

産婦人科領域における 6059-S の使用経験

鬼木 寛二・山本 和喜・白川 光一

福岡大学医学部産婦人科学教室

産婦人科領域の感染症に関し、子宮内膜炎 4 例、骨盤腹膜炎 3 例、子宮付属器炎 2 例、産褥敗血症 1 例、骨盤腔内血腫感染 1 例、複雑性尿路感染症 3 例、膀胱炎 1 例の計 15 例について、6059-S を 1~4 g/day を 1~3 回に分割し、3~7 日間にわたって点滴静注法（1 例のみ筋注併用）により投与を行なった。

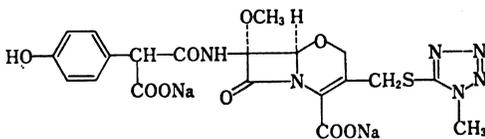
有効例は 15 例中 14 例で、無効例は 1 例であった。細菌学的には、まず菌検出率は 66.7% (10/15) であった。これら 10 例の検出菌については可能な限り disc 法により薬剤感受性を検討したが、従来の Cephalosporin 系抗生物質 (CET, CEZ, CER, CEX) に耐性を示す *P. mirabilis*, *S. marcescens* といったグラム陰性菌や *Bacteroides*, *Propionibacterium* といった嫌気性菌に対しても臨床的に有効であった。

なお、副作用は 15 例中 1 例に悪心、嘔吐がみられたのみであった。また、血液一般、肝および腎機能に及ぼす影響についても検討を行なったが、とくに副作用的変化を示したものは、GOT および GPT が一過性に上昇した 1 例のみであった。

はじめに

6059-S は Fig. 1 に示す構造式を有する新しい注射用抗生物質である。すなわち、本抗生物質は 1976 年、塩野義製薬研究所にて創製および開発された Oxacephem 系抗生物質であるが、化学構造上特異的で、Cephalosporin 骨格の核の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された点で Cephalosporin と異なり、かつ Cephamycin 様構造も加わったユニークな抗生物質である。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



6059-S の抗菌力は従来にない広範囲スペクトラムを有するものであり、グラム陰性菌、グラム陽性菌はもちろん嫌気性菌にまでも抗菌力を示すものである^{1,2)}。

今回、われわれは塩野義製薬より 6059-S の供与を受け、本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 症例および投与方法

投与症例は、1979 年 2 月から 1980 年 2 月までの 12 カ月間の産婦人科領域感染症 15 例である。

投与方法は、ほとんどが 5% ブドウ糖液またはソリタ T₃ 液 500 ml に 0.5~2 g を溶解して点滴静注と

し、1 例のみ筋注を併用した。投与量は 1~4 g/day であり、これを 1 日 1~3 回に分割し、3~7 日間の投与とした。ただし 1 例 (No. 7) のみが外来にて、1 日目に 2 g を 1 日 2 回分割、以後 3 日間 1 g を 1 日 1 回、いずれも点滴静注し、つづく 2 日間は 1 g を 1 日 1 回筋注して、都合 6 日間計 7 g 投与した。

II. 効果判定

臨床効果判定は発熱、疼痛、圧痛、白血球数、CRP、尿沈渣所見、膿汁などの主要自覚症状の改善度により次のような基準で判定した。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治療に至った場合。

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善傾向を示し、その後治療した場合。

無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

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、すべて有効とみなした。

III. 臨床成績

6059-S を投与した症例に関する具体的な投与方法および投与量、検出菌、臨床効果、副作用は Table 1 に示す通りである。

感染症の内訳は、子宮内膜炎 4 例 (No. 3, 6, 7, 13)、骨盤腹膜炎 3 例 (No. 10, 12, 14)、子宮付属器炎 2 例 (No. 9, 15)、産褥敗血症 1 例 (No. 11)、単純子宮全

Table 1 Summary of therapeutic results with 6059-S

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Dosage of 6059-S		Clinical effect	Side effect	Note
					Daily dose (g x times)	Total dose (g)			
1	T.T.	51 F	43	Cystitis	0.5 x 2	3	Good	-	
2	M.F.	64 F	40.5	Complicated UTI	0.5 x 2	3	Good	-	Uterine body cancer Ischemic heart disease
3	T.M.	27 F	56	Endometritis with IUFD	1 x 2	3	Good	-	
4	S.Y.	67 F	44	Complicated UTI	1 x 2	7	Good	-	Stump carcinoma
5	K.N.	35 F	52	Complicated UTI	0.5 x 2	5	Good	-	Carcinoma colli IIB
6	E.K.	28 F	41	Acute endometritis Adnexitis	1 x 2	3	Good	-	
7	K.F.	34 F	46	Acute endometritis	1 x 2 1 x 1	1* 5**	Good	-	* at OPD **I.V.D. x for 3 days → I.M. x for 2 days
8	T.T.	46 F	59	Infection of hematoma (After ATH)	1 x 2	3	Good	-	
9	M.M.	38 F	50	Adnexitis (After AIH)	1 x 1 1 x 2	1 3	Good	-	
10	Y.T.	46 F	54	Pelvic peritonitis (After ATH)	1 x 2	2	Good	+	Side effect : Nausea, Vomiting
11	N.S.	31 F	52	Puerperal sepsis	1 x 3	4	Good	-	Lamachus lysate test (++) → (-) (Endotoxin)
12	A.S.	44 F	52.4	Pelvic peritonitis Pneumonia	2 x 2	6	Poor	-	Uterine body cancer (Stage III)
13	A.K.	22 F	58	Endometritis (After C-section)	2 x 2	6	Good	-	
14	M.I.	47 F	36	Pelvic peritonitis (After RH)	1 x 2	3	Good	-	Carcinoma colli (CIS) Diabetes mellitus
15	S.K.	32 F	48	Adnexitis 7 weeks of gestation	1 x 2	7	Good	-	

OPD : Outpatient department
CIS : Carcinoma in situ

ATH : Abdominal total hysterectomy
AIH : Artificial insemination with husband's semen
IUFD : Intrauterine fetal death
RH : Radical hysterectomy
UTI : Urinary tract infection

摘出術後の骨盤腔内血腫感染 1 例 (No. 8), 複雑性尿路感染症 3 例 (No. 2, 4, 5), 膀胱炎 1 例 (No. 1) の計 15 例であった。なお, 子宮内膜炎においては帝王切開術後のもの 1 例 (No. 13), 子宮内胎児死亡後のもの 1 例 (No. 3), 産褥期子宮内搔爬術後のもの 1 例 (No. 6), 妊娠・分娩とは無関係のもの 1 例 (No. 7) であった。うち 1 例 (No. 6) は両側付属器炎をも合併していた。また, 複雑性尿路感染症においては, ほとんど

が子宮頸癌などの重篤な基礎疾患を有していた。

起炎菌は 15 例中 10 例から検出されたが, その内訳は *E. coli* 4 株, *P. mirabilis* 3 株, *P. aeruginosa* 1 株, *S. aureus* 2 株, *S. faecalis* 1 株, *S. marcescens* 1 株, *Bacteroides* 3 株, *Peptostreptococcus* 2 株, *Propionibacterium* 1 株, *Micrococaceae* 1 株であった。ただし, 複数の検出菌を有する混合感染症が 6 例 (No. 4, 5, 6, 9, 14, 15) あった。

Table 2 Disc sensitivity of clinical isolates

Case No.	Organism	Disc sensitivity				Clinical effect of 6059-S
		CER	CEX	CET	CEZ	
1	<i>P. mirabilis</i>	++	++	##	##	+
5	<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	+
5	<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	+
6	<i>S. aureus</i>	++	++	++	##	+
6	<i>Propionibacterium</i>	##	##	/	/	+
6	<i>Peptostreptococcus</i>	##	##	-	-	+
6	<i>Bacteroides</i>	-	-	-	-	+
15	<i>E. coli</i>	++	++	++	##	+
15	<i>Bacteroides</i>	##	##	/	/	+

Fig. 2 Results of laboratory tests

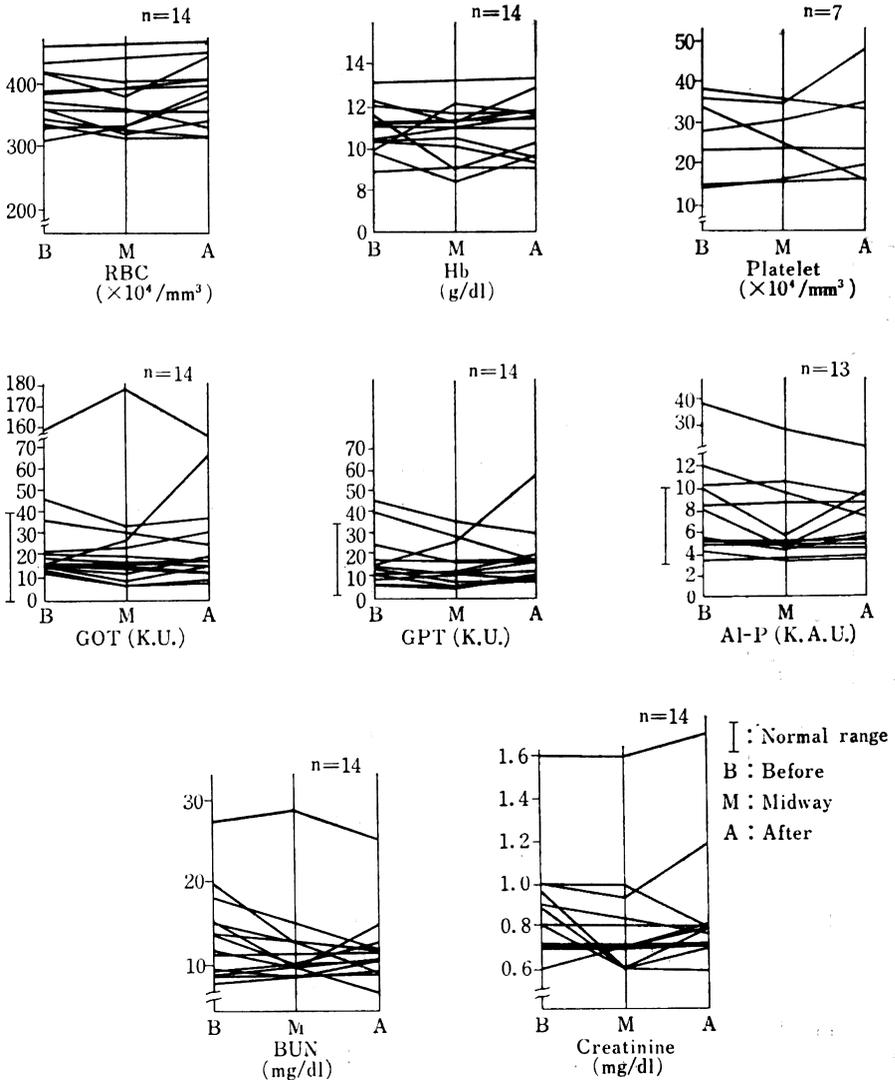
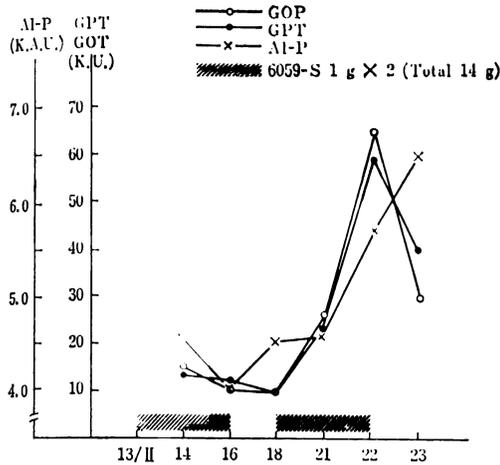


Fig. 3 Influence on the liver function after administration of 6059-S (Case No. 15 S. K., 32y, F, 7 weeks of gestation with adnexitis)



臨床効果判定では、無効は 1 例 (No. 12) のみで、他の 14 例ではすべて有効であった。無効例は子宮体部癌 (Stage III) の末期患者における骨盤腹膜炎および肺炎の症例であった。

Table 2 はこれらの起炎菌に対する薬剤感受性を示すものである。本表からわかるように、6059-S は Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) および Cephalexin (CEX) などに耐性を示す *P. mirabilis* や *S. marcescens* といったグラム陰性菌による感染症や、さらには *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* といった嫌気性菌による感染症に対しても臨床的に有効であった。

S. faecalis が検出された症例 (No. 7) では、6059-S の最小発育阻止濃度 (MIC) は菌量が $10^6/ml$ と $10^8/ml$ の両者ともに $100 \mu g/ml$ 以上と良好ではなかったが、臨床効果としては有効であった。

IV. 副作用

Fig. 2 は 6059-S 投与による血液一般、肝および腎機能に及ぼす影響を示したものであるが、とくに重篤な副作用的变化を示したものはなかった。ただし、1 例 (No. 15) においてのみ Fig. 3 に示す程度の軽度の GOT および GPT の上昇が認められた。しかし、それも一過性であった。また、他の 1 例 (No. 10) において悪心、嘔吐を認めたが、投与中止後 1 日目に嘔吐が消失し、2 日目に悪心も消失した。

V. 考察

近年の新しい抗生物質の開発は極めて目ざましいもの

がある。そのなかで 6059-S は、Oxacephem 系抗生物質として化学構造上特異的で、Cephalosporin 系抗生物質に類似した骨格を有するが、Cephamycin 機構造も加わった新抗生物質であり、グラム陰性菌、グラム陽性菌から嫌気性菌まで広範囲なスペクトルを有するものとして注目されている。また、注射 (筋注、静注、点滴静注) により、高い血中濃度がえられ、かつ血中半減期が長い。さらに大部分尿中に排泄され (8 時間で 80~90%)、生体内で代謝されない^{3,4)}。ことに、産婦人科領域で耐性がとくに問題にされている⁵⁾ *E. coli*, *Proteus* などに対しても有効であるとされている¹⁾。

われわれの治験例では、対象が 15 症例と少ないというきらいはあるが、15 例中 14 例において、臨床的に有効であった。無効例は 1 例 (No. 12) のみであり、それも子宮体部癌 (Stage III) 末期という重篤な基礎疾患を有する骨盤腹膜炎および肺炎の症例であった。逆に、基礎疾患を有するものであっても、全身状態が比較的良好な症例においては全例有効であった。

また、子宮内膜炎と子宮付属器炎を併発した症例 (No. 6)、単純子宮全摘術後の骨盤腹膜炎の症例 (No. 10) および産褥敗血症の症例 (No. 11) では、既存の Cephalosporin 系抗生物質は無効であったにもかかわらず、6059-S が有効であったことは注目し値すると思われる。

以上から 6059-S は従来の Cephalosporin 系 (CET, CEZ, CER, CEX) 抗生物質に比し優れた臨床効果を發揮する抗生物質であると言えよう。

副作用としては、軽い悪心、嘔吐が発現した症例が 1 例 (No. 10) あるのみで、それも投与中止後 1 日目に嘔吐が、2 日目には悪心も消失しており、重篤なものではなかった。また、血液一般、生化学検査上でも、異常値を示したものは 1 例 (No. 15) のみで、Fig. 3 に示すように GOT および GPT が一過性に軽度の上昇を示したが投与中止によって速やかにほぼ正常範囲に回復している。また、投与前に軽度肝機能障害をきたしていた症例 (No. 12) でも、とくに悪化を示さなかった。これらの事実から、6059-S は従来の Cephalosporin 系抗生物質と同様、血液一般、肝および腎機能に及ぼす影響は少なく、あっても軽度であると考えられる。

以上から、6059-S は今後、産婦人科領域において十分活用されるべき有効な Oxacephem 系の新抗生物質であると言えよう。

参考文献

- 1) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active

- 1 - oxacephalosporin (1) Microbiological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 2) MATSUURA, S.; T. YOSHIDA, K. SUGENO, Y. HARADA, M. HARADA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1 - oxacephalosporin (2) Pharmacological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 3) UEDA, Y.; J. SHIMADA, T. YAMAJI, Y. ABE & M. NAKAMURA: Renal excretion of 6059 S, a new semisynthetic beta-lactam antibiotic. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 4) KURIHARA, J.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, H. SHISHIDO, T. NAGATAKE, H. YAMADA, T. YOSHIDA, T. OGUMA, Y. KIMURA & Y. TOCHINO: Human pharmacokinetics of 6059 S. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 5) 金尾昌明, 浅井政房, 岡田弘二: 産婦人科領域における Ampicillin-Dicloxacillin 合剤の臨床的検討。産科と婦人科 44 (10): 111~115, 1977

CLINICAL EXPERIENCE WITH 6059-S IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

KANJI ONIKI, KAZUYOSHI YAMAMOTO and KOICHI SHIRAKAWA

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

In 4 patients with endometritis, 3 with pelvic peritonitis, 2 with adnexitis, 1 with puerperal septicemia, 1 with intrapelvic hematoma with infection, 3 with complicated urinary tract infection and 1 with cystitis, 6059-S was administered by intravenous drip infusion for 3 to 7 days at a daily dose of 1 to 4 g divided in once to three times. Intramuscular administration was simultaneously used in only one patient.

Clinical response of 6059-S in these 15 patients was good in 14 cases and failure in one case. 6059-S showed good clinical response even to those cases whose isolated organisms were resistant to other cephalosporins such as cephalothin, cefazolin and cephaloridine by disc sensitivity method.

As for side effects or adverse reactions, it was observed each one case of nausea with vomiting, and transient slight elevation of GOT and GPT. No other side effects nor adverse effects on blood, hepatic function and renal function were noted.