

産婦人科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討

早崎源基・近藤英明・伊藤邦彦・野田克己

岐阜大学医学部産科婦人科学教室

合成経口抗菌剤 DL-8280 の婦人性器組織移行性ならびに婦人性器感染症に対する臨床効果について検討し、以下の結論を得た。

1. DL-8280 300 mg 内服後 1 時間目の肘静脈血清中濃度は $0.19 \sim 6.22$ (平均 3.83 ± 1.81) $\mu\text{g/ml}$ であった。

内服後 1～6 時間における各血清中および組織中濃度はそれぞれ、肘静脈 $5.50 \sim 2.49$ $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈 $5.58 \sim 2.73$ $\mu\text{g/ml}$ 、子宮静脈 $5.87 \sim 2.81$ $\mu\text{g/ml}$ 、子宮腔部 $6.85 \sim 2.35$ $\mu\text{g/ml}$ 、子宮底部筋層 $9.80 \sim 3.65$ $\mu\text{g/ml}$ 、卵巣 $7.80 \sim 2.95$ $\mu\text{g/ml}$ 、卵管 $8.40 \sim 2.60$ $\mu\text{g/ml}$ であり、組織中濃度が血清中濃度よりやや高い傾向がみられた。

各部位における濃度のピークは内服後 1～3 時間に認められた。

2. 子宮内感染 4 例、子宮内感染と付属器炎合併 1 例、付属器炎 1 例、子宮留膿腫 1 例、腔壁膿瘍 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰部膿瘍 2 例、頸管炎 1 例、腎盂腎炎合併頸管炎 1 例の計 13 例の感染症例に対する臨床効果は著効 3 例、有効 10 例で、その有効率は 100% であった。

本剤投与にもとづくと思われる自他覚的な副作用は認められなかった。

DL-8280 は第一製薬株式会社で開発された benzoxazine 格を有する新合成経口抗菌剤である (Fig. 1)。

本剤は *Staphylococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。

今回、我々は DL-8280 について検討する機会を得たので、婦人性器組織への移行性を検討し、数例の臨床例に本剤を使用したため、それらの成績について報告する。

I. 基礎的検討

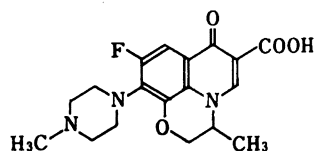
DL-8280 300 mg 投与時における婦人性器組織への移行性を検討した。

1. 測定対象

測定の対象とした患者は単純子宮全摘術を施行した 27 例で、子宮筋腫および子宮腺筋症の患者 22 例、卵巣嚢腫の患者 1 例、子宮頸癌 0 期の患者 4 例である。子宮頸癌 0 期の患者は全員 21～25 日前に子宮腔部の円錐切除術を受けて、術後感染予防に cefoxitin (CFX) $2\text{g} \times 2/\text{day}$ 5 日間の投与を受けているが、本手術前 2 週間以内には抗生剤の投与は受けていない。

年齢 32～54 (平均 42.3 ± 5.2) 歳、体重 $38.5 \sim 66.0$ (平均 52.3 ± 6.9) kg、身長 $147.8 \sim 166.0$ (平均 154.6 ± 4.5) cm で、術前の諸検査にて特に異常を認めない患者を対象とした。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



術時の麻酔法は GOF または NLA による気管内挿管全身麻酔で行った。DL-8280 内服後から麻酔導入開始までの時間は 5 分から 21 時間 32 分に分布していた (Table 1)。

2. 実験方法

1) DL-8280 投与方法

DL-8280 100 mg 錠剤を 3 錠、約 50 ml の水にて内服した。患者は術前夕食 (17:00) 後より絶飲食であり、症例 1～症例 24 は絶飲食後 3～20 時間目に、症例 25～症例 27 は前日昼食 (12:00) 後 3 時間目に内服した。

2) 検体採取法

DL-8280 内服後、卵巣、卵管では卵巣動脈および子宮動脈卵巣枝を結紮した時点をもって、また子宮底部筋層および子宮腔部は両側子宮動脈を結紮した時点をもって、それぞれの組織移行濃度とした。摘出標本より、ただちに卵巣、卵管、子宮底部筋層、子宮腔部の 4 か所から健常と思われる組織約 1 g を採取し、生理食塩水で洗浄し、ガーゼにて軽く拭き、各組織の重量を正確に測定

Table 1 Summary of characteristics in patients

Patient No.	Age (y.o.)	Body weight (kg)	Height (cm)	Laboratory findings						Indication for hysterectomy	Anesthesia	Interval between ingestion of DL-8280 onset of anesthesia
				GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	PSP (%)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)			
1 S. K.	47	61.0	154.0	8	11	116	43.0	14.4	0.7	Leiomyoma	GOF	0'05'
2 T. G.	43	55.0	152.0	15	12	151	43.4	10.0	0.8	Mucinous cystadenoma	GOF	0'21'
3 H. G.	46	52.0	154.3	9	14	119	55.0	9.6	0.5	Leiomyoma	GOF	0'45'
4 Y. T.	39	46.0	149.5	14	13	144	40.0	11.3	0.7	Leiomyoma	NLA	0'50'
5 K. N.	35	44.5	147.8	13	10	234	20.0	11.8	0.7	Adenomyosis	GOF	1'30'
6 F. N.	54	64.5	159.0	32	42	172	50.0	10.0	0.7	Leiomyoma	GOF	1'45'
7 C. K.	32	63.0	157.0	11	11	125	46.0	11.3	0.8	Leiomyoma	GOF	1'50'
8 M. Y.	50	50.0	153.0	34	41	229	20.0	11.5	0.9	Leiomyoma	NLA	2'23'
9 K. O.	39	49.5	153.0	14	7	133	35.5	12.6	0.8	Leiomyoma	NLA	2'45'
10 M. I.	49	52.0	166.0	8	10	155	30.0	15.1	0.9	Adenomyosis	GOF	2'10'
11 K. M.	47	54.0	157.0	23	28	141	28.3	14.9	0.9	Leiomyoma	NLA	2'09'
12 A. M.	46	38.5	149.2	19	15	100	23.7	13.6	0.8	Leiomyoma	GOF	2'25'
13 Y. T.	37	57.5	156.0	15	11	111	20.3	11.1	0.8	Leiomyoma	GOF	2'35'
14 C. M.	36	56.5	162.0	14	5	107	45.0	12.4	0.7	Leiomyoma	GOF	2'53'
15 H. O.	40	66.0	162.0	15	17	89	38.0	13.3	0.6	Leiomyoma	GOF	3'50'
16 H. S.	39	50.0	153.0	17	17	210	44.6	11.8	0.8	Leiomyoma	GOF	3'37'
17 N. O.	49	45.5	153.0	12	12	131	42.0	11.4	0.8	Leiomyoma	GOF	4'37'
18 K. U.	40	55.5	147.8	13	12	89	38.6	10.0	0.8	Leiomyoma	GOF	7'05'
19 M. W.	45	50.5	156.0	20	17	136	35.0	9.8	0.9	Cervical cancer (0)	GOF	7'35'
20 M. N.	41	59.0	155.0	19	8	256	20.0	12.8	0.6	Leiomyoma	NLA	7'33'
21 U. M.	45	56.5	155.0	15	22	139	45.0	13.7	1.2	Leiomyoma	NLA	7'50'
22 Y. Y.	41	50.0	153.0	26	25	276	40.0	21.9	2.4	Leiomyoma	NLA	9'55'
23 Y. K.	40	57.5	161.5	28	35	122	48.1	13.0	0.7	Leiomyoma	GOF	10'20'
24 T. A.	35	45.5	156.0	12	1	122	37.7	12.5	0.8	Cervical cancer (0)	GOF	13'52'
25 R. S.	40	43.0	150.0	18	11	159	43.0	12.9	0.8	Cervical cancer (0)	GOF	17'15'
26 R. S.	47	46.1	151.1	15	15	159	39.1	8.3	0.9	Cervical cancer (0)	GOF	18'13'
27 K. N.	40	44.0	150.0	27	15	105	37.5	11.6	0.7	Leiomyoma	GOF	21'32'

Table 2 Microbiological assay of DL-8280

Type		Paper disc method
Test organism		<i>B. subtilis</i> ATCC 6051 (spore) <i>E. coli</i> Kp
Inoculum size	<i>B. subtilis</i> <i>E. coli</i>	1.25×10^6 cfu/ml 5.3×10^6 cfu/ml
Medium	<i>B. subtilis</i> <i>E. coli</i>	Nutrient agar "Eiken" Mueller-Hinton agar "Eiken"
Initial solution of standard		1,000 μ g/ml
Diluent for further dilution		0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) or Consera "Nissui"
Range of final concentration	<i>B. subtilis</i> <i>E. coli</i>	100~0.78 μ g/ml 6.25~0.10 μ g/ml
Incubation	<i>B. subtilis</i> <i>E. coli</i>	Overnight at 37°C Overnight at 37°C
Extraction from tissues		i) Tissue 0.5g+0.1M phosphate buffer (pH7.0) 2ml ii) Homogenize with ULTRA-TURRAX (<1 min at 10,000 rpm) iii) Centrifuge for 10 min at 3,000 rpm iv) Use the supernatants for the assay

し、ただちに標本瓶に入れ、 -70°C に凍結保存した。一方、子宮動脈結紮時に子宮動・静脈および肘静脈血を採取し、血清分離後、同様に凍結保存した。また内服後1時間目において肘静脈血を採取し、DL-8280の吸収の個人差をみた。

3) DL-8280 濃度測定法

各組織および血清中の濃度測定は Table 2 に示す方法にて、第一製薬株式会社中央研究所にて行った。

3. 測定値および成績

肘静脈血清、子宮動・静脈血清および子宮腔部、子宮底部、卵巣、卵管の各組織中の移行濃度の測定値を検体採取時間とともに Table 3 に示す。

内服後5分および21分にて麻酔導入を開始した症例1および症例2においては、術時採取した検体中の濃度はいずれも測定限界値以下であった。また内服1時間後に採取した肘静脈血清についても測定限界値以下であった。内服後45分以降に麻酔導入を開始した残りの症例3から症例27においては、症例25の卵管(内服後17時間50分)、症例27の子宮動脈血清、子宮腔部および子宮底部筋層(内服後22時間45分)と卵巣および卵管(内服後22時間24分)の濃度が測定限界値以下であったが、残りすべての検体で濃度測定可能であった。

症例2から症例27における内服後1時間目の肘静脈血清中濃度は $0.19 \sim 6.22$ (平均 3.83 ± 1.81) $\mu\text{g/ml}$ であった。

内服後1~6時間における各血清中および組織中濃度はそれぞれ、肘静脈 $5.50 \sim 2.49$ (平均 3.62 ± 0.84) $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈 $5.58 \sim 2.73$ (平均 3.85 ± 0.93) $\mu\text{g/ml}$ 、子宮静脈 $5.87 \sim 2.81$ (平均 3.73 ± 0.85) $\mu\text{g/ml}$ 、子宮腔部 $6.85 \sim 2.35$ (平均 5.02 ± 1.27) $\mu\text{g/g}$ 、子宮底部筋層 $9.80 \sim 3.65$ (平均 6.10 ± 1.69) $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 $7.80 \sim 2.95$ (平均 5.53 ± 1.26) $\mu\text{g/g}$ 、卵管 $8.40 \sim 2.60$ (平均 5.14 ± 1.49) $\mu\text{g/g}$ であり、組織中濃度が血清中濃度より、やや高い傾向が認められた。

各部位における濃度ピーク値は内服後1~3時間に認められ、以後濃度はゆっくりと減少し、22~23時間後では測定限界値以下となった (Fig. 2~Fig. 8)。

II. 臨床的検討

1. 治療対象および投与方法

昭和57年7月から昭和58年5月までに当科外来を訪れた婦人性器感染症患者13名を治療対象とした。DL-8280 100 mg 錠剤を1回3錠、12時間毎、1日2回食間服用を指示、投薬した。年齢は23~77 (平均 39 ± 15) 歳、体重は $42 \sim 68$ (平均 52.5 ± 7.7) kg、投与日数は7~14 (平均 9.9 ± 1.9) 日、投与総量は $4.2 \sim 8.4$ (平均 6.0 ± 1.1) g であった。

2. 臨床効果判定基準

臨床効果は主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒した場合を著効、3日以内に改善の傾向を示しその後治癒した場合を有効、3日を経過しても改善されない

Table 3 DL-8280 concentrations in genital organs after a single oral dose of 300 mg

Patient No.	Organs		Uterine artery ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Uterine vein ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Portio vaginalis ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Uterine fundus [Myometrium] ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Ovary ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Oviduct ($\mu\text{g}/\text{g}$)
	A	B						
1 S. K.	<0.10	<0.10 (0'42')	<0.10 (0'42')	<0.10 (0'42')	<0.50 (0'42')	<0.50 (0'42')	<0.50 (0'39')	<0.50 (0'39')
2 T. G.	<0.10	<0.10 (1'16')	<0.10 (1'13')	<0.10 (1'12')	<0.50 (1'13')	<0.50 (1'13')	—	<0.50 (0'51')
3 H. G.	3.99	5.50 (1'19')	5.58 (1'19')	4.34 (1'20')	5.75 (1'20')	5.40 (1'20')	2.95 (1'13')	5.40 (1'13')
4 Y. T.	5.76	4.12 (1'20')	5.44 (1'20')	5.87 (1'20')	6.60 (1'20')	9.80 (1'20')	5.10 (1'10')	8.40 (1'10')
5 K. N.	3.58	3.90 (2'03')	3.98 (2'04')	3.77 (2'02')	4.80 (2'04')	6.40 (2'04')	5.75 (1'57')	5.00 (1'57')
6 F. N.	1.75	3.02 (2'28')	3.13 (2'25')	2.81 (2'25')	6.40 (2'25')	4.45 (2'25')	5.10 (2'22')	4.55 (2'22')
7 C. K.	2.15	2.79 (2'37')	2.73 (2'36')	3.55 (2'35')	5.10 (2'36')	6.05 (2'36')	—	5.35 (1'55')
8 M. Y.	5.36	—	3.68 (2'43')	4.13 (2'43')	5.05 (2'43')	6.35 (2'43')	6.85 (2'33')	5.10 (2'33')
9 K. O.	4.54	3.62 (2'47')	3.66 (2'47')	3.45 (2'40')	5.00 (2'47')	5.75 (2'47')	5.15 (2'35')	3.25 (2'35')
10 M. I.	0.21	4.61 (2'48')	4.30 (2'48')	—	5.65 (2'48')	7.65 (2'48')	5.70 (2'37')	7.40 (2'37')
11 K. M.	5.24	3.44 (2'47')	3.53 (2'47')	3.72 (2'47')	6.85 (2'47')	6.95 (2'47')	7.65 (2'38')	6.30 (2'38')
12 A. M.	6.02	4.47 (3'07')	5.43 (3'07')	5.02 (3'07')	6.40 (3'07')	9.10 (3'07')	7.80 (2'57')	5.70 (2'57')
13 Y. T.	5.15	2.65 (3'33')	2.98 (3'33')	2.85 (3'33')	3.25 (3'33')	5.00 (3'33')	4.85 (3'13')	3.80 (3'13')
14 C. M.	4.62	2.49 (3'50')	2.99 (3'50')	2.90 (3'47')	3.70 (3'50')	4.05 (3'50')	—	—
15 H. O.	4.75	2.99 (4'30')	2.96 (4'15')	2.89 (4'20')	2.35 (4'20')	3.65 (4'20')	4.45 (4'11')	2.60 (4'11')
16 H. S.	3.76	4.05 (4'25')	4.16 (4'27')	3.53 (4'24')	4.60 (4'27')	6.15 (4'27')	5.60 (4'15')	5.00 (4'15')
17 N. O.	5.35	3.03 (5'42')	3.15 (5'47')	3.35 (5'42')	3.85 (5'47')	4.70 (5'47')	4.95 (5'26')	4.05 (5'26')
18 K. U.	4.31	2.00 (6'38')	1.68 (6'38')	1.71 (6'37')	2.40 (6'38')	2.30 (6'38')	2.25 (6'18')	1.90 (6'18')
19 M. W.	4.90	1.50 (8'20')	1.52 (8'20')	1.72 (8'20')	1.75 (8'20')	2.80 (8'20')	2.90 (8'11')	2.10 (8'11')
20 M. N.	3.37	—	—	1.37 (8'20')	1.55 (8'20')	2.05 (8'20')	2.45 (8'15')	1.95 (8'15')
21 U. M.	6.22	—	—	2.07 (8'28')	2.30 (8'28')	3.15 (8'28')	3.35 (8'20')	2.70 (8'20')
22 Y. Y.	0.19	—	1.52 (10'25')	1.66 (10'25')	2.05 (10'25')	2.60 (10'25')	2.60 (10'17')	2.40 (10'17')
23 Y. K.	0.46	1.42 (11'02')	1.33 (11'02')	1.39 (11'00')	1.70 (11'02')	2.15 (11'02')	2.40 (10'48')	1.80 (10'48')
24 T. A.	0.87	0.97 (14'31')	0.91 (14'31')	0.93 (14'28')	—	1.45 (14'31')	1.25 (14'11')	1.05 (14'11')
25 R. S.	3.43	0.21 (18'00')	0.23 (18'03')	0.23 (18'00')	—	0.60 (18'03')	0.70 (17'50')	<0.50 (17'50')
26 R. S.	5.33	0.54 (19'08')	0.52 (19'02')	0.49 (19'00')	0.85 (19'02')	0.85 (19'02')	0.90 (18'51')	0.90 (18'51')
27 K. N.	4.42	0.11 (22'45')	<0.10 (22'45')	0.11 (22'45')	<0.50 (22'45')	<0.50 (22'45')	<0.50 (22'24')	<0.50 (22'24')

A: Concentrations at one hour after

B: Concentrations at the time of ligating of bilateral uterine arteries

Fig. 2 Concentrations of DL-8280 in antecubital venous blood after administration of 300 mg

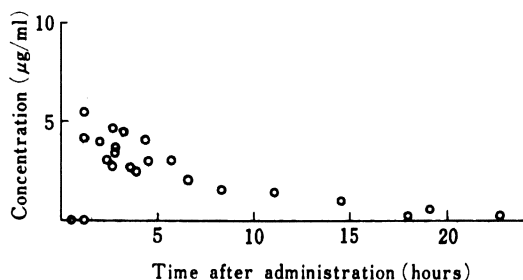


Fig. 3 Concentrations of DL-8280 in uterine arterial blood after administration of 300 mg

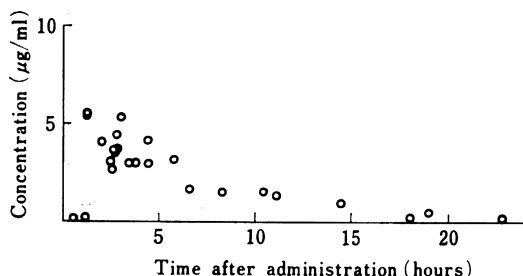


Fig. 4 Concentrations of DL-8280 in uterine venous blood after administration of 300 mg

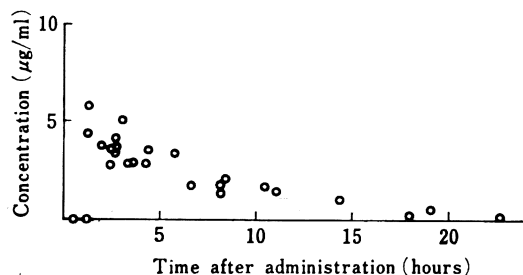


Fig. 5 Concentrations of DL-8280 in portio vaginalis after administration of 300 mg

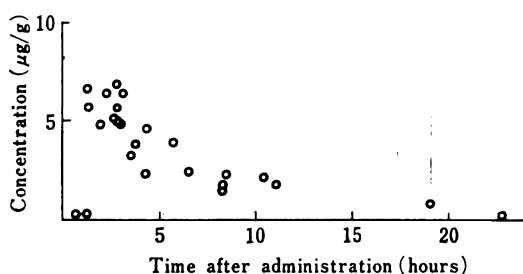


Fig. 6 Concentrations of DL-8280 in uterine fundus after administration of 300 mg

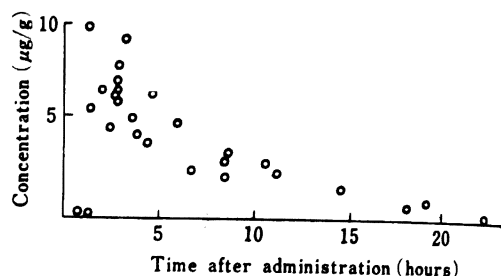


Fig. 7 Concentrations of DL-8280 in ovary after administration of 300 mg

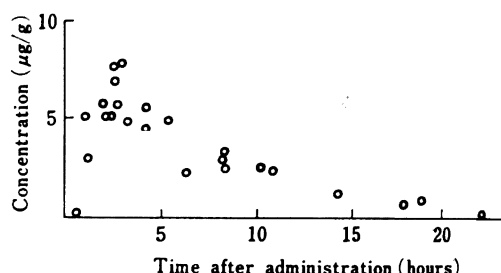
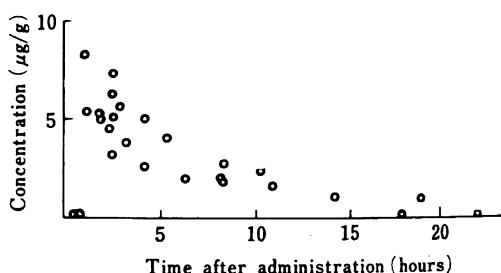


Fig. 8 Concentrations of DL-8280 in oviduct after administration of 300 mg



検体採取可能な症例については、DL-8280 投与前後に好気・嫌気培養を行い、検出菌の同定、MIC 測定を実施し、細菌学的検討を行った。

副作用については、投与前後の自他覚症状および血液学的検査結果によって判定した。

3. 臨床成績

感染症例 13 例の内訳は、人工妊娠中絶、流産または正常分娩後の子宮内感染 4 例、子宮内感染と付属器炎を合併した 1 例、付属器炎 1 例、子宮頸癌にて ^{60}Co 照射療法後の子宮留膿腫 1 例、腔壁膿瘍 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰部膿瘍 2 例、頸管炎 1 例、腎盂腎炎合併頸管炎 1 例である (Table 4)。

これら 13 例に対する臨床効果は著効 3 例、有効 10 例

場合を無効と判定した。また外科的療法を併用したものは著効とせず有効と判定した。

Table 4 Clinical summary

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	Surgical procedure	Treatment			Isolated organism*				Effect		Side effect	Remarks
					Daily dose (mg (x2))	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁹ /ml (μg/ml)	Clinical	Bacterio-logical			
1 T. T.	39	60.0	Intrauterine infection Artificial abortion		600	7	4.2	① <i>P. cepacia</i> ② <i>B. ovatus</i> N. D.	—	—	6.25 12.5	Excellent	Unknown	None	
2 Y. Y.	30	52.0	Intrauterine infection Incomplete abortion		600	7	4.2	① <i>P. cepacia</i> ② Y. L. O. ③ <i>L. jensenii</i> N. D.	—	—	1.56 >400 100	Excellent	Unknown	None	Premedication CFT 1.5g/day
3 F. A.	37	55.0	Intrauterine infection Adnexitis		600	10	6.0	N. D. N. D. N. D.	—	—	—	Good	Unknown	None	GOT 38→40 (IU/L) GPT 51→44 (IU/L)
4 M. A.	33	50.0	Adnexitis		600	10	6.0	① <i>C. freundii</i> ② <i>S. equinus</i> N. D.	—	—	0.20 6.25	Good	Unknown	None	
5 S. S.	31	62.0	Vulvar abscess	Incision	600	10	6.0	① Anaerobe ② Anaerobe N. D.	—	—	12.5 1.56	Good	Unknown	None	
6 T. I.	34	68.0	Intrauterine infection Artificial abortion.		600	10	6.0	GNF-GNR No growth	—	—	—	Good	Eradicated	None	Premedication CEX
7 T. O.	39	42.0	Vulvar abscess	Incision	600	10	6.0	① Anaerobe ② Anaerobe N. D.	—	—	3.13 1.56	Good	Unknown	None	
8 K. H.	27	47.6	Vaginal abscess	Incision	600	10	6.0	<i>S. aureus</i> N. D.	—	—	0.20	Good	Unknown	None	GPT 17→34 (IU/L)
9 T. T.	77	48.0	Pyometra Cervical cancer ⁶⁰ Co therapy	Drainage	600	14	8.4	No growth No growth	—	—	—	Good	Unknown	None	

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	Surgical procedure	Treatment		Isolated organism*			Effect		Side effect	Remarks		
					Daily dose (mg (x2))	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁴ /ml (μg/ml)	Clinical			Bacteriological	
10	Y. S.	32	Cervicitis		600	13	7.8	① Anaerobe ② Anaerobe N. D.	—	—	—	Good	Unknown	None	Premedication Unknown
11	M. T.	23	Cervicitis Pyelonephritis		600	10	6.0	Urine: <i>E. coli</i> Cervical discharge: ① Anaerobe ② <i>S. faecalis</i> ③ <i>S. bovis</i> ④ <i>E. coli</i> N. D.	10 ⁷	50 1.56 1.56 <0.05	—	Excellent	Unknown	None	
12	K. M.	37	Intrauterine infection		600	10	6.0	<i>S. faecalis</i> N. D.	—	—	1.56	Good	Unknown	None	Premedication PMPC
13	S. Y.	68	Bartholin's abscess	Incision	600	10	6.0	<i>H. influenzae</i> N. D.	—	—	<0.05	Good	Unknown	None	

* Before treatment

• After treatment

N. D.: Not done

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁹ /mm ³)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1 T. T.	Before	426	13.2	39.1	3,400	1.9	0.4	55.2	35.1	5.8	14.7	74	68	186	0.6	12.9	0.8	141	4.2	102
	After																			
2 Y. Y.	Before	423	12.8	39.3	9,300	0.2	0.4	85.6	10.1	3.0	24.2	14	14	165	0.4	13.8	0.7	137	3.6	101
	After	411	12.9	39.2	5,500	2.2	1.2	51.2	40.5	3.1	31.1	14	12	150	0.3	16.8	0.7	139	4.2	103
3 F. A.	Before	479	13.4	40.5	7,000	1.6	0.5	69.4	24.1	3.0	28.8	38	51	225	0.8	11.0	0.8	143	4.0	104
	After	449	12.6	39.0	5,200	5.5	0.8	44.6	43.6	3.5	29.2	40	44	195	0.7	11.0	0.8	142	4.1	105
4 M. A.	Before	416	13.2	38.5	5,500	1.8	0.4	50.2	41.5	4.6	19.5	19	17	115	0.6	14.8	1.0	137	3.8	102
	After																			
5 S. S.	Before	462	15.0	44.0	8,500	0.9	0.8	72.8	19.0	4.7	26.2	20	26	154	1.5	11.0	0.7	142	4.4	103
	After																			
6 T. I.	Before	441	13.0	39.2	4,100	5.5	0.5	50.6	35.5	5.3	24.1	12	6	95	0.4	11.6	0.8	140	3.8	104
	After	442	12.7	37.9	5,600	6.0	0.6	57.6	30.6	3.5	29.0	15	6	94	0.5	15.0	0.9	141	4.5	104
7 T. O.	Before	442	14.0	41.7	15,100	1.0	1.6	80.5	13.1	2.4	25.6	24	27	149	1.4	14.8	0.7	139	3.9	101
	After																			
8 K. H.	Before	399	11.8	36.2	9,200						39.8	16	17			13.1	0.6			
	After	442	13.1	40.0	5,600						23.7	29	34			17.7	0.7			
9 T. T.	Before	412	12.7	37.6	5,300	0.6	0.2	76.0	19.3	3.5	28.5	24	15	126	0.3	13.3	0.6	145	4.1	104
	After	397	12.7	37.6	6,700	1.0	0.2	73.5	21.1	3.6	26.9	22	12	111	0.3	18.9	0.7	145	4.5	103
10 Y. S.	Before	422	13.2	38.0	8,300	2.5	0.8	77.9	14.4	3.6	26.4	17	13	50	0.4	9.1	0.8	146	4.3	106
	After	410	12.5	37.7	5,500	5.8	0.7	61.3	26.9	3.9	24.7	17	10	41	0.4	13.9	0.8			
11 M. T.	Before	425	8.2	28.0	9,400	0.3	0.2	79.6	14.5	4.8	33.5	15	9	98	1.0	9.7	0.9			
	After	425	8.4	29.0	5,100	1.2	0.5	54.5	37.5	5.0	33.5	16	12	84	0.6	9.9	0.9			
12 K. M.	Before	429	13.0	40.0	3,800	6.5	0.6	50.4	32.7	7.4	24.7	20	19		0.4	13.4	0.8	141	4.1	101
	After	436	13.4	40.3	4,700	3.3	0.5	54.5	35.6	4.5	26.2	23	22	109	0.6	13.9	0.8			
13 S. Y.	Before	495	14.3	44.0	6,000	0.7	0.6	67.9	27.0	3.1	23.4	34	36	139	0.7	10.6	0.8			
	After																			

であった。

13 例中 12 例において、子宮内容物、ダグラス窩穿刺により採取した腹水または穿刺腫について細菌培養を行い、子宮留膿瘍（症例 9）を除いた 11 例より 21 菌株を検出した。単一菌株検出例は 11 例中 4 例（36.4%）、2 菌種以上の複数菌感染例は 7 例（63.6%）であった。嫌気性菌を検出した症例は 11 例中 5 例で、また 21 菌株中 8 株（38.1%）が嫌気性菌であった。

DL-8280 のこれら検出菌に対する MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下から $400 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたが、18 株中 15 株（83.3%）が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、10 株（55.5%）は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

本剤投与にもとづくと思われる自・他覚的な副作用は認めなかった。投与前後の血液学的検査において、軽度の GOT, GPT の異常値（症例 1, 症例 3, 症例 8, 症例 13）と総ビリルビンの異常値（症例 5, 症例 7）を認めた（Table 5）。

III. 考 察

抗菌剤の婦人性器組織移行性は産婦人科領域の各種感染症に対する治療において重要な指標の一つであると考え、我々は既に各種の β -lactam 系抗生物質の注射剤について検討してきた¹⁻⁴⁾。

今回、新合成経口抗菌剤である DL-8280 300mg 1 回内服時での性器組織移行濃度測定を行い、内服後 1～6 時間における肘静脈血清中濃度 $3.62 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血清中濃度 $3.85 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$ 、子宮静脈血清中濃度 $3.73 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$ 、子宮腔部組織中濃度 $5.02 \pm 1.27 \mu\text{g/ml}$ 、子宮底部筋層組織中濃度 $6.10 \pm 1.69 \mu\text{g/ml}$ 、卵巣組織中濃度 $5.53 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ 、卵管組織中濃度 $5.14 \pm 1.49 \mu\text{g/ml}$ であった。また、組織中濃度が血清中濃度よ

り、やや高い成績が得られた。現在までに我々が検討した β -lactam 系注射剤においては、組織への移行率は最高血中濃度の 30～40% であり、興味ある結果である。

婦人性器感染症 13 例における臨床成績は、外来治療可能と考えられる軽症から中等症の症例ではあるが、全症例とも臨床効果判定では有効以上であった。

DL-8280 300 mg 内服時においては本剤の新薬シンポジウム⁵⁾で発表された臨床分離菌株および少数ではあるが臨床例より分離した菌株の MIC からみて、十分な有効濃度が移行していると考えられる。

本剤投与にもとづくと思われる自・他覚的な副作用は認められなかった。投与前後の血液学的検査にて GOT, GPT, 総ビリルビンの軽度の異常値を認めたが、本剤には関係ないものと考ええる。

本剤は今後の産婦人科感染症の治療に有意義な抗菌剤と考える。

文 献

- 1) 三上敏信, 岩砂眞一, 早崎源基, 加藤隆治, 野田克巳: 産婦人科領域における SBPC (Lilacillin®) の組織移行性と臨床。産婦人科の世界 31: 467～473, 1979
- 2) 岩砂眞一, 伊藤 昭, 早崎源基, 白木信一郎, 野田克巳, 倉野 剛, 水田栄治: 産婦人科領域における Cefacetrile (CEC) の組織移行性について (第二報)。産婦人科の世界 34: 759～766, 1982
- 3) 岩砂眞一, 早崎源基, 野田克巳: 産婦人科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 952～961, 1981
- 4) 早崎源基, 岩砂眞一, 近藤英明, 伊藤邦彦, 野田克巳: 産婦人科領域における Ceftizoxime の基礎的および臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 35: 2252～2276, 1982
- 5) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280 IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELD

MOTOKI HAYASAKI, HIDEAKI KONDOH, KUNIHICO ITOH and KATSUMI NODA

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

The studies on the transfer of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent for oral use, into woman's genital organ tissues and clinical effect in the field of gynecology were performed and the following results were obtained.

1) Serum concentrations of DL-8280 determined on antecubital vein sample at 1 hour after oral administration of 300 mg were between 0.19 and 6.22 $\mu\text{g/ml}$ (average $3.83 \pm 1.81 \mu\text{g/ml}$). Serum and tissue concentrations of DL-8280 at one to 6 hours after administration were as follows; 5.50~2.49 $\mu\text{g/ml}$ in antecubital vein, 5.58~2.73 $\mu\text{g/ml}$ in uterine artery, 5.87~2.81 $\mu\text{g/ml}$ in uterine vein, 6.85~2.35 $\mu\text{g/g}$ in portio vaginalis, 9.80~3.65 $\mu\text{g/g}$ in uterine fundus, 7.80~2.95 $\mu\text{g/g}$ in ovary, 8.40~2.60 $\mu\text{g/g}$ in oviduct. Tissue concentrations of DL-8280 had a tendency to be higher than those of the serum. The peak values in each tissue was noted at 1~3 hours after administration.

2) DL-8280 was administered to 13 patients with gynecological infections consisting of 4 patients of intrauterine infection, 1 patient of infection in uterus and adnexitis, 1 patient of adnexitis, 1 patient of pyometra, 1 patient of vaginal abscess, 1 patient of Bartholin's abscess, 2 patients of vulvar abscess, 1 patient of cervicitis, 1 patient of pyelonephritis and cervicitis. Clinical effects were "excellent" in 3, "good" in 10 and the efficacy rate was 100%. No side effect due to DL-8280 was noted.