

## 産婦人科領域感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の 基礎的・臨床的検討

西村 満・大桃幸夫・湯沢秀夫・竹内正七

新潟大学医学部産科婦人科学教室

花岡仁一・源川雄介・徳永昭輝

新潟市民病院産婦人科

新しい Oxacephem 系注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

### 1) 子宮および付属器組織内移行について

子宮筋腫と診断され単純子宮全摘出術を受けた 10 例につき検討した。本剤 1 g one shot 静注後の血中濃度は二相性の減少を示し、その消失速度は速やかであった。組織内移行は、肘静脈血濃度は子宮動脈血濃度をやや下回る傾向があり、子宮頸部、子宮腔部への移行が特に良好であった。

### 2) 骨盤死腔滲出液中への移行について

子宮頸癌の診断で広汎子宮全摘出術を受けた 6 例につき検討した。本剤 1 g one shot 静注後の血中濃度は、同じく二相性の減少を示しその濃度は、投与後 2 時間前後にピーク (23.6±13.6 μg/ml) を示し、その移行は比較的速やかであり良好な成績が得られた。

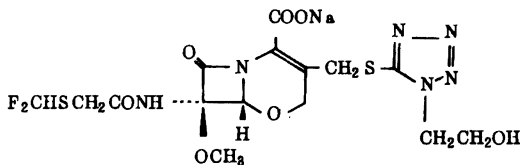
### 3) 臨床成績

産婦人科領域感染症 5 例 (ダグラス窩膿瘍 1 例, 限局性腹膜炎 1 例, 骨盤死腔炎 2 例, 骨盤内膿瘍 1 例) に本剤を 1 日 4 g 2 分割投与にて使用したがすべて有効以上の臨床効果を認めた。細菌学的効果中菌交代を 1 例に認めたものの本剤投与前に認められた細菌はすべて陰性化した。

副作用は全例に認められなかったが臨床検査値の異常が 3 例 (GOT・GPT 上昇, GOT・好酸球増多, LAP・γ-GTP 上昇) に認められた。

6315-S (Flomoxef; FMOX) は、塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、既に市販されている Latamoxef と同一のオキサセフェム骨格を有する (Fig. 1)。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回我々は、産婦人科領域における 6315-S の有効性、安全性を検討すべく本剤投与後の肘静脈血、子宮動脈血中濃度および子宮、付属器各組織内濃度、骨盤死腔液中濃度を測定し、さらに感染症 5 例での臨床的効果を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

組織移行に関しては、昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 1 月までに新潟大学医学部附属病院産婦人科およびその関連病院で子宮筋腫と診断され単純子宮全摘出術を受けた 10 例を、また骨盤死腔液中への移行は、子宮頸癌の診断で広汎子宮全摘出術を受けた 6 例を対象とした。

### 2. 方法

本剤 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解、one shot 静注し、組織移行検討例では投与終了時点より任意の時間後に両側の子宮動脈を結紮し、子宮動脈と肘静脈より同時に採血した。血液は直ちに血清分離し、上清を -20°C で凍結保存した。摘出した子宮および付属器は生食で洗浄し血液を除去後、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣の各組織に分け 1 cm<sup>3</sup> の小片とし -20°C に凍結保存した。

骨盤死腔移行に関しては広汎子宮全摘出術終了 2~3

Table 1 Serum and tissue concentrations of 6315-S after intravenous administration of 1.0g dose

Case No.	Name	Time	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Uterus ( $\mu\text{g/g}$ )				Adnexa ( $\mu\text{g/g}$ )	
			Peripheral vein	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	K. S.	32'	35.0	43.2	17.2	22.6	22.8	38.4		
2	S. S.	47'	11.6	13.2	6.60	6.24	10.3	9.68		
3	Y. I.	48'	21.9	22.6	10.9	15.8	15.6	14.1		
4	S. S.	50'	14.9	14.1	7.76	6.16	14.0	11.6		6.96
5	H. K.	52'	3.04	3.06	1.64	1.20	2.24	3.04		
6	E. M.	57'	14.1	15.2	10.6	5.44	11.5	12.8		
7	T. S.	1° 07'	21.7	21.7	7.68	11.6	13.3	14.0	11.2	10.3
8	Y. Y.	1° 07'	12.4	12.4	8.08	5.12	8.32	8.48		
9	Y. A.	1° 32'	11.2	12.2	4.08	4.88	6.96	7.96	5.52	5.28
10	K. T.	1° 54'	9.60	9.20	1.48	2.08	5.16	5.32		

時間後に本剤 1 g を one shot 静注し、投与終了時を 0 時間として後腹腔に留置された drain よりの死腔液を 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後の各時点で、また肘静脈血を 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後の各時点で採血し、直ちに遠心分離後上清を  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

### 3. 濃度測定

本剤の濃度測定検定菌に *Escherichia coli* 7437 を用いる Bioassay 法にて行ない、血清希釈には 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用い、培地はトリプトソイ寒天培地 (pH 7.3) を使用した。

### 4. 臨床例の検討

昭和 60 年 9 月から昭和 61 年 2 月までに前記施設に入院した産婦人科感染症患者 5 例に本剤 1 日 4 g を朝・夕 2 回二分割投与し、その臨床的效果と細菌学的効果および安全性について検討した。

## II. 成績

### 1. 血清中濃度

組織移行検査を行なった 10 例について、その濃度を Table 1 に示した。

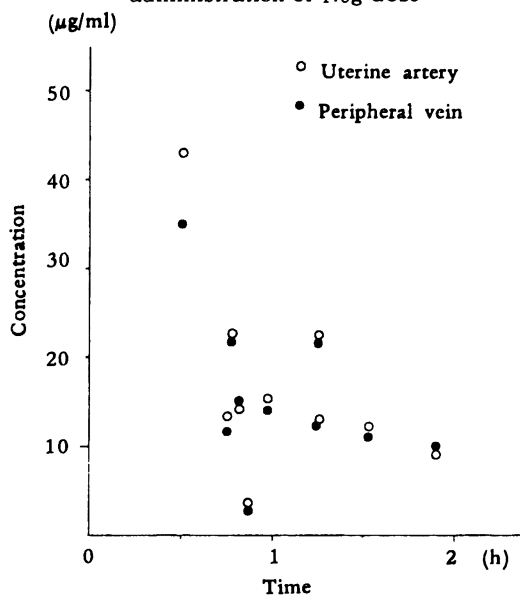
子宮動脈血での 6315-S の濃度は、投与後時間の経過とともに二相性の減少を示した。肘静脈血での濃度も子宮動脈血とはほぼ同様の値を示したが、子宮動脈血中濃度に比しやや下回る結果であった (Fig. 2)。

### 2. 組織移行

6315-S の子宮および附属器への移行を Fig. 3 に示した。

各組織とも時間の経過とともに直線的な減少傾向を示した。おおむね子宮頸部、子宮腔部への移行が高く、1

Fig. 2 Serum and tissue concentrations of 6315-S after intravenous administration of 1.0g dose



時間前後での濃度は約  $10 \mu\text{g/g}$  であった。子宮体部筋層、卵管、卵巣ではほぼ近似した移行を示し、子宮内膜への移行がもっとも低かった (Fig. 3)。

### 3. 骨盤死腔移行

6315-S の骨盤死腔移行検査を行なった 6 例についてその濃度を Table 2 に示した。

ここで症例 2 は他の 5 例とは掛け離れた値を示したため、平均  $\pm$  S.D. では症例 2 を除外した。組織移行での

Fig. 3 Tissue concentrations of 6315-S after intravenous administration of 1.0g dose

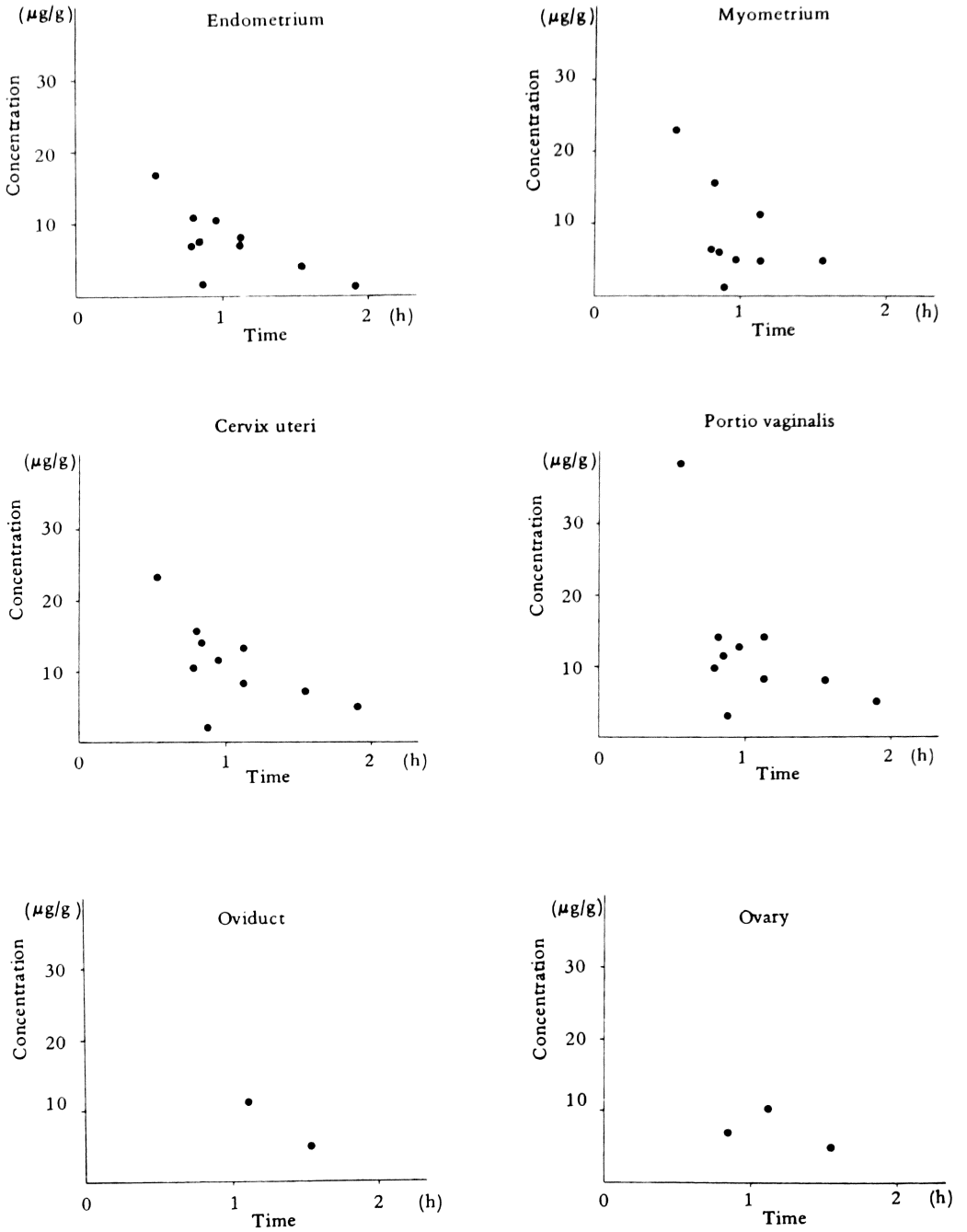


Table 2 Concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose

	Case No.	Name	Age (y)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )										
				0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8 hours	
Serum	1	M. S.	53	0	37.0	15.2	6.2			2.6		0.6		
	2	M. H.	63	0	96.8	81.6	77.6		24.0		7.70		3.60	
	3	Y. S.	32	0	31.4	12.5	5.12		1.29		0.4			
	4	T. N.	66	0	46.4	20.4	8.30		3.00		1.11			
	5	H. K.	44	0	43.0	21.2	9.4		3.1		0.68			
	6	K. H.	48	0	39.3	13.9	8.36		1.97		0.82			
	Mean $\pm$ S. D. *					39.4 $\pm$ 5.13	16.6 $\pm$ 3.51	7.48 $\pm$ 1.57		2.39 $\pm$ 0.68		0.72 $\pm$ 0.24		
	Case No.	Name	Age (y)	Retroperitoneal fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )										
				0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8 hours	
Retroperitoneal fluid	1	M. S.	53	0	4.7	12.5	18.0	11.0	10.0	5.4	4.0			
	2	M. H.	63	0	2.10	17.6	30.8	48.4	49.2	55.6	53.6	52.8	46.4	
	3	Y. S.	32	0	0.29	4.6	9.2	12.1	7.1	4.4	3.0			
	4	T. N.	66	0	17.4	60.4	47.6	28.2	14.9	10.6	7.20			
	5	H. K.	44	0	—	2.2	14.4	23.2	20.8	13.3	7.2			
	6	K. H.	48	0	15.0	37.2	28.8	16.4	11.4	7.15	5.06			
	Mean $\pm$ S. D. *					9.35 $\pm$ 7.08	23.4 $\pm$ 22.3	23.6 $\pm$ 13.6	18.2 $\pm$ 6.59	12.8 $\pm$ 4.71	8.17 $\pm$ 3.32	5.29 $\pm$ 1.69		

\* except case 2

結果と同様血中濃度は二相性の減少を示したが、骨盤死腔液中濃度では2時間前後にピークを示す移行がみられ(2時間値平均: 23.6 $\pm$ 13.6  $\mu\text{g/ml}$ )以後緩やかに減少した(Fig. 4, 5)。

#### 4. 臨床成績

感染症5例に対する臨床成績をTable 3に示した。

すべて骨盤内感染例で、骨盤内・ダグラス窩膿瘍2例、骨盤死腔炎2例、限局性腹膜炎1例であり、投与期間は4~25日、総投与量は16~98gであった。5例中2例より *Bacteroides fragilis* 2株、*E. coli* 1株を検出し、本剤投与によりすべて消失したが、投与後1例より *Pseudomonas aeruginosa* の出現を認めた。臨床効果は著効1例、有効4例で無効例はなかった。全例、副作用を認めなかったが、臨床検査値異常として GOT・GPTの上昇、GOT・好酸球増多、LAP・ $\gamma$ -GTP上昇の各1例(合計3例)が認められた。

#### III. 考察とまとめ

6315-Sは、オキサセフェム系の新しい抗生物質であり、LMOXの持つグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら、多くの第三世代系抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力とアルコールとの相互作用(Disulfiram様作用)を改良した抗生物質として選択されたものである<sup>1, 2)</sup>。

好気性・嫌気性を通じてグラム陽性菌および陰性菌に広範囲抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、肺炎球菌に第一世代セフェム系抗生物質と同等の強い抗菌力を有し、またグラム陰性菌では、特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Haemophilus influenzae* に強い抗菌力を有する<sup>3, 4)</sup>。しかし、ブドウ糖非醗酵菌に対する抗菌力は弱く、腸球菌および緑膿菌には無効である。

本剤は、臨床上の有用性が期待しうると考えられ、本剤の体内動態を検討し、さらに臨床使用を試みた。

Fig. 4 Concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose (n=6)

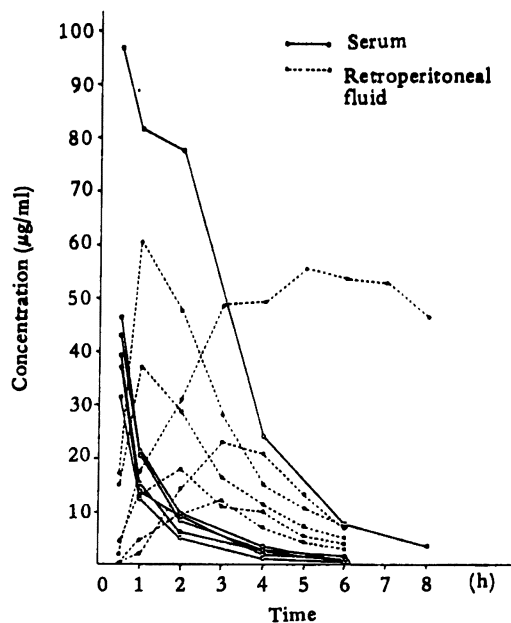


Fig. 5 Average concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose (n=5) (except case 2)

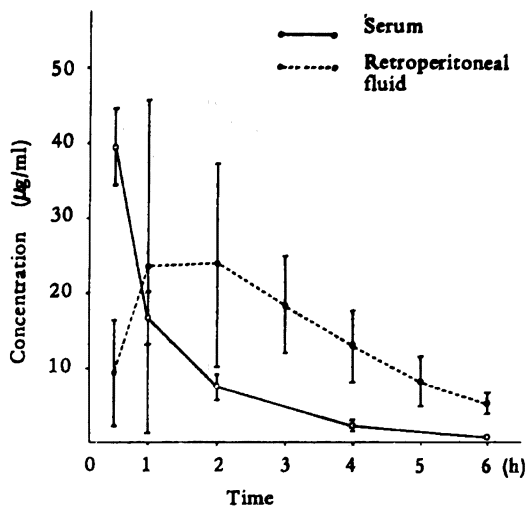


Table 3 Clinical results of 6315-S

Case	Age Weight(kg)	Diagnosis Underlying disease complication	Administration of 6315-S				Isolated organism Before After	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect Adverse finding
			Daily dose (g x )	Method	Duration (days)	Total dose				
1 M. O.	17	Douglas abscess	2 x 2	D. I. (1.0h.)	25	98	<i>E. coli</i>	Good	Replaced	(-) GOT 24 → 91 GPT 22 → 80
	65.0	(-)					<i>P. aeruginosa</i>			
2 M. S.	31	Localized peritonitis	2 x 2	D. I. (1.0h.)	11	42	Unknown	Good	Unknown	(-) Eos. 1 → 7% GOT 19 → 52
	45.5	(appendicitis)					Unknown			
3 M. K.	51	Retroperitoneal space infection	2 x 2	D. I. (0.5h.)	6	20	Unknown	Excellent	Unknown	(-)
	49.0	(Cervix uteri Ca.)					Unknown			
4 K. H.	57	Abscess of intrapelvic	2 x 2	D. I. (1.0h.)	8	32	<i>B. fragilis</i>	Good	Eradicated	(-) LAP 52 → 93 γ-GTP 14 → 23
	58.0	(Cervix uteri Ca.)					(-)			
5 Y. I.	39	Retroperitoneal space infection	2 x 2	D. I. (0.5h.)	4	16	Unknown	Good	Unknown	(-)
	40.0	(Cervix uteri Ca.)					Unknown			

今回の我々の産婦人科領域での組織移行、臨床例における検討では以下の結果を得た。

#### 1. 子宮および付属器組織内移行について

本剤 1 g one shot 静注後の血中濃度は二相性の減少を示し、その消失速度は速やかであった。子宮動脈血濃度、肘静脈血濃度ともに同様のパターンで推移したが、肘静脈血濃度は子宮動脈血濃度をやや下回る結果であった。

子宮および付属器組織内への移行は良好であり、特に子宮頸部、子宮腔部への移行が良好であった。濃度の推移は直線的減少を示した。

#### 2. 骨盤死腔滲出液中への移行について

本剤 1 g one shot 静注後の血中濃度は、子宮・付属器への移行測定時と同様二相性の減少を示した。

骨盤死腔滲出液中濃度は、投与後 2 時間前後にピーク ( $23.6 \pm 13.6 \mu\text{g/ml}$ ) を示し、その移行は比較的速やかであり良好な成績が得られた。ここで、1 例のみ他の 5 例とは異なった推移を見たが、この症例は腎機能低下があり、かけ離れた結果を示したものと思われた。

#### 3. 臨床成績について

産婦人科領域感染症 5 例（すべて骨盤内感染例）に本剤の使用を試みたが、すべてに有効以上の臨床効果を認めた。細菌学的効果も、菌交代を 1 例に認めたものの本剤投与前に認められた細菌はすべて陰性化した。

4. 副作用は全例で認めなかったが、3 例に臨床検査値の異常を認めた。

以上より、6315-S は産婦人科領域の感染症に対し安全かつ有効な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, A Novel Oxacephem for Parenteral Use : Antibacterial activity and Pharmacology. 23rd ICAAC, Abst. 130 : Oct 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 2) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of  $\beta$ -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201 : Oct 8~10, 1984 (Washington)
- 3) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, A Novel Oxacephem for Parenteral : Bacteriological *In vitro* and *In vivo* Study. 24th ICAAC, Abst. 201 : Oct 8~10, 1984 (Washington)
- 4) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *In vitro* and *In vivo* Activity of 6315-S Against Anaerobic Bacteria. 24th ICAAC, Abst. 201 : Oct 8~10, 1984 (Washington)

**6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

MITSURU NISHIMURA, YUKIO OHMOMO, HIDEO YAZAWA and SHOSHICHI TAKEUCHI  
Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University, School of Medicine

JINICHI HANAOKA, YUUSUKE MINAGAWA and AKITERU TOKUNAGA  
Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata City Hospital

We performed basic and clinical studies on a new oxacephem antibiotic for injection, 6315-S (flomoxef) in obstetrics and gynecology and obtained the following results :

1) Distribution into uterus and adnexa

The study included 10 women with hysteromyoma, on whom a simple total hysterectomy was performed. After 1g 6315-S single-dose i. v. injection, blood concentration indicated 2-phase reduction, and deceleration increased. As to distribution, concentration in cubital venous blood tended to be somewhat lower than in uterine arterial blood, and high in cervix uteri and portio vaginalis.

2) Penetration into exudate from pelvic dead space

We studied 6 patients with uterocervical cancer on whom radical hysterectomy was performed. After 1g 6315-S single-dose i. v. injection, serum concentration also showed a 2-phase decrease, and reached a peak ( $23.6 \pm 13.6 \mu\text{g/ml}$ ) about 2 h after administration. It was, however, relatively faster, and good results were obtained.

3) Clinical results

6315-S was administered to 5 patients with obstetric and gynecological infection (Douglas' abscess, 1 ; localised peritonitis, 1 ; retroperitoneal space infection, 2 ; intrapelvic abscess, 1). All cases showed clinical efficacy, ranking as good or excellent. Bacteriologically, only one case of replacement was observed. All organisms isolated before treatment were eradicated.

No adverse effects were observed, but abnormal laboratory findings were detected in 3 cases (increase in GOT and GPT ; increase in GOT and eosinophilia ; increase in LAP and  $\gamma$ -GTP).