

産婦人科領域における 6059-S に関する基礎的ならびに臨床的研究

本村 龍太郎・中西 和枝・寺元 千香子

一瀬 休生・西村 幸洋・山辺 徹

長崎大学産婦人科

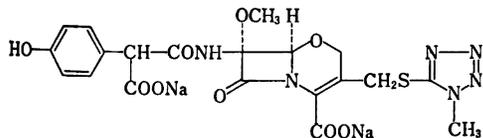
私どもは産婦人科領域における 6059-S に関する基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床検体より分離したグラム陰性桿菌 72 株およびグラム陽性球菌 8 株に対する 6059-S の MIC の分布は、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、グラム陰性菌に対しては 97.2%，またグラム陽性球菌に対しては 62.5% であった。
2. 妊産婦における体内濃度分布：妊婦 (21 例) および褥婦 (2 例) に 6059-S 1 g 静注投与後の体内濃度分布は次のとおりであった。
 - 1) 母体血清中濃度：13 分後の症例で 49.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、7 時間後の症例でも濃度の測定は可能であった。
 - 2) 臍帯血清中濃度：55 分後の症例で 16.8 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少した。経胎盤 (胎児) 移行は母体血清中濃度の約 1/3 であった。
 - 3) 羊水中濃度：3 時間 10 分後の症例で 12.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、その後緩慢に減少した。
 - 4) 乳汁中濃度：わずか (0.53~0.67 $\mu\text{g/ml}$) の移行がみられた。
3. 骨盤死腔浸出液中濃度：6059-S 2 g 静注投与後、平均値で 4 時間後に 34.4 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少した。骨盤死腔浸出液中への移行は血清中濃度の約 1/4~2/5 であった。
4. 性器組織内濃度：6059-S 2 g 静注投与後における性器組織内濃度の最高値は付属器 29.9~31.8 $\mu\text{g/g}$ ならびに子宮 15.4~30.4 $\mu\text{g/g}$ 、また 1 g 投与例では付属器 11.6~15.1 $\mu\text{g/g}$ ならびに子宮 7.3~25.4 $\mu\text{g/g}$ であった。
5. 臨床成績：有効率は内生殖器感染症 100% (有効 5 例)、骨盤内感染症 85.7% (著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例) および尿路感染症 100% (著効 1 例、有効 2 例) で、全体としての有効率は 93.3% (著効 2 例、有効 12 例、無効 1 例) であった。
6. 細菌学的効果：検討し得た 12 例では菌消失 8 例 (66.6%)、菌減少 3 例 (25.0%) および菌交代 1 例 (8.3%) であった。したがって、細菌学的有効率は 91.6% (11 例) であった。
7. 本剤にもとづくと思われる副作用はとくに認められなかった。

はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所で開発された Oxacephem 系の注射用の新抗生物質で、その化学構造式は下記のとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



本剤の特長はグラム陰性桿菌をはじめとして嫌気性菌にいたるまで強い抗菌活性を示す広範囲スペクトル剤で、 β -lactamase に対する安定性が高く、また安全性も高い。

私どもは産婦人科領域における 6059-S に関する基礎的なら

びに臨床的検討を試みたので、その成績について述べる。

I. 基礎的検討

1. 材料および方法

1) 抗菌力

子宮内分泌物中 (子宮内感染症例) および骨盤死腔浸出液中 (骨盤死腔炎例) より最近分離したグラム陰性桿菌、*Escherichia coli* 26 株、*Klebsiella aerogenes* 11 株、indole 陽性 *Proteus* 15 株、*Pseudomonas aeruginosa* 6 株の計 58 株と羊水中 (羊水感染および前期破水例) より分離した *Escherichia coli* 5 株、*Klebsiella aerogenes* 3 株、*Proteus species* 3 株、*Citrobacter freundii* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Staphylococcus species* 6 株、*Streptococcus faecalis* 2 株の計 22 株について、6059-S の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学

会標準法に従い、寒天平板希釈法で測定した。なお、菌の接種は microplanter を用いて行ない、菌量は 10^6 cells/ml とした。

2) 体内および性器組織内濃度

1) 経胎盤移行

陣痛発来中妊婦 21 例に 6059-S 1 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解して、約 3 分間で静注投与し、分娩時に母体血、臍帯血および羊水を採取した。

ii) 乳汁中濃度

産褥 4~6 日経過中の褥婦 2 例に 6059-S 1 g を静注投与後、経時的 (2, 4, 6, 8 時間) に乳汁を採取した。

iii) 骨盤死腔浸出液中濃度

子宮癌根治術中に骨盤死腔へ polyethylene tube を経腔的に留置した。

術後、6059-S 2 g を静注した後、経時的に血液 (0.5, 1, 2, 3, 4, 6 時間) および骨盤死腔浸出液 (2, 4, 6, 9, 12 時間) 採取した。

iv) 性器組織内濃度

術前に 6059-S 1 g あるいは 2 g を静注し、開腹後両側の子宮動脈結紮の時点で性器組織内濃度の測定時間とした。そのとき、同時に肘静脈血および子宮動脈血を採取した。摘出した付属器 (卵巣、卵管) ならびに子宮 (頸管、内膜、筋層、外膜) 組織ごとに分割切除し、polytron を用いて homogenate したものを冷却遠沈し、得られた上澄液を用いて濃度測定を行なった。

濃度測定は、*E. coli* 7437 を検定菌とする agar well 法で行なった。標準曲線は、血清用には concera, その他の体液および組織用には 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

2. 成績

1) 抗菌力 (Fig. 2, 3, Table 1~3)

Fig. 2 Cumulative percentage of susceptible strains isolated from uterosecretion and retroperitoneal space exudate

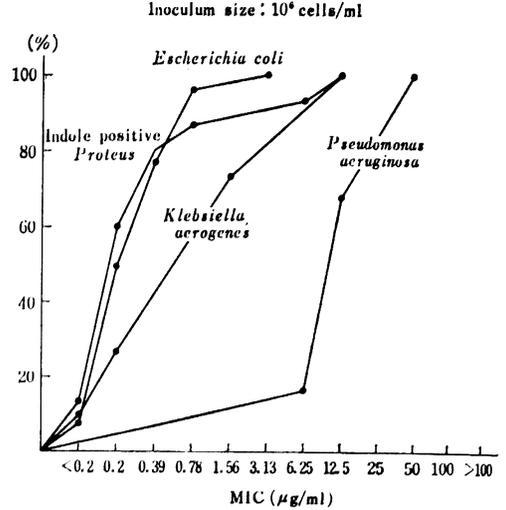


Fig. 3 Cumulative percentage of susceptible strains isolated from amniotic fluid

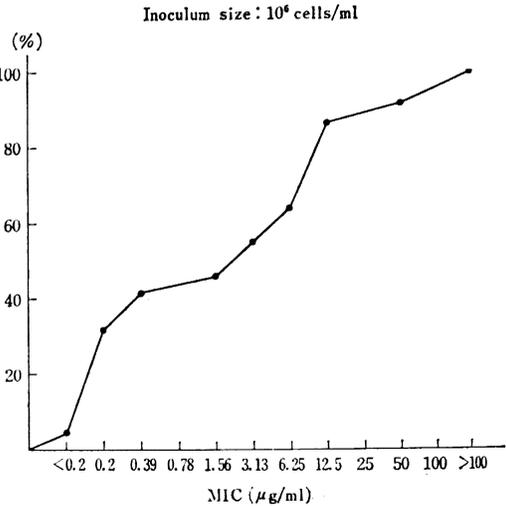


Table 1 Antimicrobial activity of 6059-S to isolated bacteria from uterosecretion and retroperitoneal space exudate

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Gram negative bacilli (No. of strains)	MIC (μg/ml)											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (26)	2	11	7	5		1						
<i>Klebsiella aerogenes</i> (11)	1	2			5			3				
Indole positive <i>Proteus</i>												
<i>Proteus morgani</i> (9)	1	4	3				1					
<i>Proteus vulgaris</i> (4)		2		1				1				
<i>Proteus rettgeri</i> (2)	1	1										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (6)							1	3		2		

Table 2 Antimicrobial activity of 6059-S to isolated bacteria from amniotic fluid

Bacteria (No. of strains)	Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml											
	MIC (μ g/ml)											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (5)		2	2			1						
<i>Klebsiella aerogenes</i> (3)		1			1	1						
<i>Proteus species</i> (3)	1	1						1				
<i>Citrobacter freundii</i> (2)		2										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)								1				
<i>Staphylococcus species</i> (6)							2	3		1		
<i>Streptococcus faecalis</i> (2)												2

Table 3 Antimicrobial activity of 6059-S to isolated bacteria

Bacteria (No. of strains)		Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml											
		MIC (μ g/ml)											
		<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Gram negative bacilli	<i>Escherichia coli</i> (31)	2	13	9	5		2						
	<i>Klebsiella aerogenes</i> (14)	1	3			6	1		3				
	<i>Proteus species</i> (18)	3	8	3	1			1	2				
	<i>Citrobacter freundii</i> (2)		2										
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7)								1	4		2	
Subtotal (72)		6	26	12	6	6	3	2	9		2		
Gram positive cocci	<i>Staphylococcus species</i> (6)							2	3		1		
	<i>Streptococcus faecalis</i> (2)												2
	Subtotal (8)							2	3		1		2
Total (80)		6	26	12	6	6	3	4	12		3		2

i) グラム陰性桿菌に対する抗菌力

6059-S の MIC は、グラム陰性桿菌のほとんどの菌種に対して、12.5 μ g/ml 以下に分布していた。すなわち、12.5 μ g/ml の濃度で、グラム陰性桿菌 72 株に対する発育阻止率は 97.2% であった。

菌種別にみた 6059-S の MIC は、indole 陽性 *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* の順に低値を示した。

ii) グラム陽性球菌に対する抗菌力

6059-S の MIC は、ほとんどの *Staphylococcus species* に対して 12.5 μ g/ml 以下に分布していた。すなわち、12.5 μ g/ml の濃度で *Staphylococcus species* に対する発育阻止率は 62.5% であった。また、*Streptococcus faecalis* に対する MIC は 100 μ g/ml 以上であった。

2) 体液内および生殖器組織内濃度分布

i) 経胎盤移行 (Fig. 4, Table 4)

(a) 母体血清中濃度

21 例について測定した結果、本剤投与後 13 分の症例で 49.1 μ g/ml と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、投与後 7 時間の症例でも濃度測定が可能であった。

(b) 臍帯血清中濃度

本剤投与後 55 分の症例で 16.8 μ g/ml と最高値がみられ、3 時間 10 分以降の症例では母体血清中濃度を上まわり、その後ゆるやかに減少した。

最高値と比較すると、経胎盤(胎児)移行率は、母体血清中濃度の約 32.9% であった。

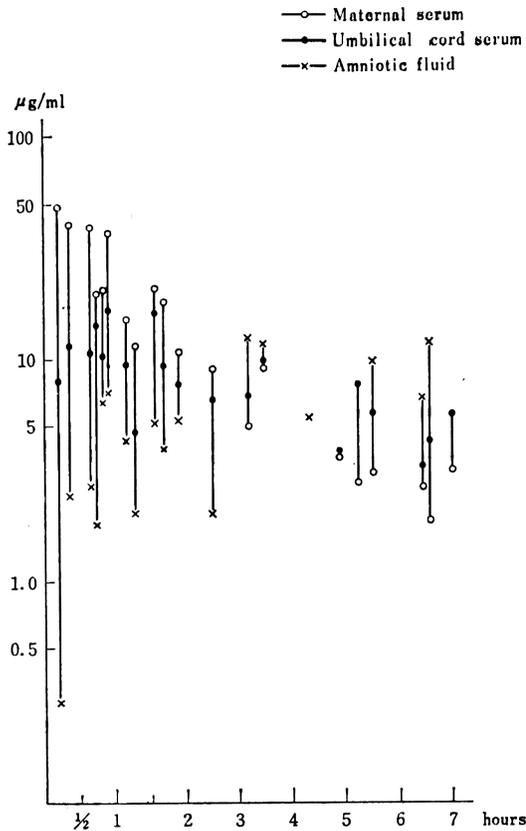
(c) 羊水中濃度

投与後 13 分の症例で羊水中への出現が認められ、3 時間 10 分の症例で 12.7 μ g/ml と最高値がみられた。その後、緩慢な排泄を示した。

ii) 乳汁中濃度 (Table 5)

本剤投与後 8 時間までの乳汁中濃度は、平均 0.53~

Fig. 4 6059-S levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 1 g intravenous administration



0.67 $\mu\text{g/ml}$ でわずかの移行が認められた。

iii) 骨盤死腔浸出液中濃度 (Table 6)

(a) 血清中濃度

本剤投与後 0.5 時間に平均値で 128 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、6 時間後には 12.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。

(b) 骨盤死腔浸出液中濃度

本剤投与後 4 時間に平均値で 34.4 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後緩慢な減少を示し、12 時間後は 15.7 $\mu\text{g/ml}$ となった。

最高値と比較すると、骨盤死腔浸出液中への移行率は血清中濃度の 24.9~40.5% であった。

iv) 性器組織内濃度 (Table 7)

(a) 肘静脈および子宮動脈血清中濃度

本剤 2 g 投与例では、投与後 2 時間 20 分の症例で肘静脈および子宮動脈血清中濃度は 60.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、その後ゆるやかに減少した。

1 g 投与例では、投与後 2 時間 30 分の症例で肘静

Table 4 Concentration of 6059-S in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 1 g intravenous administration

Case	Time after injection	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
1. N.U.	13 min.	49.1	8.0	<0.3
2. S.O.	24 min.	40.6	11.5	2.4
3. A.T.	42 min.	39.2	10.5	2.7
4. K.O.	43 min.	19.9	14.2	1.8
5. M.K.	47 min.	20.5	10.1	6.3
6. R.U.	55 min.	37.6	16.8	7.0
7. I.U.	1 h. 13 min.	14.9	9.4	4.4
8. K.N.	1 h. 23 min.	11.6	4.6	2.0
9. K.Y.	1 h. 34 min.	21.3	16.2	5.3
10. Y.N.	1 h. 38 min.	17.9	9.1	3.9
11. K.Y.	1 h. 58 min.	10.6	7.7	5.2
12. S.K.	2 h. 51 min.	8.9	6.4	2.0
13. M.K.	3 h. 10 min.	4.9	6.5	12.7
14. R.K.	3 h. 15 min.	9.1	9.4	10.7
15. I.N.	4 h. 20 min.	-	-	5.4
16. M.M.	4 h. 55 min.	3.5	3.8	-
17. N.N.	5 h. 15 min.	2.7	7.6	-
18. M.Y.	5 h. 31 min.	3.0	5.6	9.5
19. T.O.	6 h. 30 min.	2.6	3.2	6.5
20. C.H.	6 h. 41 min.	1.8	4.1	11.1
21. I.N.	7 h. 00 min.	3.1	5.6	-

Table 5 Transfer of 6059-S into milk after 1 g intravenous administration

No.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	2 h.	4 h.	6 h.	8 h.
1	0.62	0.75	0.59	0.61
2	0.43	0.58	0.62	0.52
Mean	0.53	0.67	0.61	0.57

脈血清中濃度 27.1 $\mu\text{g/ml}$ および子宮動脈血清中濃度 31.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。

(b) 付属器組織内濃度

2 g 投与例では、投与後 2 時間 20 分の症例で卵巣 31.8 $\mu\text{g/g}$ および卵管 29.9 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示し、その後ゆるやかに減少した。1 g 投与例では、投与後 2 時間 30 分の症例で卵巣 15.1 $\mu\text{g/g}$ および卵管 11.6 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示した。

(c) 子宮組織内濃度

2 g 投与例では、投与後 2 時間 30 分の症例で頸管 30.4 $\mu\text{g/g}$ 、筋層 21.1 $\mu\text{g/g}$ および外膜 22.6 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示し、内膜の最高値は 15.4 $\mu\text{g/g}$ で投与後 2 時

Table 6 Concentration of 6059-S in serum and retroperitoneal space exudate after 2 g intravenous administration

No.	Specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.5 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	6 h.	9 h.	12 h.
1	Serum	153	136	96.5	65.1	50.5	25.6		
		Exudate			2.1	34.2	35.6	32.2	29.2
2	Serum	111	63.6	34.6	21.1	13.8	6.3		
		Exudate			14.5	27.7	25.3	13.5	10.1
3	Serum	120	71.9	37.0	22.5	14.9	6.6		
		Exudate			48.7	41.5	26.8	12.7	8.0

Table 7 Concentration of 6059-S in serum and genitalia

	No.	Time after injection	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
			V. cubiti	A. uterina	Ovary	Oviduct	Cervix	Endometrium	Myometrium	Serosa
6059-S 2 g, I.V.	1	2 h. 20 min.	60.0	60.0	31.8	29.9	19.2	15.4	20.4	18.1
	2	2 h. 30 min.	55.5	43.1	26.5	25.5	21.3	14.5	12.4	21.7
	3	2 h. 30 min.	45.7	51.0	16.5	21.8	30.4	13.0	21.1	22.6
	4	2 h. 46 min.	31.6	37.3	18.1	12.3		7.1	12.7	13.0
	5	3 h. 35 min.	17.8	35.5	11.5	14.8		4.6	5.7	5.1
	6	4 h. 00 min.	27.3	25.8	10.5	28.4		7.7	9.0	5.9
6059-S 1 g, I.V.	1	2 h. 30 min.	27.1	31.1	15.1	11.6	25.4	11.5	7.3	15.4
	2	3 h. 00 min.	22.2	25.1	8.4	9.4	8.7	12.3	3.6	12.9

間20分の症例であった。1g投与例では、投与後2時間30分の症例で頸管25.4 $\mu\text{g/g}$ 、筋層7.3 $\mu\text{g/g}$ および外膜15.4 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示し、内膜の最高値は12.3 $\mu\text{g/g}$ で投与後3時間の症例であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と投与方法

対象症例は長崎大学ならびに関連病院へ入院した内性器感染症5例、骨盤内感染症7例および尿路感染症3例、計15例である。

投与方法は6059-S 0.5~2gを500mlの溶媒に溶解して、2~3時間で点滴静注投与を行なった。

2. 効果判定基準

臨床的效果判定は次のような基準にもとづいて行なった。

著効：主要自、他覚症状が3日以内に著しく改善し、その後治癒したもの。

有効：主要自、他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒したもの。

無効：主要自、他覚症状が3日を経過しても改善されないもの。

ただし、外科的療法を併用した場合は、著効の場合でも有効と判定した。

細菌学的効果判定には次のような表現を用いて菌量を判定し、消失、減少、菌交代、不変に分類した。

++：細菌が培地の約 $\frac{1}{2}$ を占めるほど増殖したもの。

+：細菌が培地の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ を占めるほど増殖したもの。

±：細菌の集落を算定できるほど、ごく少数増殖したもの。

3. 臨床成績 (Table 8)

1) 内性器感染症 (症例1~5)

症例4 N. Y. 25才 産褥熱 (敗血症型)

前期破水後そのまま放置していたところ、数日後(患者が記憶していなかったので不明)より陣痛が発来したので、某医へ受診した。ただちに、薬物による分娩誘導を行ない児を娩出したが、羊水が著しく混濁していた。分娩直後より発熱(39°C)および頻脈が持続し、産褥3日目に血圧低下の傾向がみられたので、敗血症ショックが疑われ、当科へ転院した。

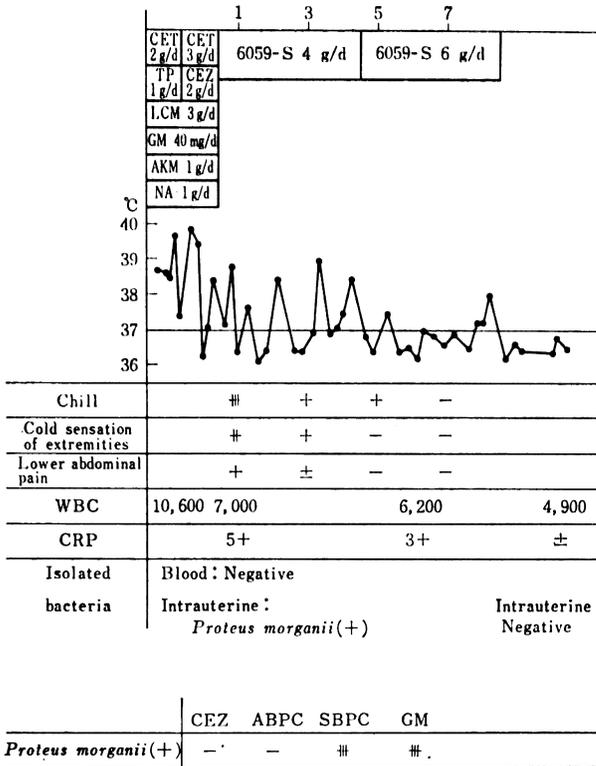
各種の抗菌剤(CET, TP, LCM, GM, AKM, NA, CEZ)を投与したが、効果が不十分であったので6059-

Table 8 Clinical results with 6059-S

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriology		Daily dose (g x /day)	Duration (day)	Dosage and Route		Effect		Side effect
					Before	After			Total dose (g)	Route	Bacteriological	Clinical	
1	T.I.	18	Intrauterine infection	2nd trimester of pregnancy Artificial abortion	<i>E. coli</i> (+) <i>Peptostreptococcus</i> (++)	Negative	0.5 x 2	5	5	D.I.	Eradicated	Good	None
2	S.M.	24	Puerperal fever (Intrauterine infection type)	3rd trimester of pregnancy Atony of the uterus	<i>E. coli</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (±) <i>B. fragilis</i> (+)	<i>E. coli</i> (±) <i>B. fragilis</i> (±)	1.0 x 2	6	12	D.I.	Decreased	Good	None
3	N.S.	27	Puerperal fever (Intrauterine infection type)	3rd trimester of pregnancy Premature rupture of the membranes	<i>β-Streptococcus</i> (+)	Negative	1.0 x 2 2.0 x 2	4 3	20	D.I.	Eradicated	Good	None
4	N.Y.	25	Puerperal fever (Sepsis type)	3rd trimester of pregnancy Premature rupture of the membranes	<i>P. morgenii</i> (+)	Negative	1.0 x 4 2.0 x 3	4 4	40	D.I.	Eradicated	Good	None
5	Y.A.	27	Abscess of adnexa	Ectopic pregnancy	Negative	N.T.	0.5 x 2	5	5	D.I.	Unknown	Good	None
6	M.S.	25	Pelvioperitonitis		<i>S. epidermidis</i> (±) <i>Peptococcus</i> (±) <i>Peptostreptococcus</i> (±)	Negative	0.5 x 4	5	10	D.I.	Eradicated	Excellent	None
7	H.F.	27	Pelvioperitonitis		<i>E. coli</i> (±)	N.T.	0.5 x 4	7	14	D.I.	Unknown	Good	None
8	Y.H.	46	Pelvic cellulitis after vaginal hysterectomy		<i>E. coli</i> (±) <i>S. faecalis</i> (±) <i>B. fragilis</i> (++)	Negative	0.5 x 2	5	5	D.I.	Eradicated	Good	None
9	C.N.	62	Pelvic cellulitis after radical hysterectomy	Cancer of uterine cervix	<i>E. cloacae</i> (+) <i>S. faecalis</i> (±) <i>B. fragilis</i> (+)	<i>B. fragilis</i> (±) <i>E. cloacae</i> (±)	0.5 x 2	5	5	D.I.	Decreased	Good	None
10	M.Y.	54	Pelvic cellulitis after radical hysterectomy	Cancer of uterine cervix	<i>E. coli</i> (±) <i>α-Streptococcus</i> (±)	N.T.	1.0 x 2	7	14	D.I.	Unknown	Good	None
11	K.U.	62	Pelvic cellulitis after radical hysterectomy	Cancer of uterine cervix	<i>P. morgenii</i> (+) <i>K. aerogenes</i> (+)	<i>P. aeruginosa</i> (±)	1.0 x 2 2.0 x 2	4 2	16	D.I.	Alternated	Poor	None
12	N.N.	48	Intrapelvic abscess	Cancer of uterine cervix	<i>S. marcescens</i> (+)	<i>S. marcescens</i> (±)	0.5 x 4	7	14	D.I.	Decreased	Good	None
13	M.H.	58	Lower urinary tract infection	Cancer of uterine cervix	<i>E. aerogenes</i> (>10 ⁴ /ml)	Negative	1.0 x 2	5	10	D.I.	Eradicated	Excellent	None
14	F.H.	55	Pyelonephritis	Cancer of uterine cervix	<i>E. coli</i> (>10 ⁷ /ml)	Negative	1.0 x 2	7	14	D.I.	Eradicated	Good	None
15	N.T.	49	Pyelonephritis	Cancer of uterine cervix	<i>E. coli</i> (>10 ⁷ /ml)	Negative	0.5 x 2	5	5	D.I.	Eradicated	Good	None

N.T. : Not tested

Fig. 5 Case 4 N. Y. (25 years) Puerperal fever (Sepsis type)



Sに切り替えた。6059-S 4 g/日投与により、投与 3 日目には循環不全ならびに臨床症状(頭痛, 悪感, 四肢冷感, 下腹痛)の改善の傾向が認められたが、さらに、6 g/日に増量し 4 日間投与したところ、有効であった。

6059-S 投与前、後における白血球数 7,000→4,900, CRP 5+→(±)となった。子宮腔内からの細菌検索では *Proteus morganii*(+) が分離されたが、投与終了後は陰性であった。

なお、本例の感染病巣は子宮腔内と推定され、その臨床経過から考慮すると敗血症が疑われた例であった (Fig. 5)。

内生殖器感染症 5 例に対する 6059-S の投与効果は有効率 100% (有効 5 例) であった。

2) 骨盤内感染症 (症例 6~12)

症例 7 H. F. 27 才 骨盤腹膜炎

月経終了頃より下腹痛が増強し、筋性防禦も出現して前屈状態でなければ歩行できなくなったので、某病院へ受診した。

骨盤腹膜炎の診断のもとに 6059-S を投与し、発熱が下降した段階で、試験開腹術を行なった。開腹所見で

Fig. 6 Case 7 H. F. (27 years) Pelvioperitonitis

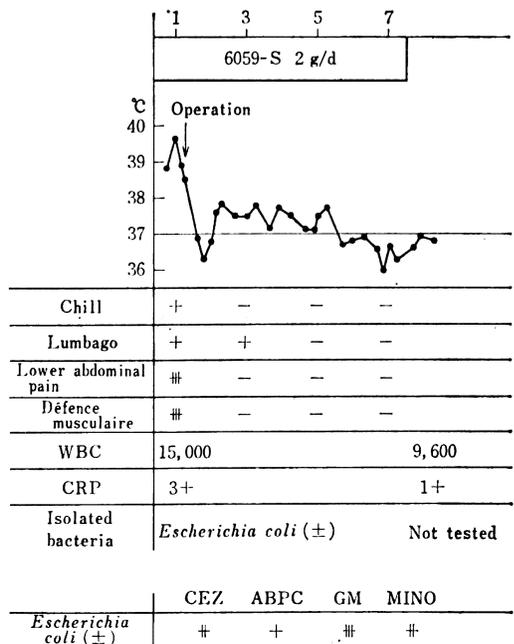
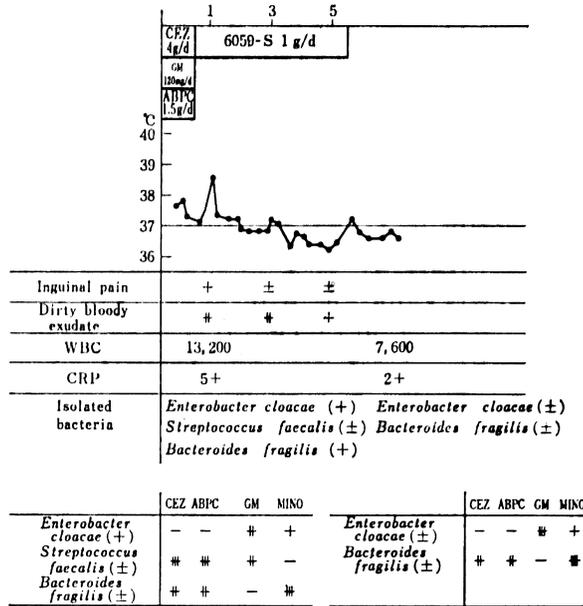


Fig. 7 Case 9 C. N. (62years) Pelviccellulitis after radical hysterectomy



は、ダグラス窩に膿様浸出液が貯留しさらに膿様苔状物が性器（付属器、子宮）および骨盤腹膜に付着しており、とくに両側の付属器は著明に発赤し、浮腫状であった。このとき、同時にドレーン造設を行なった。その後、6059-S 2 g/日の投与持続により臨床症状（悪感、腰痛、下腹痛、筋性防禦）も改善し、有効であった。

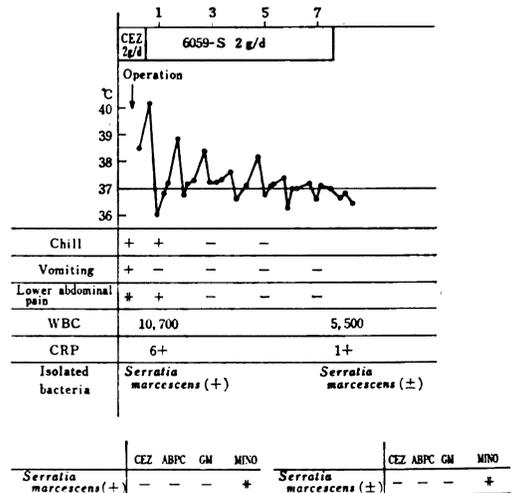
6059-S 投与前、後における白血球数 15,000→9,600, CRP 3+→1+ となった。膿様浸出液中における細菌検索では *Escherichia coli* (±) が分離されたが、投与終了後にはドレーンがすでに抜去されていたために検索は不可能であった (Fig. 6)。

症例 9 C. N. 62 才 骨盤死腔炎

子宮頸癌 IIb 期の診断のもとに、広汎性子宮全摘出術を行なった。術後 5 日目より弛張性の発熱 (38°C 前、後)、ソ膝部痛および汚血性分泌物の増量が認められたので、各種の抗菌剤 (CEZ, ABPC, GM) の投与を行なったが無効であったので、6059-S に切り替えた。6059-S 1 g/日の投与により、臨床症状は改善し、有効であった。

6059-S 投与前、後における白血球数 13,200→7,600, CRP 5+→2+ となった。骨盤死腔浸出液中における細菌検索では *Enterobacter cloacae* (+), *Streptococcus faecalis* (±), *Bacteroides fragilis* (+) が分離されたが、投与終了後には *Enterobacter cloacae* (±), *Bacteroides fragilis* (±) となった (Fig. 7)。

Fig. 8 Case 12 N. N. (48 years) Intrapelvic abscess



症例 12 N. N. 48 才 骨盤内膿瘍

子宮頸癌 IIb 期の診断のもとに広汎性子宮全摘出術を行なったが、術後間もなく血清肝炎を併発したため、術後 10 日目に内科へ転科した。術後 25 日目より弛張性の発熱 (38~39°C)、悪感、嘔吐、下腹痛などの症状とともに左下腹部に圧痛ある腫瘤を触知した。超音波断層によりリンパ嚢腫の疑いで、再び当科へ転科した。

術後 34 日目に開腹術を行なったところ、手拳大の膿

瘍が認められたので、膿瘍摘出術ならびにドレーン造設を行なった。

術前より 6059-S 2 g/日の投与持続を行ない、術後臨床症状も改善し順調に経過したので、有効と判定した。

6059-S 投与前、後における白血球数 10,700→5,500, CRP 6+→1+ となった。膿汁中における細菌検索では *Serratia marcescens* (+) が分離されたが、投与終了後のドレーン浸出液中からの検索では *Serratia marcescens* (±) となった (Fig. 8)。

骨盤内感染症 7 例に対する 6059-S の投与効果は有効率 85.7% (著効 1 例, 有効 5 例, 無効 1 例) であった。

3) 尿路感染症 (症例 13~15)

いずれも子宮癌根治術後の複雑性尿路感染症で、そのうちわけは下部尿路感染症 1 例 (症例 13) および上部尿路感染症 2 例 (症例 14, 15) の 3 例である。

6059-S 1~2 g/日, 5~7 日間投与した。症例 13 は主要自, 他覚症状が投与 3 日以内に著しい改善を示し著効と判定し, 症例 14, 15 は膿尿および尿中細菌は投与 3 日目には, いずれも改善消失をみたが, 臨床症状に著しい改善が認められなかったので有効と判定した。

尿路感染症 3 例に対する 6059-S の臨床効果は有効率 100% (著効 1 例, 有効 2 例) であった。

4. 細菌学的効果

6059-S 投与による細菌学的効果について検討し得た 12 例の分析結果は, 次のとおりであった。すなわち, 細菌学的有効率は内生殖器感染症 100% (菌消失 3 例, 菌減少 1 例), 骨盤内感染症 80% (菌消失 2 例, 菌減少 2 例, 菌交代 1 例) および尿路感染症 100% (菌消失 3 例) で, 全体としては 91.6% (菌消失 8 例, 菌減少 3 例, 菌交代 1 例) であった (Table 9)。

5. 副作用

6059-S 投与前, 後に血液検査 (Ht, Hb, RBC, WBC, WBC 分画) および血清生化学検査 (GOT, GPT, BUN, Creatinin) を行なったが, 本剤投与にもとづくと思われる自, 他覚症状は認められなかった。

なお, 症例 1, 5, 13 および 15 において, 血液検査所見の変動 (貧血傾向) が認められた。症例 1 の場合は分娩時出血, 症例 5 の場合は手術時出血, 症例 13 および 15 の場合は放射線治療の影響とそれぞれ考えられる。症例 10 において肝機能検査 (GOT, GPT) の異常値が認められるが, この症例の場合は血清肝炎を併発中であった (Table 10)。

Ⅲ. 考 案

6059-S のグラム陽性球菌に対する抗菌活性は他剤よりやや劣るが, グラム陰性桿菌に対しては他剤よりすぐれている。とくに, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* などをはじめとして, 従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対しても極めて強い抗菌活性を発揮する¹⁻³⁾。

私どもは産婦人科領域における各種感染症の臨床検体 (羊水, 子宮内分泌物, 骨盤死腔浸出液) から最近分離したグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, indole 陽性 *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*) およびグラム陽性球菌 (*Staphylococcus species*, *Streptococcus faecalis*) に対する抗菌力を検討した。その結果, 6059-S の MIC の分布は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, グラム陰性桿菌に対しては 97.2%, またグラム陽性球菌に対しては 62.5% を占め, すぐれた抗菌活性が認められた (Fig. 2, 3, Table 1~3)。これらの成績は他の

Table 9 Bacteriological effect of 6059-S

Disease	Effect			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection
Intrauterine infection	3	1		
Pelvioperitonitis	1			
Pelvic cellulitis	1	1		1
Pelvic abscess		1		
Urinary tract infection	3			
Total	8	3		1
	91.6%			8.3%

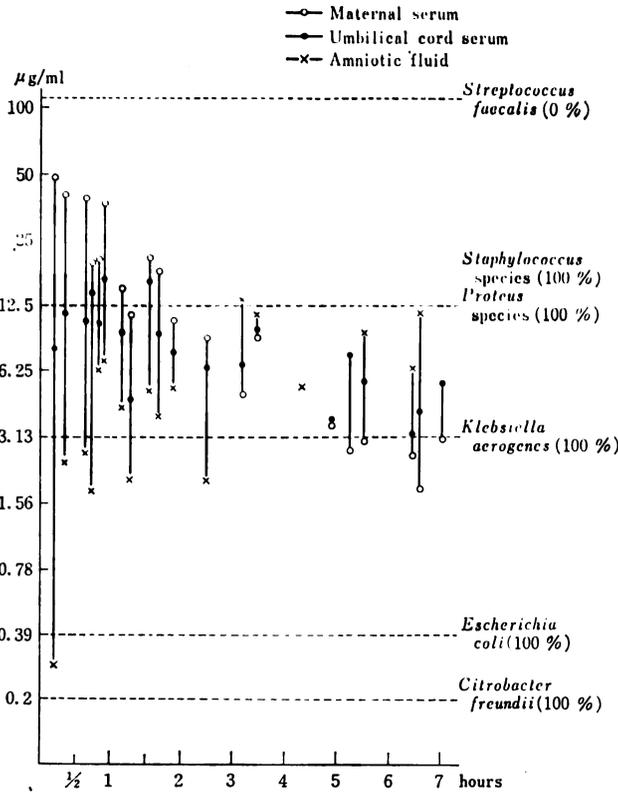
Table 10 Clinical laboratory findings

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/mm^3$)		WBC (/mm ³)		Eos. (%)		Platelet ($10^4/mm^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AHP (U)		T-Bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		CRP	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	T.I.	36.7	31.5	12.1	10.3	384	328	18,600	9,100	0	N.T.	N.T.	N.T.	4	12	6	8	114	115	N.T.	N.T.	5	7	0.6	0.6	3+	3+
2	S.M.	32.2	30.4	10.8	10.2	355	320	9,600	6,300	0	6	6.6	25.6	66	30	46	24	N.T.	N.T.	0.6	0.4	13	20	0.8	0.7	6+(f)	1+
3	N.S.	27.9	31.0	8.5	9.2	375	403	12,900	8,600	0	2	42.1	85.0	10	22	8	25	347	350	0.5	0.2	10	11	0.6	0.4	4+	1+
4	N.Y.	32.4	30.6	10.7	10.4	398	368	7,000	4,900	0	1	17.0	48.8	21	19	13	13	236	217	0.4	0.2	8	14	0.6	0.5	5+	(±)
5	Y.A.	34.4	31.1	11.4	10.2	376	338	10,200	6,400	5	7	29.2	41.8	27	16	28	5	N.T.	N.T.	0.8	0.4	6	4	0.6	0.4	6+(f)	3+
6	M.S.	39.3	37.6	13.1	12.7	434	422	16,600	6,800	N.T.	3	21.4	21.8	8	10	6	6	127	95	0.6	0.3	8	6	0.5	0.6	6+(f)	2+
7	H.F.	37.0	36.0	12.5	12.1	388	407	15,000	9,600	0	0	N.T.	N.T.	22	20	12	11	5.1	4.5	0.8	0.6	10.7	9.6	1.0	1.0	3+	1+
8	Y.H.	35.2	36.6	11.6	12.3	393	405	10,700	5,800	3	2	N.T.	N.T.	24	13	8	7	126	136	1.2	0.6	9	8	0.5	0.8	5+	1+
9	C.N.	35.4	34.8	11.8	11.2	389	371	13,200	7,600	0	6	40.6	24.6	28	17	11	6	N.T.	N.T.	1.5	0.5	12	11	0.5	0.5	5+	2+
10	M.Y.	31.5	31.7	10.6	10.8	350	353	13,900	8,700	1	3	24.2	47.6	299	28	255	69	585	465	1.1	0.6	13	11	0.5	0.4	4+	1+
11	K.U.	36.5	35.1	12.3	11.5	412	398	11,800	4,900	3	6	36.6	27.8	33	36	22	18	124	182	1.0	0.4	16	7	0.7	0.7	6+	3+
12	N.N.	36.7	34.9	12.1	11.7	400	382	10,700	5,500	0	2	20.2	19.6	34	32	18	22	294	263	1.0	0.8	7	8	0.4	0.5	6+	1+
13	M.H.	29.9	26.9	10.2	8.8	327	287	9,600	4,900	0	3	19.6	20.2	19	19	7	6	142	157	1.0	0.3	7	4	0.6	0.5	3+	1+
14	F.H.	30.6	28.7	10.2	9.6	332	316	4,200	3,900	1	3	13.9	19.5	19	15	12	12	N.T.	N.T.	0.6	0.6	13	15	1.1	1.0	3+	2+
15	N.T.	42.3	35.7	14.8	11.7	474	394	13,400	4,700	0	4	21.2	23.8	18	15	25	13	314	190	0.4	0.4	11	8	0.5	0.5	6+(f)	(-)

b : Before, a : After

N.T. : Not tested

Fig. 9 Comparison between MIC and amniotic fluid transfer of 6059-S



報告¹⁾とほぼ一致しており、各種感染症におけるすぐれた効果が期待される。

本剤の血中動態の特長を挙げると、高い血中濃度が得られ、しかもその半減期が長いことである¹⁾。私どもも体液内および性器組織内濃度について検討した。

6059-S 1 g 静注投与後の経胎盤移行をみると、臍帯血清中濃度は投与後 55 分の症例で $16.8 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、母体血清中濃度の最高値より約 40 分遅れて出現した。経胎盤(胎児)移行率は母体血清中濃度の約 32.9% であった。また、羊水中濃度は投与後 3 時間 10 分の症例で $12.7 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、これに近い濃度が投与後 3~6 時間の症例でも得られた (Fig. 4, Table 4)。

6059-S の異常(前期)破水に続発する羊水感染の予防あるいは治療効果をする目的で検討した結果が Fig. 9 である。これは、6059-S 1 g 静注投与後における母体血中、臍帯血中および羊水中濃度分布 (Fig. 4, Table 4) と羊水中分離菌に対する MIC (Fig. 3, Table 2) との比較を 2 元的に表わしたものである。すなわち、横

の点線がその菌種に対する感受性分布のうち、最も多く分布していた MIC 値あるいは上限の MIC 値を示している。また、() の数字は羊水中濃度が MIC を上まわる場合を有効と仮定したときの投与有効率を示している。したがって、その投与有効率は 86.3% と推定された⁴⁾。

子宮癌根治術後の主要合併症である骨盤死腔炎に対する予防的あるいは治療的抗菌療法は盲目的ならびに経験的に行なわれているのが現状である。そこで、私どもは抗菌剤の骨盤死腔内における動態を指標とする抗菌療法について検討し、すでに Penicillin 系薬剤 (SBPC, ABPC), Cephalosporin 系薬剤 (CEZ, CET, CER), Aminoglycoside 系薬剤 (AMK, DKB, GM) および thiamphenicol glycinate injection に関する知見について発表してきた⁵⁻⁸⁾。これらの知見からみると、6059-S の骨盤死腔内の動態は CER と類似したパターンを示した。すなわち、6059-S 2 g 静注投与後の骨盤死腔浸出液中の最高値は $48.7 \mu\text{g/ml}$ で、その平均値は $34.4 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、骨盤死腔炎における骨盤死腔浸出

液中より分離したグラム陰性桿菌に対する 6059-S の MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で 96.5% を占めていることから、その投与有効率は高率であることが推定される (Fig. 2, Table 1, 6)。

性器感染症に対する 6059-S の投与効果を推定するためには、性器組織内濃度を把握しておく必要がある。6059-S 2 g 投与例における性器組織内濃度の最高値は、付属器 29.9~31.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ ならびに子宮 15.4~30.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、また 1 g 投与例では付属器 11.6~15.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ならびに子宮 7.3~25.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。一方、子宮内感染症における分離菌のグラム陰性桿菌に対する 6059-S の MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で 96.5% を占めていることから、2 g 投与例では高率の投与有効率が推定される (Fig. 2, Table 1, 7)。

臨床成績では、内性器感染症に対する投与有効率は 100% (有効 5 例)、骨盤内感染症に対する投与有効率は 85.7% (著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例) および尿路感染症に対する投与有効率は 100% (著効 1 例、有効 2 例) であった。これらを総合すると、投与有効率は 93.3% (著効 2 例、有効 12 例、無効 1 例) となった (Table 8)。

細菌学的効果は、検討し得た 12 例のうち 11 例 (91.6%) に有効で、そのうちわけは菌消失 8 例 (66.6%) および菌減少 3 例 (25.0%) であった。なお、無効の 1 例は菌交代例であった (Table 9)。

本剤にもとづくと思われる自、他覚的副作用は認められなかった。また、臨床 (血液、血清生化学) 検査においても特記するような変化は認められなかった (Table

10)。

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) 本村龍太郎, 森 広康, 山辺 徹: Cephalosporin 系の新抗生剤の羊水感染に対する投与効果について。第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録集, p. 37, 1979
- 5) 本村龍太郎, 山辺 徹: 子宮頸癌根治術後に合併する骨盤死腔炎に対する予防的抗生剤療法の評価 (第 1 報)。 *Chemotherapy* 26: 278~279, 1978
- 6) 本村龍太郎, 河野通久, 福居兼実, 山辺 徹: 広汎性子宮癌根治術後における骨盤死腔炎に対する予防的化学療法に関する検討 (第 2 報)。 *Chemotherapy* 27: 170, 1979
- 7) 本村龍太郎, 河野通久, 山辺 徹: 広汎性子宮全摘術後の骨盤死腔炎に対する化学療法に関する研究。 *日産婦学会誌* 30(8): 1100, 1978
- 8) 本村龍太郎, 森 広康, 山辺 徹: 広汎性子宮全摘術後の無芽胞嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*) による骨盤死腔炎に対する化学療法について。 *産婦の世界* 31: 899~904, 1979

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

RYUTARO MOTOMURA, KAZUE NAKANISHI, CHIKAKO TERAMOTO, YOSHIO ICHINOSE,
YUKIHIRO NISHIMURA and TOORU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

We have performed basic and clinical studies on 6059-S in the field of gynecology and obstetric and obtained the following results.

1. Antibacterial activity: Against 58 strains of gram-negative bacilli and 8 strains of gram-positive cocci isolated from clinical materials, the MIC distribution of 6059-S under 12.5 $\mu\text{g/ml}$ was 97.2% against gram-negative bacilli and 62.5% against gram-positive cocci.

2. Distribution to body fluid of pregnant women: The distributions of 6059-S to body fluid after intravenous injection of 1 g to 20 pregnant women and 2 postpartum women were as follows.

1) Maternal serum concentration: Peak level of 49.1 $\mu\text{g/ml}$ was observed 13 minutes after injection, which gradually decreased, but it was still detectable 7 hours after the injection.

2) Serum concentration in umbilical cord: Peak level of 16.8 $\mu\text{g/ml}$ was observed 55 minutes after the injection, which thereafter gradually decreased. Fetal serum levels (transplacental) were about 1/3 of maternal serum levels.

3) Concentration in amniotic fluid: Peak level of 12.7 $\mu\text{g/ml}$ was observed in a case 3 hours and 10 minutes after the injection, which thereafter gradually decreased.

4) Concentration in milk: Only small amounts (0.53 to 0.67 $\mu\text{g/ml}$) were detected.

3. Concentration in exudate from pelvic dead space: After intravenous injection of 2 g of 6059-S, an average peak level of 34.4 $\mu\text{g/ml}$ was observed at about 4 hours, which thereafter gradually decreased. Concentration in the pelvic dead space exudate was about 1/4 to 2/5 of that of serum.

4. Tissue concentration of genital organs: Peak tissue concentrations of 6059-S after intravenous injection of 2 g was 29.9 to 31.8 $\mu\text{g/g}$ in the adnexa and 15.4 to 30.4 $\mu\text{g/ml}$ in the uterus. The maximum concentrations after administration of 1 g was 11.6 to 15.1 $\mu\text{g/ml}$ in the adnexa and 7.3 to 25.4 $\mu\text{g/g}$ in the uterus.

5. Clinical results: The effective ratio was 100% (effective in 5 cases) in internal genital organ infections, 85.7% in intrapelvic infections (excellent 1 case, effective 5 cases, poor 1 case), and 100% in urinary tract infections (excellent 1 case, effective 2 cases), with the overall effective ratio being 93.3% (excellent 2 cases, effective 12 cases, poor 1 case).

6. Bacteriological effect: In the 12 cases that could be evaluated, elimination of bacteria was observed in 8 cases (66.6%), decrease of bacteria in 3 cases (25.0%), and superinfection in 1 case (8.3%). Therefore the bacteriological effective ratio was 91.6% (11 cases).

7. No side effects due to this drug were noted.