

## 産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の

## 基礎的臨床的検討

松田静治

順天堂大学産婦人科

鈴木正明・宮崎一郎

江東病院産婦人科

山本 勉

越谷市立病院産婦人科

本邦で開発された新 oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を試みた。

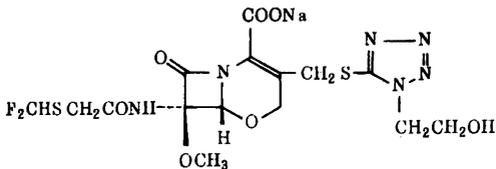
本剤 1.0g 静注後の子宮および子宮付属器各組織への移行性は良好で、各種産婦人科領域感染症における主な起炎菌を十分に cover できる濃度が得られた。

臨床応用として、静注(点滴)により骨盤内感染症(子宮内膜炎、子宮付属器炎、子宮留膿腫)および手術創感染症の4症例に本剤1日2.0gを投与し、全例有効以上の成績を得た。さらに penicillin・cephem 耐性の *Staphylococcus aureus* を起炎菌とする敗血症の1例には、1日4.0gの投与で有効であった。細菌学的効果は、菌検出例が3例と少なかったが、全例陰性化を認めた。

なお、副作用および臨床検査値には特記すべきものは認めていない。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、新しく塩野義製薬研究所で開発された oxacephem 系の抗生剤であり、下記に示す構造式を有する (Fig. 1)。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤は、グラム陽性菌・グラム陰性菌および各種の嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌および嫌気性菌には第三世代 cephem 系抗生剤の抗菌力を保持しながら、その弱点とされるグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが特徴とされている<sup>1-3)</sup>。また、近年臨床上問題視されつつある cephem・methicillin 耐性の *S. aureus* に対して強い抗菌力を示すことが指摘されている<sup>4)</sup>。

本剤の健常成人における体内動態は、Cefotiam (CTM) あるいは Cefmenoxime (CMX) とよく類似した pattern を示し、尿中への排泄も良好で、かつ低毒性である。

今回、我々は 6315-S の産婦人科領域各種性器感染症に対する、臨床的有用性を検討する目的で、子宮および子宮付属器組織への移行性と臨床応用の検討を行なったので、以下にその成績について述べる。

## I. 試験材料と方法

## 1. 子宮および子宮付属器組織移行

## 1) 対象

6315-S の子宮および子宮付属器組織への移行性を検討する目的で、4例の子宮筋腫症例に単純子宮全摘術施行前、本剤 1.0g を1回静注(3分かけて)、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を、また、手術終了時に肘静脈血を採取した。

一方、組織内濃度測定のため、全摘した子宮から筋腫部分を除き、正常組織とおもわれる子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部および卵管・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 6315-S の皮内反応は、全例陰性であり、肝・腎機能も正常であった。

## 2) 方法

6315-S の濃度は、*Escherichia coli* 7437 を検定菌として、帯培養法にて測定した。血中濃度の測定におい

ては、標準希釈系列の調整にヒト凍結血清（大日本製薬 K. K.）および 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用い、被検血清は原液のままか、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) 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濾紙で十分に拭いてから、組織重量を精密に測定し、その 3～4 倍量の 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) 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 (pH 7.0) を標準液の調整に使用した。

## 2. 臨床的検討

昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 1 月までに、当科に入院した女性性器感染症 5 症例を対象とし、6315-S の投与を行なった。

症例の内訳は、子宮内膜炎、子宮留膿腫、子宮付属器炎、術後腹壁創感染および敗血症の各 1 例である。

年齢は、33 歳から 60 歳で、投与方法は 1 日 2 g (分 2) の点滴静注を原則としたが、敗血症症例においてのみ、その疾患の重篤度を考慮して 4 g (分 2) の投与を行なった。投与期間は、5 日から 12 日間で、本剤の総投与量は 10～48 g であった。

細菌培養は、子宮内容、ダグラス窩穿刺液あるいは創部穿刺液からその内容物を採取して行ない、敗血症症例においては血液培養を施行した。細菌学的効果は、検出された有意菌の消長をみて、陰性化（消失）、減少、不変および菌交代に分けて判定した。

臨床効果は、自他覚所見の推移により、以下の基準で判定を行ない著効、有効、無効の 3 段階で判定した。

- (1) 著効：主要自他覚所見が、3 日以内に著しく改善し、治癒した場合。
- (2) 有効：主要自他覚所見が、3 日以内に改善傾向を示し、その後治癒に至った場合。
- (3) 無効：自他覚所見が不変または悪化をみた場合。

本剤使用中における副作用については、本剤に起因するとおもわれる症状を厳密に観察した。また、本剤投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数, 血液像), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p), 腎機能検査 (BUN, S-Cr), 尿検査を行ない、検査値異常変動を示した症例については、本剤との関連の有・無について検討を加えた。

## II. 成績

### 1. 婦人性器組織内濃度

子宮筋腫にて子宮全摘術を施行した 4 例を対象に術

前、本剤 1.0 g の one shot 静注を行ない、各種性器組織内への本剤の移行を、投与後 1 時間 40 分から 2 時間 20 分の摘出材料で検討した。子宮動脈結紮時間が摘出時間を示すが、そのときの肘静脈血清中濃度は 16.4～7.3  $\mu\text{g/ml}$  で子宮動脈血濃度の 16.6～8.2  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ近似した値を示した。

子宮および子宮付属器へは、本剤はかなり高い組織移行性を示しており、卵管、卵巣、子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部および子宮腔部の濃度は平均 3.09, 3.44, 2.49, 2.85, 5.03 および 5.66  $\mu\text{g/g}$  となり、個体差や各組織により若干のばらつきがみられるものの、本剤の婦人性器組織への移行は良好であった (Table 1, Fig. 2)。

### 2. 臨床成績

6315-S を産婦人科領域の性器感染症を中心に 5 例に使用した (Table 2, Fig. 3)。

その成績は、著効 1 例、有効 4 例となり、全例有効以上の成績が得られた。

以下、各症例につき、詳述する。

#### <症例 1> 子宮内膜炎・35 歳

本症例は、性交損傷によるとおもわれる腔壁裂傷を伴い、多量の出血と下腹部痛を訴え緊急入院した。入院時、子宮体部の圧痛抵抗と微熱、WBC 10.2 $\times$ 100, CRP 3 (+) を認めた。ダグラス窩穿刺では、漿液性分泌物を吸引するも、菌検出不能であった。本剤 1 日 2 g の静注投与後、自他覚所見は速やかに消失し、3 日目には WBC および CRP の正常化を認めた。

#### <症例 2> 子宮留膿腫・60 歳

子宮頸癌の診断で入院精査中 38.0 $^{\circ}\text{C}$  台の発熱およびやや悪臭ある帯下の増量を認め、子宮内培養により *Staphylococcus epidermidis*, *a-streptococcus* および *Peptostreptococcus* sp. が分離された。本剤 1 日 2 g の点滴静注で治療を行ない、治療開始後 4 日目には解熱し、WBC の正常化および菌の陰性化 (子宮内培養) を認めた。

#### <症例 3> 右子宮付属器炎・33 歳

本症例は、38.0 $^{\circ}\text{C}$  台の発熱と下腹部痛を訴え入院した。内診により右付属器に著明な圧痛と硬結を触知し、WBC 12.6 $\times$ 100, CRP 5 (+) であった。本剤 1 日 2 g の点滴静注後、3 日目には解熱し、下腹部痛も消失、5 日目には全ての自他覚所見の消失をみた。なお、入院時の子宮内培養は陰性であった (Fig. 3)。

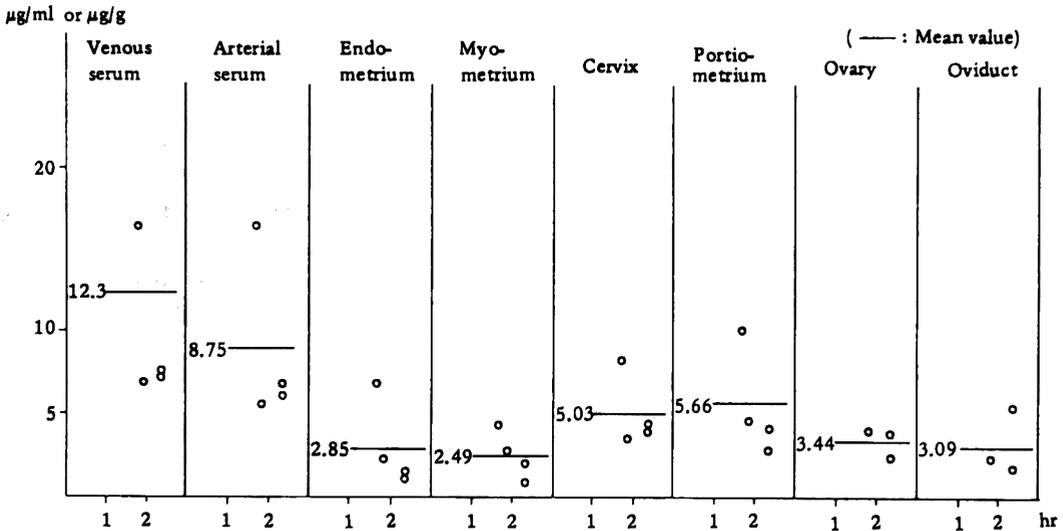
#### <症例 4> 腹壁術後創感染・48 歳

下腹部痛と微熱を伴う過多月経と月経困難症を主訴に入院。超手掌大の子宮筋腫の診断のもと、単

Table 1 Concentration of 6315-S in serum and genitalia (1g, I. V.)

Time	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Uterus ( $\mu\text{g/g}$ )				Ovary ( $\mu\text{g/g}$ )	Oviduct ( $\mu\text{g/g}$ )
	Venous	Arterial	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix	Portio-metrium		
1°40'	16.40	16.60	6.96	4.28	8.28	11.30	—	—
1°50'	6.90	5.50	2.00	2.68	3.60	4.60	4.00	2.32
2°20'	7.20	6.20	1.36	0.96	4.32	4.12	3.88	1.68
2°20'	7.30	6.70	1.08	2.04	3.92	2.60	2.44	5.28
Mean ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )	12.3 $\pm 6.5$	8.75 $\pm 5.26$	2.85 $\pm 2.77$	2.49 $\pm 1.39$	5.03 $\pm 2.19$	5.66 $\pm 3.86$	3.44 $\pm 0.87$	3.09 $\pm 1.92$

Fig. 2 Blood and tissue levels of 6315-S ON 1g. IV (n=4)



純子宮全摘術と両側付属器摘除術を施行した。手術時両側卵管は、炎症性腫脹(卵管留膿腫)を呈し、病理組織所見上化膿性子宮付属器炎であった。本症例では、術後 Cefoperazone (CPZ) 1日2gを感染予防に4日間投与したが、5日目頃より術創部に感染を惹起し、腹壁正中切開創を中心に鶏卵大の発赤・硬結が著明となり、創部穿刺液より *Acinetobacter calcoaceticus* (MIC: 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) および *Peptostreptococcus* (MIC: 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) が分離された。また、同時にダグラス窩穿刺を行ない、淡黄色の滲出液を吸引し得たが培養陰性であった。本症例では、切開排膿とともに本剤を1日2gの点滴静注投与を行ない、治療を開始したところ3日目には膿汁の消失を認め、5日目には局所の発赤・硬結の消失および菌の陰性化を認めた。なお、術創感染の成因としては子宮付属器炎からの連続感染が考えられた。

#### <症例 5> 敗血症・33歳

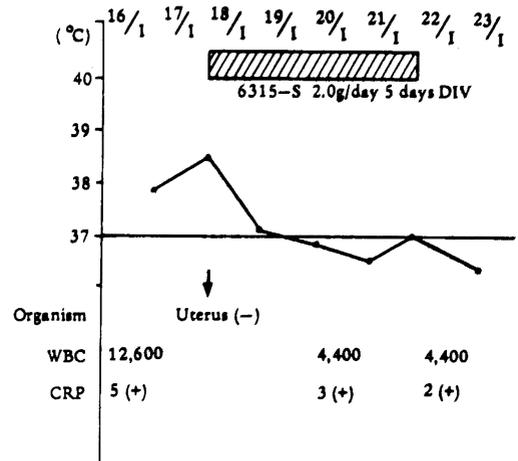
本症例は、妊娠35週頃より発熱を訴え前医のもとで入院中も各種 cephem 系抗注剤と amino 配糖体系抗注剤にて治療を受けるも無効であった。前期破水の疑いにて当科入院、妊娠36週5日胎児切迫死のため緊急に帝王切開術を施行した。術後も高熱を持続し、下腹部圧痛を伴い、敗血症を疑い血液培養を行なった。その結果 penicillin/cephem 耐性の *S. aureus* (Cefoperazone, Latamoxef, Cefotiam, Cefazolin, Cefotaxim, Piperacillin, Ampicillin および Penicillin-G に感受性なし)を検出、このため cephem 剤から Minomycin と Amicacin の併用に切替も病状の改善傾向を示さず、血中の *S. aureus* の減少ないしは消失を認めず、本剤に変更した症例である。

本剤1日4g(分2)の点滴静注で治療を開始したと

Table 2 Clinical effect of 6315-S in genital female infection

No.	Age	Diagnosis	Dosage (g) & Route		Organism		Alter	Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect
			Daily dose(g) (Route)	Duration (day)	Total dosage (g)	Before				
1	35	Endometritis	2.0 (IV)	6	12	DOUGLAS' pouch: (-)	/	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC ↓ CRP ↓	+	-
2	60	Pyometra (cancer of the cervix)	2.0 (DIV)	5	10	Uterus: <i>S. epidermidis</i> (+) <i>α-streptococcus</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	(-)	Fever ↓ Leukorrhea ↓ WBC ↓	+	-
3	33	Adnexitis (right)	2.0 (DIV)	5	10	Uterus: (-)	/	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ WBC 2,600 → 4,400 CRP ↓	++	-
4	48	Postoperative wound infection (abdominal)	2.0 (DIV)	6	12	Incisura: <i>A. calcoaceticus</i> (+) <i>Peptistreptococcus</i> (+)	(-)	Fever ↓ Rednes ↓	+	-
5	33	Sepsis	4.0 (DIV)	12	46	Blood: <i>S. aureus</i> (++)	(-)	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓	+	-

Fig. 3 Case No. 3 F. Y. 33y. Adnexitis purulenta



ころ、5日目より漸次平熱化し、自覚所見の改善傾向も認められ、11日目には完全寛解し、血液培養も陰性となった。なお、本症例については、その経過を Fig. 4 に示した。

今回検討した5症例のうち、菌の検出された症例は3症例と少なかったが、その細菌学的効果は、全例陰性化を認めた。

なお、本剤投与時の副作用および投与前後の臨床検査値（肝機能、腎機能など）には、特記すべき異常所見は認められなかった（Table 3）。

### III. 考 察

近年 cephem 剤の開発が目覚ましく、抗菌力および分解酵素に対する安定性の面で、特色ある数多くの薬剤が登場している。しかし、第三世代 cephem 剤はグラム陰性菌に対する抗菌力が一段と優れているものの、グラム陽性菌に対する抗菌活性が低い弱点を有している。この点、各 cephem 剤についてはそれらの特色を生かした使用方法が望まれる現況である<sup>5)</sup>。

Oxacephem 系の抗生剤である Latamoxef については、骨盤内感染症、尿路感染症に対する有用性から、すでに我々の領域では頻用されており、周産期妊婦における安全性についても報告されている<sup>6, 7)</sup>。ここに報告する 6315-S (Flomoxef: FMOX) は oxacephem 系の新しい注射用抗生剤であり、グラム陰性菌、嫌気性菌には第三世代 cephem 剤にほぼ匹敵した抗菌力を有するほか、グラム陽性菌に対する抗菌効果が期待される薬剤である<sup>1, 2)</sup>。さらに、本剤の吸収はよく、血中濃度も

Fig. 4 Case No. 5 R.N. 33y. Sepsis

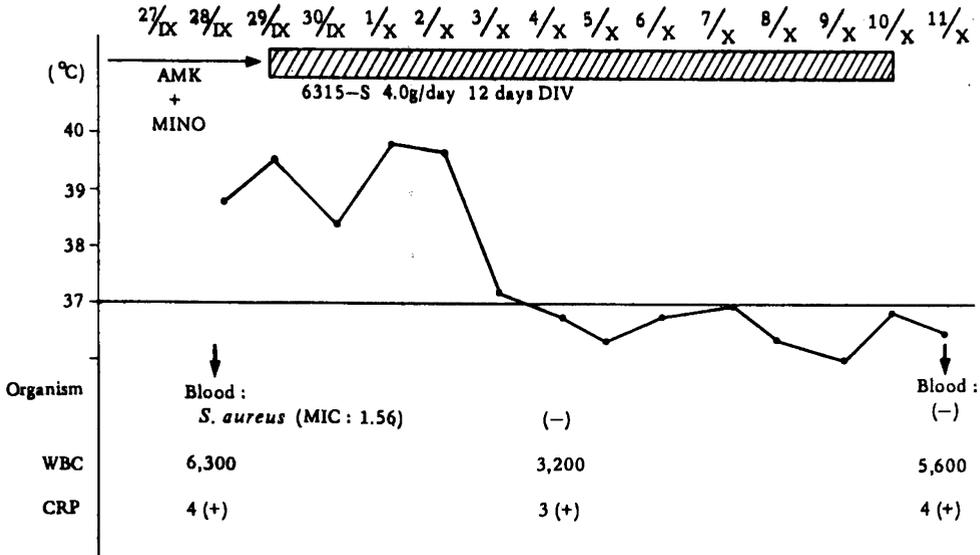


Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S administration

No.		RBC (x10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Ht	WBC	Plat. (x10 <sup>4</sup> )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-p (K.A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	261	9.3	28.4	10,200	-	-	-	-	14.3	0.9
	After	232	8.2	24.7	5,000	-	71	35	2.5	6.8	0.7
2	Before	226	6.6	20.5	9,800	20.6	11	3	1.5	-	-
	After	236	7.1	21.8	7,600	23.9	16	3	1.5	-	-
3	Before	352	12.1	36.6	12,600	18.7	13	5	1.3	14.8	1.0
	After	331	11.1	34.6	4,400	16.4	16	11	1.1	15.3	0.8
4	Before	365	10.0	31.5	10,500	-	13	5	-	10.5	0.8
	After	392	10.8	34.0	10,200	-	-	-	-	-	-
5	Before	447	12.6	37.9	2,700	7.4	8	13	42	10.1	-
	After	413	11.6	34.9	5,600	12.0	25	22	91	11.1	-

CTM, CMX とほぼ類似した濃度曲線がみられる<sup>3)</sup>ことから、今回我々は 6315-S の基礎的検討の一つとして、本剤 1.0g one shot 静注時の婦人性器組織への移行性を検討した。

すなわち、投与後 1 時間 40 分～2 時間 20 分の成績では、症例により若干のばらつきがみられるとは言え、子宮各組織（筋層、内膜、頸部、腔部）、卵管、卵巣の各組織を通じ、平均 2.5～5.6 μg/g の濃度移行がみられ、これらの値は産婦人科領域の感染症から高頻度に分離される *E. coli* などのグラム陰性桿菌の MIC を cover できる成績とおもわれる。したがって、我々の領域で検出

率の高い嫌気性菌を含めて、さらにブドウ球菌を加えた本剤の幅広い抗菌力と性器組織への移行性を考えあわせると、本剤の臨床上の有用性は十分に予測できるものである。

つぎに臨床成績であるが、骨盤内感染症は起炎菌の分離が困難なことが多いこと、また、分離できても起炎菌にいろいろな pattern がみられること、複数菌の分離が多いこと<sup>3)</sup>を考えると、本剤のような広域抗生剤の使用意義は高いものである。事実、今回の臨床例は僅か 5 例にすぎなかったが、1 日 2 g の静注(点滴)、5～12 日間の投与で、全例有効の成績が得られたことより、頻度

の高い子宮内感染、子宮付属器炎への本剤の臨床応用は充分期待できる。そのほか、今回 penicillin・cephem 耐性の *S. aureus* 性敗血症に使用し、有効な結果を得た自験例があり、このことは cephem 剤のなかでも特にブドウ球菌感染症に対する効果を特色とする本剤の利点が裏付けられよう。投与量では、静注ないしは点滴静注法で1日2g投与が中等度感染症に対しての一般的な用量と考えてよいが、前記の敗血症のような場合、投与量の増量が必要と考えられる。

副作用については、特に問題となる点は認められていない。

#### 文 献

- 1) TSUJI, T. ; H. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S (Flomoxef), A new member of the oxacephem antibiotic. *J. Antibiotics* 38 (4) :446~476, 1985
- 2) 亀田康雄, 永田 弘, 元川清司, 深尾 孝, 中本省三, 渡辺芳浩, 吉田 正 : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 35 (S-1) ; 76~107, 1987
- 3) 第34回日本化学療法学会総会; 新薬シンポジウム: 6315-S (Flomoxef), 倉敷, 1986
- 4) 松田静治: 抗生剤の進歩. 産科と婦人科 52 : 31~39, 1985
- 5) 松田静治: 第一・二・三代のセフェム剤の使い分け. *日本臨床* 42 : 223~224, 1984
- 6) 松田静治ほか: 産婦人科領域における 6059-S (Latamoxef) の臨床応用. *Chemotherapy* 28 (S-7) : 883~891, 1980
- 7) 高瀬善次郎, 松田静治ほか: 周産期における Latamoxef の基礎的, 臨床的研究. *Jap. J. Antibiotics* 37 : 991~1025, 1984
- 8) 松田静治: 骨盤内感染症. 産婦人科の実際 31 : 959~963, 1982

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

SEIJI MATSUDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

MASAAKI SUZUKI and ICHIRO MIYAZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

TSUTOMU YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Koshigaya City Hospital

Basic and clinical studies were conducted on 6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic developed in Japan, in the obstetric and gynecological field.

Following i. v. injection of 1.0 g, the drug was well transferred into tissues of the uterus and adnexa, giving sufficiently high tissue concentrations to control the pathogenic bacteria frequently involved in obstetric and gynecological infections.

Clinically, the drug was administered (i. v. drip infusion) in a daily dose of 2.0 g to 4 patients with intrapelvic infection (endometritis, adnexitis, and pyometra) or surgical wound infection. The treatment was either effective or very effective in all the cases. In one patient with septicemia caused by a penicillin/cephem-resistant strain of *Staphylococcus aureus*, the administration of 4.0 g a day was effective. Bacteriologically, eradication was obtained in all three cases in which the causative organism could be identified.

With regard to side effects and laboratory values, there were no findings of note.