釈した。組織内濃度の測定にあたっては、解凍後の組織表面の水分をろ紙で充分拭ってから、組織重量を精密に測定し、その 4 倍量の 0.05 M phosphate buffer (pH 7) を加えて、ウルトララックスを用いて冷却しながらホモゲナイズ後、5 分間遠沈し、その上澄を試料液とした。組織内濃度の測定においても、0.05 M phosphate buffer を標準液の調整に使用した。

## 3. 成績

### (1) 背景因子

Group I と Group II の患者の疾患名、年齢、体重、出血量、術中輸液量、子宮重量を Table 1, 2 に示し、Table 3 にまとめて比較検討した。

1) 疾患名: Group I は 9 例中 8 例が子宮筋腫で、残りの 1 例は子宮癌であった。一方 Group II では 8 例中 7 例が子宮筋腫で、残りの 1 例は子宮癌であった。

2) 年齢、体重: Group I の平均は 47.8 才、51.3 kg で Group II は 44.5 才、57.9 kg であり、両群間に有意の差はなかった。

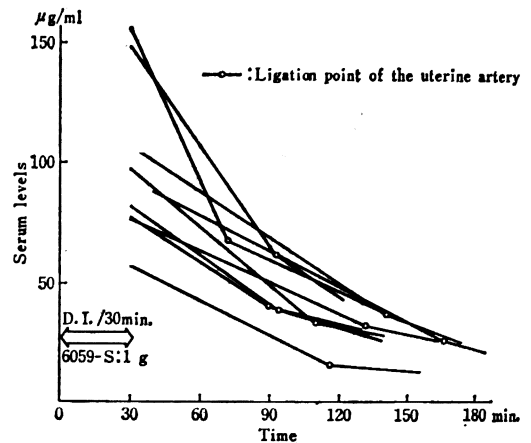
3) 出血量、輸液量、子宮重量: 術中の出血量は Group I の平均 102.2 ml、Group II では 193.8 ml で、

Group II の方にやや多い例がみられたが、両群間に有意の差はみられなかった。術中輸液量については、Group I は全例 1,000 ml、Group II では平均 875.0 ml で差はなかった。子宮重量についても、Group I の平均 230.0 g、Group II では 277.5 g で、両群間に差はなかった。

### (2) 血中濃度

1) 点滴投与時 (Group I) の血中濃度の推移を Table 1 および Fig. 2 に示した。

Fig. 2 Serum levels of 6059-S after intravenous drip infusion of 1 g/30 min



② 点滴終了時の血中濃度 (S-1): 点滴時間は、症例 5 の 40 分以外は全て 30 分で、平均 31.1 分であり、採血時間も症例 8, 9 が点滴開始後 35 分、40 分 (点滴終了後 5 分、10 分) である以外は全て点滴終了直後であり、平均 32.8 分であった。その時の血中濃度 (S-1) は、57.6~158 µg/ml で平均 99.1 µg/ml のピーク値を示した。この値は、本剤 2 g 1 時間点滴時の開始後 30 分の血中濃度<sup>9)</sup>、74.8 µg/ml より約 25 µg/ml 高

Table 3 Backgrounds of patients in two groups

Backgrounds	Group I (Mean±S.D.)	Group II (Mean±S.D.)	t-test (p=0.05)
Age (Yrs.)	47.8±5.3	44.5±7.9	N.S.
Body weight (kg)	51.3±9.2	57.9±9.8	N.S.
Bleeding volume (ml)	102.2±66.5	193.8±152.8	N.S.
Transfusion (ml)	1,000	875.0±231.5	N.S.
Uterus weight (g)	230.0±90.4	277.5±109.8	N.S.

N.S.: Not significant

濃度を示した。

㊦ 子宮動脈結紮時の血中濃度 (S-2): 子宮動脈結紮時間は点滴開始後 72~166 分で平均 112.7 分であり, その時の血中濃度 (S-2) は, 15.4~67.7  $\mu\text{g/ml}$  で, 平均 39.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。この値は, 本剤 1 g 1 時間点滴投与<sup>㉑</sup>の 90 分値 41.4  $\mu\text{g/ml}$  に近い値であった。

㊧ 手術終了時の血中濃度 (S-3): 手術終了時間は点滴開始後 122~185 分で平均 152.1 分であり, その時の血中濃度 (S-3) は, 12.6~43.2  $\mu\text{g/ml}$  で, 平均 27.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。この値は, 本剤 1 g 1 時間点滴投与<sup>㉑</sup>の 120 分値 28.4  $\mu\text{g/ml}$  に近い値であった。

2) 筋注時 (Group II) の血中濃度の推移を Table 2 および Fig. 3 に示した。

㊨ 筋注時のピーク血中濃度 (S-1): 本剤 1 g を筋注した場合のピーク血中濃度を測定する目的で, 筋注後約 60 分の血中濃度 (S-1) を測定した。採血時間は, 50~67 分で平均 59.6 分であり, その血中濃度は 17.3~41.5  $\mu\text{g/ml}$  で平均 26.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。この値は

本剤 0.5 g を筋注した場合<sup>㉑</sup>の 60 分値 21.0  $\mu\text{g/ml}$  に比べ, 投与量が倍であるにもかかわらず, 5.5  $\mu\text{g/ml}$  しか高くなかった。

㊩ 筋注時のピーク後の血中濃度 (S-2): ピーク後の血中濃度の推移を知る目的で, 筋注後 74~130 分に採血した。採血時間は平均 98.0 分で, その血中濃度 (S-2) は 18.3~42.3  $\mu\text{g/ml}$  で平均 28.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

㊪ 手術終了時の血中濃度 (S-3): 手術終了時間は, 筋注後 124~220 分で平均 159.3 分であり, その血中濃度 (S-3) は, 11.3~38.4  $\mu\text{g/ml}$  で平均 25.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### (3) 組織内濃度

点滴投与時 (Group I) および筋注時 (Group II) の組織内濃度を Table 1, 2 および Fig. 4 に示し, Table 4 にまとめて比較した。6059-S の組織内濃度は, 投与開始から子宮動脈結紮までの時間に影響されることが予想されるので, Fig. 4 の横軸には子宮動脈の結紮時間を, 縦軸には組織内濃度をとった。

1) 卵管内濃度: Group I では, 5.97~15.1  $\mu\text{g/g}$  に分布し, バラツキも小さく平均 9.5  $\mu\text{g/g}$  であり, Group II では 5.75~12.5  $\mu\text{g/g}$  に分布し, 平均 8.6  $\mu\text{g/g}$  であった。両群間に有無の差はなかった。

2) 卵巢内濃度: Group I では 4.97~35.0  $\mu\text{g/g}$  に分布し, バラツキが大きいが, Group II では 5.33~12.0  $\mu\text{g/g}$  に分布しバラツキが小さかった。平均値で比較すると Group I, II でそれぞれ 16.7, 8.0  $\mu\text{g/g}$  を示し, Group I は Group II の約 2 倍で, その差は有意 ( $p=0.05$ ) であった。

3) 子宮筋層内濃度: Group I では 3.61~32.4  $\mu\text{g/g}$  に分布し, バラツキが大きく, 平均 13.7  $\mu\text{g/g}$  であり, Group II では 5.19~13.7  $\mu\text{g/g}$  に分布し, 平均 9.0  $\mu\text{g/g}$  であった。両群間に有意の差はなかった。

4) 子宮漿膜内濃度: Group I では 3.11~18.6  $\mu\text{g/g}$  とバラツキが大きく, また 16  $\mu\text{g/g}$  以上の高濃度群と

Fig. 3 Serum levels of 6059-S after intramuscular injection of 1 g

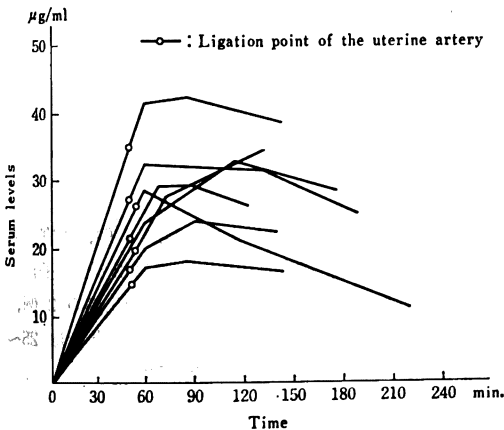


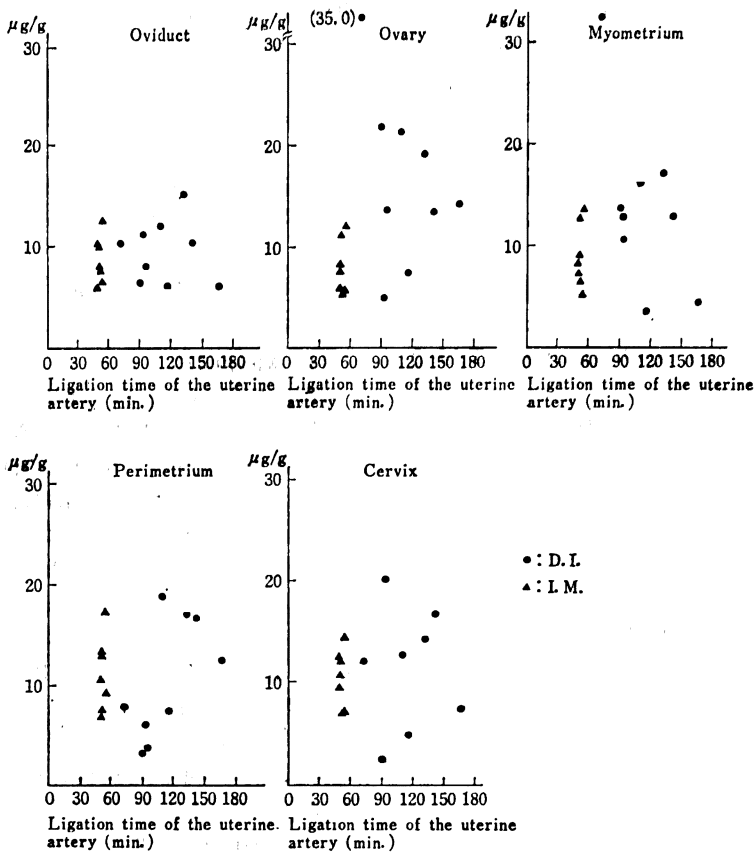
Table 4 Tissue concentrations of 6059-S in two groups

Tissue	Group I (Mean±S.D.)	Group II (Mean±S.D.)	t-test ( $p=0.05$ )
Oviduct ( $\mu\text{g/g}$ )	9.5±3.1	8.6±2.4	N.S.
Ovary ( $\mu\text{g/g}$ )	16.7±8.9	8.0±2.7	*
Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	13.7±8.4	9.0±3.2	N.S.
Perimetrium ( $\mu\text{g/g}$ )	10.2±6.0	11.1±3.6	N.S.
Cervix ( $\mu\text{g/g}$ )	11.1±6.0	10.4±2.8	N.S.

N.S.: Not significant

\*:  $p=0.05$

Fig. 4 Tissue concentrations of 6059-S



8  $\mu\text{g/g}$  以下の低濃度群の 2 群に分布した。Group II では 6.98~17.2  $\mu\text{g/g}$  に分布した。Group I, II の平均値で比較すると、それぞれ 10.2, 11.1  $\mu\text{g/g}$  と Group II に高い傾向が見られたが、両群間に有意の差はなかった。

5) 子宮頸部内濃度：Group I では 2.42~20.0  $\mu\text{g/g}$  とバラツキが大きく、平均 11.1  $\mu\text{g/g}$  であり、Group II では 6.84~14.3  $\mu\text{g/g}$  に分布し、平均 10.4  $\mu\text{g/g}$  であった。両群間に有意の差はなかった。

6) 胎盤着床部濃度：Group II の 1 例のみについての検討では、5.55  $\mu\text{g/g}$  を示した。

## II. 臨床的および細菌学的検討

### 1. 対象および判定基準

当科に昭和 54 年 3 月から昭和 54 年 10 月までの期間に入院した中等度（原則として 38°C を越える発熱が 3 日間以上持続したもの）の感染症 15 例を対象に、臨床的・細菌学的検討を行なった (Table 5~7)。患者の内訳は、子宮溜膿腫 5 例、子宮内膜炎 4 例（1 例

は付属器炎を伴う）、バルトリン腺膿瘍 1 例、子宮体癌術後および子宮頸癌術後の腔断端部膿瘍 2 例、子宮体癌術後および子宮頸癌術後のリンパ嚢腫化膿の 2 例、および左腸骨窩膿瘍の 1 例である。患者の年齢は 25~74 才（平均 46.1 才）、体重は 38~78 kg（平均 47.5 kg）であった。臨床効果は、発熱その他の主要自覚症状が 3 日後以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、3 日後以内に改善の傾向を示し、その後治癒したものをも有効、その他を無効とした。外科的処置を加えた場合の臨床効果は、1 段階減じて評価した。

細菌学的効果は、投薬後に細菌が陰性化した場合を消失、菌量が減少した場合を減少、変化のない場合を不変、菌交代した場合を交代、検体の採取が不可能な場合および起炎菌不明の場合を不明とした。

### 2. 用法および用量

点滴投与の場合は、1 日 1~2 g を朝夕 2 回に分割し、5% ブドウ糖液または電解質輸液 500 ml に溶解し、約 1 時間 30 分かけて点滴投与した。投与期間は 2~8 日間で、5 日間投与が最も多く、総投与量は 2~16 g で

Table 5 Clinical summary treated with 6059-S

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease Complication	Organisms		Antibiotics before 6059-S treatment	Daily dose (g X times)	Duration (days)	Treatment		Clinical effect	Bacteri- ological effect	Adverse effect	Remarks Concomitant medication etc.	
					Before	After				Route	Total dose (g)					
1	59	43	Pyometra	KRUKENBERG's tumor Post adnexectomy	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0.2 10 <sup>6</sup> 0.1	None	0.5 X 2	5	IVD	5	Excellent	Eliminated	-	Radiation	
2	44	55	Pyometra	Uterocervical cancer (III <sub>b</sub> stage)	<i>B. ovatus</i>	6.25 3.13	None	0.5 X 2	5							Blood transfusion
					<i>B. fragilis</i>	6.25 6.25										
					<i>P. anaerobius</i>	0.39 0.10										
					<i>P. magnus</i>	0.05 ≤0.025										
					<i>P. magnus</i>	≤0.025 ≤0.025										
<i>P. prevotii</i>	6.25 3.13															
3	37	42	Pyometra	Uterocervical cancer (III <sub>b</sub> stage)	<i>E. coli</i> (-)	0.2 0.2	None	0.5 X 2	5	IVD	5	Good	Eliminated	-	Radiation	
4	67	41	Pyometra	Uterocervical cancer (II <sub>b</sub> stage)	Not done		None	0.5 X 2	5	IVD	5	Good	Not determined	-	Radiation Drainage	
5	74	38	Pyometra	Uterocervical cancer (IVa stage)	<i>E. coli</i>	0.2 0.2	CEZ IVD 2g X 3 days (poor)	0.5 X 1	5	IM	2.5	Good	Eliminated		Radiation Slightly renal failure	
					<i>B. fragilis</i>	6.25 3.13										
					<i>B. pilgerius</i>	1.56 1.56										
6	26	78	Endometritis	Post cesarean section	<i>S. faecalis</i>	100< 100<	CET IVD 4g X 3 days (poor)	0.5 X 2	5	IVD	5	Excellent	Eliminated		Slightly renal failure	
					<i>E. coli</i> (-)											
7	32	48.5	Endometritis	Post cesarean section	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>		None	0.5 X 2	5	IVD	5	Excellent	Not determined	-		
8	25	48	Endometritis	Post partum	<i>P. aeruginosa</i>		AMPC P.O. 1g X 5 days (poor)	1 X 2	5	IM	10	Good	Replaced		Intrauterine curetage	
					<i>E. coli</i>											
					<i>S. faecalis</i>											
9	27	43.5	Adnexitis Endometritis		<i>E. coli</i> (-)	0.39 0.2	None	0.5 X 2	2	IVD	2	Excellent	Eliminated	-		
10	46	46	Bartholinian abscess		<i>S. epidermidis</i> (-)	400 50	None	0.5 X 2	4	IVD	4	Good	Eliminated	-	Incision	

11	51	44	44	Post operation of uterocervical cancer (Ib stage)	<i>E. coli</i> <i>P. prevotii</i> <i>E. limosum</i> <i>E. coli</i> <i>Serratia</i> sp.	0.2 100< 12.5 0.2 1.56	0.2 100< 6.25 0.2 0.78	None	1 X 2	3	IVD	5	Excellent	Decreased	Chest distress
12	39	54	54	Post operation of uterocervical cancer (O stage)	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (-)	0.78 100<	0.78 100<	(ABPC) (IVD + MCIPC) 4 g X 5 days (poor)	0.5 X 2	5	IVD	5	Excellent	Eliminated	-
13	55	45	45	Post operation of uterocervical cancer (Ia stage)	(Impossible)			None	0.5 X 2	5	IVD	5	Excellent	Not determined	-
14	52	49	49	Post operation of uterocervical cancer (IIIb stage)	(Impossible)			CEZ IVD 2 g X 3 days (poor)	1 X 2	8	IVD	16	Poor	Not determined	ALP ↑
15	58	38	38	Uterocervical cancer (Terminal stage)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp. (-)			None	1 X 2	5	IVD	10	Not determined	Eliminated	Radiation Incision (500ml pus) Slightly renal failure

あった。

筋注例は2例で、症例5では、1回0.5gを1日1回(朝のみ)、0.5%リドカイン液に溶かして、5日間投与した。症例8は、1回1gを1日2回(朝夕)、0.5%リドカイン液に溶かして、5日間投与した。

### 3. 臨床効果

女性性感染症15例に対する6059-Sの臨床成績をTable 5にまとめて示し、以下にその概要を述べる。

#### (1) 子宮溜膿腫(症例1~5)

##### 症例1. 子宮溜膿腫

KRUKENBERG's tumorの治療のため、両側子宮付属器剔除および腸切除を1ヶ月前に施行し、腔内放射線照射後、全身倦怠感を伴って38.8°Cの発熱をきたした。本剤投与3日後には解熱し、全身倦怠感も改善されたので、著効とした。子宮分泌物より採取した*E. coli*も、本剤投与後消失した。

##### 症例2. 子宮溜膿腫

子宮頸癌Ⅲ期で、39.3°Cの発熱および胆汁分泌を認めた。本剤投与3日後には解熱したので、著効とした。投与前の子宮分泌物より、嫌気性菌の*B. ovatus*, *B. fragilis*, *P. anaerobius*, *P. magnus*を分離し、投与後には、*P. magnus*および*P. prevotii*を少量分離したので減少とした。

##### 症例3. 子宮溜膿腫

子宮頸癌Ⅲ期、放射線治療中、38.4°Cの発熱をきたし、下腹部痛および膿性分泌物を認めた。本剤投与3日後から解熱傾向を認め、5日後には解熱したので有効とした。子宮分泌物より分離した*E. coli*は、投与後消失した。

##### 症例4. 子宮溜膿腫

子宮頸癌Ⅱ期、放射線治療中、38.3°Cの発熱を来した、膿性分泌物を認めた。本剤投与3日後に解熱したが、排膿ドレーンを挿入したので有効とした。菌検査は実施しなかったため、細菌学的効果は不明とした。

##### 症例5. 子宮溜膿腫

子宮頸癌Ⅳ期、放射線治療中、下腹部痛を伴って、38.3°Cの発熱をきたしたので、CEZ 2gを3日間使用したが無効のため、本剤に切り換え4日後に解熱、下腹部痛も消失したので有効とした。子宮内分泌物より、*E. coli*および嫌気性菌*B. fragilis*, *B. vulgatus*を分離したが、投与後消失した。

#### (2) 子宮内膜炎(症例6~9)

##### 症例6. 帝王切後子宮内膜炎

帝王切開後38.4°Cの発熱をきたし、CET 4g 3日間使用したが無効のため、本剤に切り換え、2日後には解熱したので著効とした。細菌学的には、*S. faecalis*



Table 6 Overall clinical efficacy of 6059-S

Clinical response Infection	Excellent	Good	Poor	Total (%)
Pyometra	2	3		5/5 (100%)
Endometritis (Adnexitis)	3	1		4/4 (100%)
Bartholinian abscess		1		1/1
Abscess of vaginal stump	2			2/2 (100%)
Purulent Lymphocyst	1		1	1/2 (50%)
Total (%)	8 (57.1%)	5 (35.7%)	1 (7.1%)	13/14 (92.9%)

が、MIC 値が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であるにもかかわらず消失した。

#### 症例 7. 帝王切後子宮内膜炎

帝王切開 2 日後より、下腹部痛および 38.5°C の発熱をきたしたので本剤を投与し、3 日後には下腹部痛も消失し、解熱したので著効とした。投与前後も菌陰性のため、細菌学的効果は不明とした。

#### 症例 8. 産後子宮内膜炎

出産後 37°C 台の発熱を認め、AMPC 1 g 5 日間内服したが無効のため、本剤に切り換え、さらに子宮内掻爬を行なう。4 日後には解熱、下腹部痛も消失したが、外科的処置を加えたので、有効とした。

#### 症例 9. 急性子宮付属器炎および子宮内膜炎

2 週間前に突然 39.0°C の発熱をきたし、某医で抗生剤の投与を受け、その後 37°~37.5°C の発熱が続き、1 日前より 38.3°C に悪化したため本院に入院した。6059-S 投与により、2 日で解熱したので著効とした。子宮分泌物よりの *E. coli* は消失した。

#### (3) バルトリン腺膿瘍 (症例 10)

3 日前より局所腫大し、37.8°C の発熱をきたしたので、本剤を投与し切開排膿する。2 日後には解熱治癒したが、外科的処置を加えたので有効とした。投与前のバルトリン腺分泌膿汁より *S. epidermidis* を分離したが、投与後消失した。

#### (4) 臍断端部膿瘍 (症例 11, 12)

##### 症例 11. 子宮体癌術後臍断端部膿瘍

準広汎性子宮全剝術後 13 日目より、急に 40°C の熱発をきたし、本剤を投与した。2 日後に解熱したので著効とした。投与前に臍断端分泌膿から *E. coli* および嫌気性の *P. prevotii*, *E. limosum* を分離し、投与後少量の *E. coli* および *Serratia* を分離したので、減少とした。

##### 症例 12. 子宮頸癌術後臍断端部膿瘍

子宮頸癌 0 期の症例で、準広汎性子宮全剝術後翌日より、ABPC と MCIPC 合剤の投与中にもかかわらず、37.8~37.2°C の発熱が続き、8 日目より 38.0°C に悪化したので本剤に切り換えた。2 日後には解熱し、著効を示した。臍断端分泌物より分離した *E. coli* および *S. faecalis* は投与後消失した。

#### (5) リンパ嚢腫化膿 (症例 13, 14)

##### 症例 13. リンパ嚢腫化膿

子宮体癌 I 期の症例で、準広汎性子宮全剝術およびリンパ節廓清術後 12 日目に 39.0°C の発熱をきたし、本剤を投与した。3 日後には解熱し著効を認めた。検体採取不能のため、細菌学的効果は不明であった。

##### 症例 14. リンパ嚢腫化膿

子宮頸癌 III 期の症例で、広汎性子宮全剝術後 19 日目より、左下腹部痛、全身倦怠感を伴って、39°C の熱発をきたし、CEZ 2 g 3 日間投与したが無効のため、本剤に切り換え 8 日間投与し様子を見たが、37.5°C にしか解熱せず本剤無効と判定した。検体採取不能のため、細菌学的効果は不明であった。

#### (7) 左腸骨窩膿瘍 (症例 15)

子宮頸癌末期の症例で、放射線治療中 37.5°C の発熱をきたした。本剤投与に加えて、膿瘍切開を施したところ、500 ml の排膿を認め、解熱治癒したが、効果判定不適の症例と考え、判定不能とした。細菌学的には、嫌気性の *Peptostreptococcus* sp. および *Bacteroides* sp. の消失をみた。

#### 4. 起炎菌の MIC と細菌学的効果

15 例中 11 例で、投薬前の菌検査で細菌を検出した。そのうち MIC の測定し得た好気性菌 9 株および嫌気性菌 8 株についての細菌学的効果を Table 7 に示した。

Table 7 Correlation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ): Inoculum size $10^6$ cells/ml								Total	
	$\leq 0.025$	0.1	0.2	0.78	1.56	3.13	6.25	50		100<
<b>Aerobic bacteria</b>										
<i>S. epidermidis</i>								1/1	1/1	
<i>S. faecalis</i>								2/2	2/2	
<i>E. coli</i>		1/1	3/4	1/1					5/6	
<b>Total</b>		1/1	3/4	1/1				1/1	2/2	8/9 (88.9%)
<b>Anaerobic bacteria</b>										
<i>Peptococcus magnus</i>	0/1								0/1	
<i>prevotii</i>								1/1	1/1	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		1/1							1/1	
<i>E. limosum</i>							1/1		1/1	
<i>B. fragilis</i>										
<i>ss fragilis</i>						1/1	1/1		2/2	
<i>ss ovatus</i>						1/1			1/1	
<i>ss vulgatus</i>					1/1				1/1	
<b>Total</b>	0/1	1/1			1/1	2/2	2/2	1/1	7/8 (87.5%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

## (1) 好気性菌

*E. coli* 6 株の MIC は 0.1~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、5 株が消失し、1 株が減少した。減少した 1 株の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であったが、副作用の為、3 日間で投与中止した症例であり、消失に至るには、なお数日間の継続投与が必要であったと思われる。*S. epidermidis* 1 株の MIC は 50  $\mu\text{g/ml}$  であったが、切開排膿の外科的処置もあって、消失した。*S. faecalis* 2 株の MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であったが、2 株とも消失した。

## (2) 嫌気性菌

*P. magnus* 1 株の MIC は 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、減少にとどまった。*P. prevotii*, *P. anaerobius*, *E. limosum* の各 1 株は、MIC が各々 >100  $\mu\text{g/ml}$ , 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であったが消失した。*B. fragilis* は *ss fragilis*, *ss ovatus*, *ss vulgatus* が各々 2, 1, 1 株で、その MIC は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、全株消失した。

## 5. 副作用

臨床症例 15 例における副作用を Table 5 に、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 8 に示した。

以下副作用症例について考察する。

症例 11 では、本剤 2 g を朝夕 2 回に分割して 1 時

間 30 分かけて点滴投与した。3 回目 (2 日目) の投与時に胸部圧迫感が強く、点滴を一時中止し、その後点滴速度を落として投与した。4 回目 (2 日目) 投与時も、速度を落として点滴したが、軽度と同症状が持続した。5 回目 (3 日目) 投与に際し、胸内苦悶が強く、投与中止にて消失した。以上の経過より本剤の副作用と考えた。なお、投与前の皮内反応は陰性であった。

症例 14 では、本剤 2 g を朝夕 2 回に分割して 1 時間 30 分かけて点滴投与した。この症例では、A1-P 値が投与前 6.8 であったのが、投与 7 日目には 21.0 と軽度上昇した。8 日目まで継続投与したが、本剤無効と判断して中止した。中止 6 日後の再検で、12.0 と改善傾向を示した。本例は子宮頸癌Ⅲ期の術後症例で、A1-P 値の上昇は、本剤投与の可能性もあるが、原疾患の可能性も否定できない。

上記症例以外に本剤投与の影響と思われる臨床検査値の異常はなかった。

なお、症例 9 で、3 回目 (2 日目) の点滴静注時に軽度の胸内苦悶を訴え、4 回目 (2 日目) 投与時にも同様の訴えがあったので、2 日間で投与中止した。この患者は、点滴自体に不安を持っており、溶解輸液クリニザルツ B 単味での点滴でも同様の症状を訴えたので、本剤との関連性はないものと考えられる。

Table 8 Laboratory findings of the cases treated with 6059-S

Case No.		No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	No.11	No.12	No.13	No.14	No.15	
Blood	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	B 431 A 393	313 408	377 355	352 363	369 343	387 397	413 410	410 417	449 492	418 440	356 328	378 360	342 339	322 272	340 337	
	Hb (g/dl)	B 12.9 A 11.7	9.4 12.5	10.9 11.0	10.3 11.1	11.9 10.9	12.7 12.8	12.1 12.0	11.7 12.1	13.9 13.1	13.4 13.4	11.5 10.8	11.3 11.2	10.8 10.9	9.9 8.1	10.5 10.3	
	Ht (%)	B 38.3 A 35.3	27.5 36.3	31.0 31.0	31.3 32.4	35.2 32.3	37.0 37.0	35.0 35.0	35.0 35.0	34.5 35.4	41.0 38.0	36.0 38.0	33.1 30.6	33.1 32.0	31.3 31.3	29.2 24.7	30.8 30.3
	WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	B 5,800 A 4,100	6,300 2,400	6,000 5,000	9,600 3,800	8,800 3,700	14,500 6,600	10,500 6,000	14,700 16,900	5,400 4,800	8,200 6,500	4,400 5,500	9,200 6,200	4,600 3,800	14,200 6,400	19,100 5,500	
	Eosino. (%)	B 2 A 0	2 0	0 2	0 0	N.D. N.D.	0 2	1 1	N.D. 4	0 2	0 0	0 0	3 N.D.	2 2	1 2	N.D. N.D.	N.D. N.D.
	Platelet ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	B 21.0 A 18.0	16.0 18.0	21.0 18.0	18.0 19.0	26.4 27.9	26.0 24.0	28.0 24.0	21.5 45.0	32.0 26.0	25.0 23.0	18.0 21.0	18.0 19.0	18.0 19.0	27.0 31.0	48.6 41.0	34.0 52.7
	S-GOT (KU)	B 17 A 4	5 6	4 11	38 18	16 17	10 10	12 12	N.D. 16	4 8	5 13	40 11	21 16	87 62	35 43	4 24	
	S-GPT (KU)	B 8 A 2	7 4	2 6	50 12	12 7	13 10	4 10	N.D. 9	2 6	7 10	24 6	24 12	48 57	16 11	10 9	
	Al-P (KU)	B 5.2 A 3.3	4.7 4.2	5.3 5.2	10.4 8.2	4.6 4.2	8.1 6.7	8.4 6.2	N.D. 9.9	3.7 3.8	5.6 4.0	7.3 4.7	9.4 4.2	12.7 11.2	6.8 21.0	10.3 10.0	
	T-bilirubin (mg/dl)	B 0.4 A 0.6	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	N.D. 0.5	0.9 N.D.	0.5 0.5	N.D. 0.5	0.5 0.6	0.4 0.5	0.7 0.4	0.5 0.6	0.4 0.6	1.1 0.4	0.6 0.5	
BUN (mg/dl)	B 16.0 A 12.0	13.0 10.0	13.8 11.0	11.0 12.0	14.0 14.0	12.0 10.0	7.0 11.0	N.D. 10.0	22.0 18.0	11.0 10.0	11.0 11.0	11.0 11.0	12.0 11.0	11.0 13.0	15.0 12.0	7.0 8.0	
S-Creatinine (mg/dl)	B 0.9 A 1.0	1.0 1.0	1.4 0.9	0.8 0.9	1.8 1.2	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. 0.7	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	1.2 0.9	0.9 0.9	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	

B : Before    A : After    N.D. : Not done

### Ⅲ. 考 察

感染症に殺菌性抗生物質を使用する場合、起炎菌に対する抗菌力が強く、通常の投与量、投与方法で MIC 以上の血中濃度が 1 時間以上保たれることを目安とするが、実際に抗生物質が作用する感染巣部位での組織内濃度が、投与量投与方法との関連で明らかになれば、感染症の治療に大いに役立つものと思われる。

そこで我々は、6059-S 1 g を 30 分かけて点滴投与した場合 (Group I)、0.5% リドカイン液に溶解して筋注投与した場合 (Group II) の血中濃度、女性性器組織内濃度を測定した。

Group I の血中濃度は、点滴終了時にピーク値 99.1  $\mu\text{g/ml}$  (平均) を示し、その後は半減期 ( $T_{1/2}$ ) 約 50~80 分で減少した。子宮動脈結紮時の血中濃度は、採血時間によるバラツキはあるが、72~166 分で 15.4~67.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し、手術終了時の血中濃度も 122~185 分で 12.6~43.3  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

Group II の血中濃度は、筋注後 50~67 分で 17.3~41.5  $\mu\text{g/ml}$ 、74~130 分で 18.3~42.3  $\mu\text{g/ml}$ 、124~220 分で 11.3~38.4  $\mu\text{g/ml}$  を示した。0.5 g 筋注時の血中濃度<sup>3)</sup>と比較してピーク時間は約 30 分程度遅れて、筋注後約 90 分で、その時の値は、約 30  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Group I、II の卵管、卵巣、子宮筋層、子宮漿膜、子宮頸部の組織内濃度を平均値と比較すると、Group I では 9.5  $\mu\text{g/g}$ 、16.7  $\mu\text{g/g}$ 、13.7  $\mu\text{g/g}$ 、10.2  $\mu\text{g/g}$ 、11.1  $\mu\text{g/g}$  であり、Group II では 8.6  $\mu\text{g/g}$ 、8.0  $\mu\text{g/g}$ 、9.0  $\mu\text{g/g}$ 、11.1  $\mu\text{g/g}$ 、10.4  $\mu\text{g/g}$  であって、卵巣内濃度で Group I が有意に高い以外には、両群間で差はなかった。

Group I での組織内濃度は、卵巣、子宮筋層、子宮漿膜、子宮頸部でバラツキが大きく、Group II では、組織内濃度のバラツキが小さかった。これは、Group I では子宮動脈の結紮時間のバラツキが大きいのに対し、Group II では子宮動脈の結紮時間が筋注後 50~55 分とバラツキの小さいことが一因と考えられる。

また、Group II では、血中濃度のピーク前に子宮動脈を結紮したので、実際の組織内濃度はピーク後には、もっと高くなる事が予想できる。以上の成績より、6059-S を点滴投与または筋注投与した時の血中ならびに組織内濃度は、女性性器感染症の起炎菌としてしばしば遭遇する *S. aureus*、*S. pyogenes*、*E. coli*、*Klebsiella*、インドール陽性および陰性の *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia* ならびに嫌気性の *Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Bacteroides* 等の臨床分離株に対する MIC

値の 80~100% を充分 cover する濃度であると思われる<sup>3)</sup>。

次に、女性性器感染症 15 例に対する臨床効果を Table 6 にまとめて示した。効果判定不適の症例とみなした左腸骨窩膿瘍の 1 例を除き、著効 8 例、有効 5 例、無効 1 例で有効率は 92.9% であった。疾患別では、子宮溜膿腫 5 例中、著効 2 例、有効 3 例、子宮内膜炎 4 例中、著効 3 例、有効 1 例、バルトリン腺膿瘍の 1 例は有効、膈断端部膿瘍の 2 例は著効で、リンパ管腫化膿の 2 例は、著効 1 例、無効 1 例であった。

一方、15 例中 11 例で投与前の菌検査で細菌を分離し、そのうちわけは、好気性菌 11 株、嫌気性菌 10 株であった。

細菌学的には、好気性菌 11 株中 10 株が消失し、そのうちわけは、*E. coli* 7 株中 6 株、*S. faecalis* 2 株中 2 株、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa* 各 1 株中 1 株が消失した。また、嫌気性菌 10 株中 9 株が消失し、そのうちわけは、*Peptococcus* 2 株中 1 株、*Peptostreptococcus* 2 株中 2 株、*Bacteroides* 5 株中 5 株、*Eubacterium* 1 株中 1 株が消失した。

MIC の測定し得た好気性菌 9 株、嫌気性菌 8 株について、MIC との関連で述べると、0.2  $\mu\text{g/ml}$  の *E. coli* 1 株と  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  の *P. magnus* 1 株が減少にとどまった以外は、全て消失した。 $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性菌であるにもかかわらず、*S. faecalis* 2 株と *P. prevotii* 1 株は、細菌学的には消失した。

副作用としては、胸内苦悶のため、5 回目 (3 日目) 投与で中止した例が 1 例みられた。また本剤のためか原疾患のためか明らかではないが、投与後の Al-P 値の軽度上昇を認めた例が 1 例あった。

以上の結果から、6059-S は 1 日 1~2 g (朝夕 2 分割) 点滴投与または筋注投与で産婦人科領域中等度感染症に優れた治療効果の期待できる抗生物質であると考えられる。

### 文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-totrazol-5-yl) thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin(1) *Microbiological studies*, 18 th IC-AAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 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 (大阪)

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

KOJI HIRABAYASHI and ETSUKO OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

Fundamental and clinical studies of 6059-S, a new injectable oxacephem derivative antibiotic, were performed to obtain the following results.

1) Average concentrations of 6059-S in serum and female genital organ tissues obtained at 2 1/2 hours after administration of 1 g by intravenous drip infusion or intramuscular injection were 27.3  $\mu\text{g/ml}$  or 25.4  $\mu\text{g/ml}$  in serum, and 9.5 to 16.7  $\mu\text{g/g}$  or 8.0 to 11.1  $\mu\text{g/g}$  in tissues, respectively.

With the concentrations obtained on the above both in serum and tissues, 6059-S is considered to inhibit the *in vitro* growth of organisms in almost 80 to 100% of causative organisms such as gram-negative bacilli and anaerobes which are frequently encountered in infections of the female genital organ.

2) 6059-S was administered to 15 patients with various infections of the female genital organ at the dose of 1 to 2 g daily divided in 2 times by intravenous drip infusion or intramuscular injection. The breakdown of infections was as follows: 5 cases of pyometra, 4 cases of endometritis, 2 cases of purulent lymphocyst and 4 cases of abscess. The clinical response of 6059-S was excellent in 8 cases, good in 5 cases and poor in 1 case (purulent lymphocyst) with the efficacy ratio of 92.9%.

3) Bacteriologically, a total of 21 strains was isolated from 11 cases out of 15 cases before the administration of 6059-S, and 10 of 11 strains of aerobic organisms (7 of *E. coli*, 2 of *S. faecalis*, each one of *S. epidermidis* and *P. aeruginosa*) and 9 out of 10 strains of anaerobes (5 of *Bacteroides*, 2 of *Peptococcus*, 2 of *Peptostreptococcus*, 1 of *Eubacterium*) were eliminated, respectively.

4) No side effects or abnormal laboratory findings were observed except for in 2 cases, one with chest distress during drip infusion and the other with mild elevation of alkaline phosphatase. It was uncertain whether the latter finding was due to this drug.

5) From the above results, 6059-S was considered to be a useful antibiotic for the treatment of genital organ infections in the field of obstetrics and gynecology.