

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の 基礎的, 臨床的検討

小幡 功・今川信行・小池清彦・森本 紀・蜂屋祥一
東京慈恵会医科大学産婦人科教室

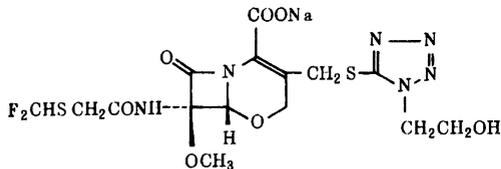
林 茂一郎・林 茂興・大和竜夫
立正佼成会附属佼成病院産婦人科

6315-S (Flomoxef) の子宮および子宮付属器組織, 骨盤死腔浸出液への移行性と産婦人科領域感染症に対する有用性と安全性を検討し, 次の結果を得た。

1. 6315-S 1g one shot 静注投与により子宮組織および子宮付属器組織は C_{max} 16.7~34.35 $\mu\text{g/g}$, T_{max} 0.13~0.45 時間と良好な移行性が認められた。
2. 骨盤死腔浸出液では本剤投与後 2 時間から 6 時間に $11.91 \pm 18.61 \mu\text{g/ml}$ の高い移行性が認められた。
3. 産婦人科感染症例 30 例に本剤を投与し, 総合的効果判定基準で全例有効の成績を得た。
4. 細菌学的効果においても本剤投与により投与前認められた分離菌の 95.9% が消失した。
5. 本剤に対する分離菌の感受性を 10^6 CFU/ml に接種して検討した結果, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. lentum* を除いては MIC は低値を示していた。
6. 本剤投与中, 後に本剤の影響と思われる副作用は自覚症状所見や臨床検査値からは認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬(株)研究所で新たに開発された注射用抗生物質である。本剤の化学名は (6R,7R) -7- [2-(difluoromethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt である。分子式および分子量は $C_{15}H_{17}F_2N_8NaO_7S_2$, 518.44 で, 化学構造上, Latamoxef と同一の 1-oxacephem 骨格を有する点が特徴である (Fig. 1)。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



6315-S は静脈内投与により高い血中濃度が得られ, biological half life も比較的長く, 大部分が体内で代謝されず, 未変化体のまま尿中に排泄される特性を有する¹⁾。本剤の抗菌スペクトラムは Gram 陽性菌から

Gram 陰性菌まで幅広く, 抗菌力も Gram 陽性菌では Cefazolin と同等, Gram 陰性菌では Pseudomonas 属を除いて Latamoxef と同等の強い抗菌活性を示し, その上, β -lactamase についても Cephalosporinase 型の一部を除いて極めて安定であると報告されている^{2, 3)}。

今回, 著者らは 6315-S について基礎的には末梢血清, 子宮動脈血清, 子宮組織および子宮付属器組織, 骨盤死腔浸出液への経時的移行性について検索すると共に, 臨床的には産婦人科領域感染症例に投与し, 有効性ならびに安全性について検討したので, その成績について報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

昭和 60 年 9 月から昭和 60 年 12 月までに主として子宮筋腫と診断され, 腹式単純子宮全別術を施行した 47 例, 平均年齢 44.5 ± 4.2 (S. D.) 才を対象に, 術前に 6315-S 1g を one shot で静脈内投与し, 肘静脈血, 子宮動脈血, 子宮組織 (子宮腔部, 子宮頸部, 子宮体部筋層, 子宮内膜) および子宮付属器 (卵管, 卵巣) への

経時的移行性について検討した。また、骨盤死腔浸出液への移行性は子宮頸癌にて大汎子宮全副術を施行した6例、平均年齢46.7±16.6才を対象に6315-S 1g投与終了直後より経時的に骨盤死腔浸出液および肘静脈血を採取して検討した。

6315-Sの濃度測定は*Escherichia coli* 7437を検定菌とし、培地はトリプトソイ寒天培地(栄研)を用いカッブによる寒天平板拡散法で行なった。

測定値は、個体差を無視して実測値の平均値±S. D.による経時的推移について検討すると共に、その薬力学的解析は血清中濃度、組織内濃度についてはOne-compartment modelにより解析した。

2. 結果

検討した全症例の各時間における肘静脈および子宮動脈血清中の濃度と子宮各組織の濃度推移をTable 1に示した。

1) 肘静脈血清中および子宮動脈血清中の濃度推移

肘静脈血清中の6315-Sの濃度推移は投与後15分で平均56.0±8.07 (S. D.) μg/mlのpeak位を示したが、投与後1時間では平均23.1±6.92 μg/ml、2時間で平均85±2.75 μg/ml、と急速な減少を示した。その後は時間経過と共に減少を示し投与後6時間では平均0.77±0.21 μg/mlを示した。

子宮動脈血清中の濃度も投与後15分で平均53.6±11.77 μg/mlの最高値を示した後、肘静脈血清中の6315-Sの経時的濃度推移に類似した動態を示し、投与後6時間では平均0.68±0.24 μg/mlを示した (Table 2)。

2) 子宮組織および子宮附属組織の濃度推移

子宮組織内濃度は投与後15分から30分で子宮腔部で平均29.1±12.46 μg/g、子宮頸部で平均32.9±13.84 μg/g、子宮体部筋層で平均16.6±5.8 μg/g、子宮内膜で平均19.6±5.52 μg/gのpeakを示したが、その後は急速に減少して、投与後5時間では大部分が測定値以下の低値を示した。

卵管、卵巣組織では6315-S投与後30分でそれぞれ平均26.5±9.06 μg/g、平均22.7±5.68 μg/gのpeakを示した後子宮組織と同様に減少を示し投与後5時間では大部分が測定値以下の低値を示した (Fig. 2)。

3) 骨盤死腔浸出液の濃度推移

骨盤死腔浸出液の経時的濃度推移についてみると、症例により濃度推移に差が認められるものの骨盤死腔浸出液中濃度は投与後6時間にピーク値の11.92±7.36 μg/mlを示した後8時間後に6.95±5.02 μg/ml、10時間後に3.15±1.75 μg/mlと漸減していた。

同時に測定した血清中濃度は2時間後に18.21±13.46 μg/ml、4時間、6時間後にそれぞれ3.58±3.06、1.41±1.75 μg/mlの濃度を示していた (Table 3)。

3. 薬力学的解析結果

6315-S 1gをone shotで静脈内投与後の血清中濃度、子宮組織、子宮附属器組織内濃度についてPharmacokinetic parameterを算出し (Table 4) Simulation curveを作成した (Fig. 3~6)。

1) 肘静脈血清中および子宮動脈血清中の濃度

血清中濃度は、肘静脈血と子宮動脈血の各parameterは近似し、生物学的半減期(T_{1/2})はそれぞれ、0.66時間、0.68時間であった。また濃度曲線下面積(AUC)は肘静脈血で73.8 μg·hr/ml、子宮動脈血で74.5 μg·hr/mlを示した点から本剤の移行性が良好であることが認められた。

2) 組織内濃度

各組織の最高濃度(C_{max})は16.7~34.35 μg/mlで、子宮腔部、子宮頸部、卵管、卵巣、子宮体部筋層、子宮内膜の順で高濃度を示した。最高濃度に到達する時間(T_{max})は0.13~0.45時間であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和60年9月から昭和61年1月まで入院治療を要した中等度産婦人科感染症例30例を対象として6315-Sの臨床効果を検討した (Table 5)。

対象例の年齢は17才から56才まで分布し、年齢構成は10才代2例、20才代5例、30才代13例、40才代7例、50才代3例で平均年齢34.8±9.47 (S. D.) 才であった。また対象例の平均体重は52.3±6.95 (S. D.) kgであった。産婦人科領域感染症の内訳は、バルトリン腺腫瘍5例、急性子宮内感染症21例、急性子宮附属器炎4例であった。なお対象例中には本剤投与直前まで他抗生剤を使用した例や種々の免疫異常などを合併して感染防御能の低下がうかがえる基礎疾患を有する症例は認められなかった。

2. 投与量および投与方法

対象例30例は6315-S 1g、1日2回500 mlに溶解して投与した。投与日数は4~7日平均投与日数5.36±0.75 (S. D.) 日、投与総量は8~14 g、平均投与総量は10.73±1.50 (S. D.) gであった。

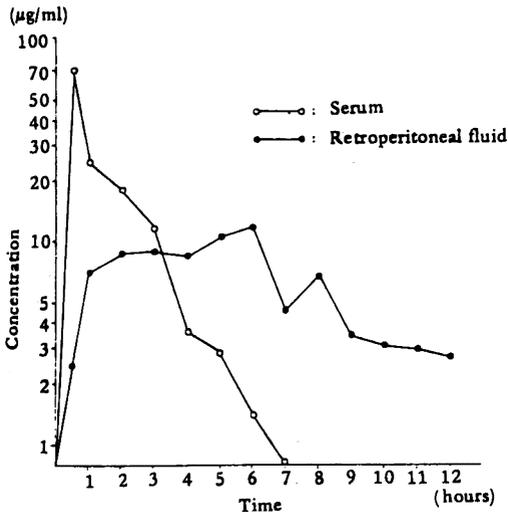
3. 効果判定基準

臨床効果判定は、本剤投与中、投与後の分離菌の消長、臨床検査値(白血球数、血沈、CRPなど)の推移や自他覚的に認められる臨床症状(発熱、疼痛、腫脹など)

Table 2 Mean tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous administration of 6315-S 1.0g dose

Group	Time	(n)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
			Venous blood	Uterine arterial blood	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	15 min.	5	56.0 ± 8.07	53.6 ± 11.77	17.4 ± 6.37	14.5 ± 4.06	13.7 ± 4.06	16.3 ± 6.43	32.9 ± 13.84	29.1 ± 12.46
2	30 min.	6	52.2 ± 10.71	54.2 ± 16.43	26.5 ± 9.06	22.7 ± 5.68	19.6 ± 5.52	16.6 ± 5.80	24.1 ± 4.95	25.5 ± 4.71
3	1 hr.	5	23.1 ± 6.92	23.3 ± 7.91	10.5 ± 2.59	12.0 ± 2.09	9.2 ± 2.65	8.6 ± 1.71	12.1 ± 2.64	13.6 ± 5.65
4	1.5 hr.	1	16.2	15.8	9.15	4.9	5.1	2.5	7.6	6.9
5	2.0 hr.	6	8.5 ± 2.75	8.3 ± 2.47	2.8 ± 1.29	4.6 ± 1.65	2.3 ± 0.87	2.1 ± 0.77	3.6 ± 1.24	3.8 ± 1.49
6	3.0 hr.	6	3.5 ± 0.81	3.2 ± 0.99	1.6 ± 0.70	2.3 ± 0.77	1.3 ± 0.28	1.1 ± 0.42	2.1 ± 1.07	2.5 ± 0.79
7	4.0 hr.	6	2.5 ± 0.51	2.5 ± 0.53	0.76 ± 0.15	1.1 ± 0.15	0.68 ± 0.08	0.62 ± 0.02	0.68 ± 0.23	1.3 ± 0.36
8	5.0 hr.	6	1.7 ± 0.93	1.5 ± 0.87	1.1 ± 0.52	0.93 ± 0.33	0.84	1.0	1.1 ± 0.52	1.0 ± 0.55
9	6.0 hr.	6	0.77 ± 0.21	0.68 ± 0.24	0.93	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

Fig. 2 Mean concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose (n=6)



の経過を詳しく観察して次のような3段階の判定基準に従って判定を行なった。

著効 (Excellent) : 主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合。

有効 (Good) : 主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。

無効 (Poor) : 主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

ただし、手術、切開など外科的療法を併用して著効であったものは、著効とせず有効とみなした。

4. 臨床検査

本剤の有効性および安全性に関する検討は、自他覚的症状と共に投与前、中、後に血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査、尿一般検査などを可能な限り実施し、客観的指標とした。

5. 細菌学的検査

全症例について原則として投与前、投与中(投与3日)、投与後(投与後5日)に分離材料(膿汁、子宮内分泌物、ダグラス窩穿刺液)を採取し、ケンキポーターに入れ、東京総合臨床検査センターに送付し、分離培養法によるSpeciesの同定を行ない、MICについては日本化学療法学会標準法により測定した。

Table 3 Concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0g dose

Case No.	Name	Age (yr.)	Weight (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)													
				0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 hr.
1	S. W.	19	43	0	30.0	16.0	6.95	3.30	2.20	1.18	0.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	T. T.	45	45.3	0	33.5	8.7	4.6	N.D.	N.D.	0.69	0.69	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	M. K.	35	-	0	124	56	44	35	5.8	0.68	0.68	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	M. U.	62	-	-	130	34	24	10.3	8.4	5.9	4.9	2.2	2.2	0.16	0.16	0.16	0.56
5	H. D.	69	43	-	-	24.2	20.0	7.68	0.17	1.64	0.30	0.17	0.15	0.16	0.16	0.16	0.16
6	S. T.	50	49	-	33.8	10.0	9.68	1.21	1.35	2.91	1.41	0.39	(1.18)	(0.16)	(0.86)	(1.90)	(0.56)
		46.7	45.1	0	70.26	24.82	18.21	11.90	3.58	2.91	1.41	0.39	(1.18)	(0.16)	(0.86)	(1.90)	(0.56)
		\pm	\pm		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm								
		16.6	2.45		46.39	16.40	13.46	12.08	3.06	2.12	1.75						

Case No.	Name	Age (yr.)	Weight (kg)	Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)													
				0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 hr.
1	S. W.	19	43	0	N.D.	N.D.	1.77	6.7	12.2	13.0	6.4	1.61	4.70	2.21	1.40	1.13	0.58
2	T. T.	45	45.3	0	2.22	17.9	20.8	12.2	8.6	8.0	5.1	2.6	1.38	1.31	1.17	N.D.	N.D.
3	M. K.	35	-	0	2.7	3.0	N.D.	N.D.	0.28	6.1	24.5	3.7	3.7	3.7	4.3	4.3	5.1
4	M. U.	62	-	-	N.D.	0.39	3.8	16.0	16.3	19.2	16.0	7.04	15.0	4.40	5.8	3.41	5.1
5	H. D.	69	43	0	<0.1	<0.1	<0.1	5.61	10.0	9.57	7.59	6.93	6.71	5.93	3.08	4.51	
6	S. T.	50	49	0	<0.1	<0.1	4.62	3.85	8.54	10.82	11.92	4.55	6.95	3.49	3.15	3.02	2.84
		46.7	45.1	0	2.46	7.10	8.79	9.03	8.54	10.82	11.92	4.55	6.95	3.49	3.15	3.02	2.84
		\pm	\pm					\pm									
		16.6	2.45					4.36	5.26	4.28	7.36	2.47	5.02	1.60	1.75		

Table 4 Pharmacokinetic parameters of 6315-S

	K_{31} (hr^{-1})	C_{max} ($\mu g/g$)	T_{max} (hr)		K_{el} (hr^{-1})	V (ℓ)	$T_{1/2}$ (hr)	C_0 ($\mu g/ml$)	AUC ($\mu g \cdot hr/ml$)
Oviduct	5.082	22.01	0.39	Elbow venous serum	1.057	12.82	0.66	78.0	73.8
Ovary	4.008	19.35	0.45						
Endometrium	5.067	16.71	0.39						
Myometrium	7.610	16.92	0.30	Uterine arterial serum	1,024	13.10	0.68	76.3	74.5
Cervix uteri	25.746	34.35	0.13						
Portio vaginalis	9.489	28.97	0.26						

Fig. 3 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous administration of 6315-S 1g IV

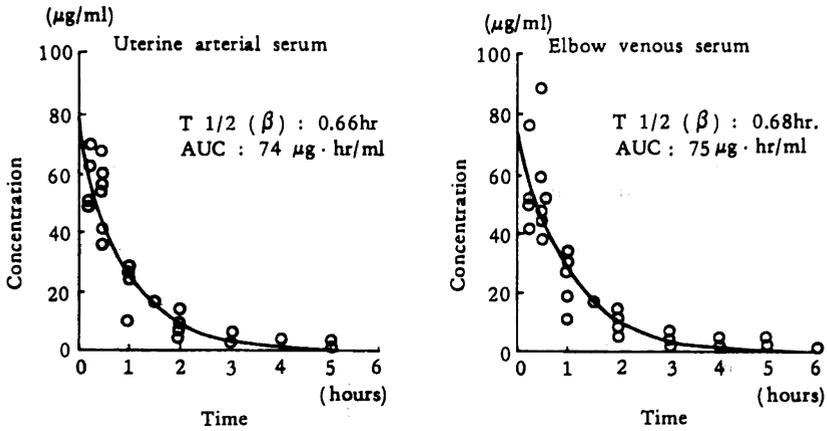
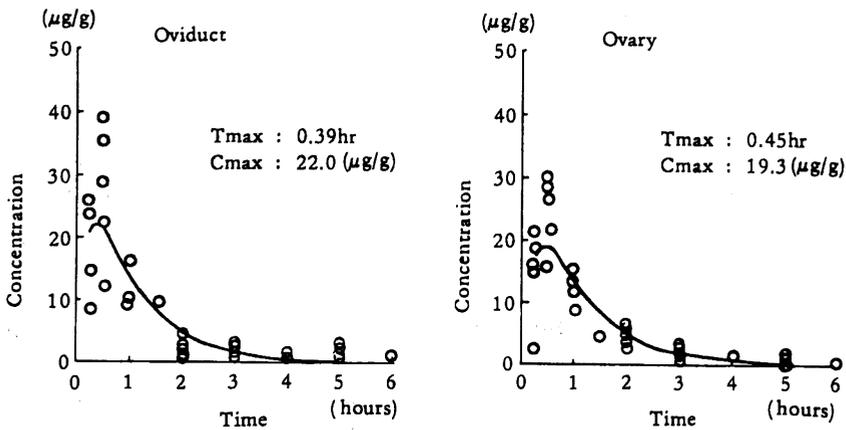


Fig. 4 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous administration of 6315-S 1g IV



6. 成績

1) 分離菌株と 6315-S の細菌学的効果

6315-S 投与前, 投与中, 投与後の培養成績を Table

6 に示した。

本剤投与前 30 症例から 48 株の分離菌が同定され, そのうち Gram 陽性菌が 22 株, Gram 陰性菌 6 株,

Fig. 5 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous administration of 6315-S 1g IV

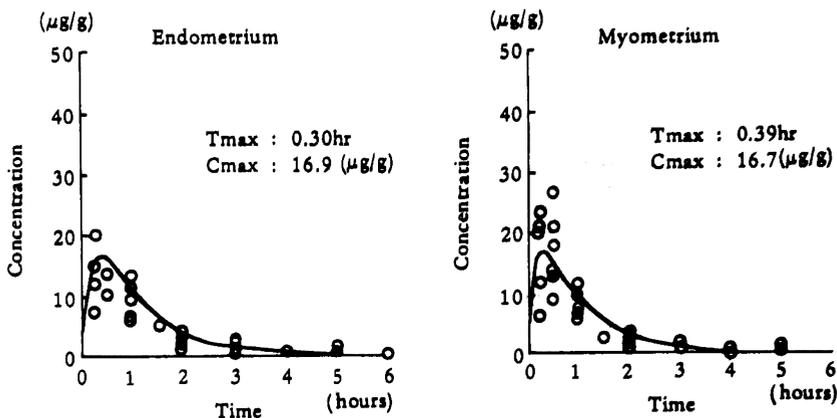
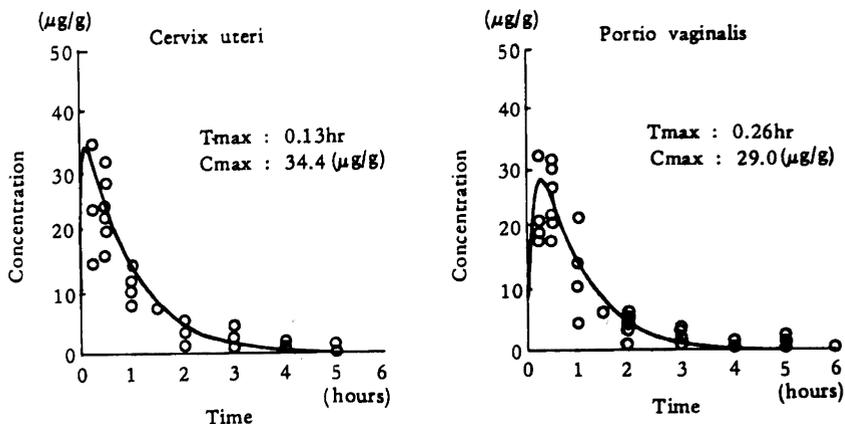


Fig. 6 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous administration of 6315-S 1g IV



嫌気性菌が20株認められた。分離頻度の高い菌株はCoagulase (-) *Staphylococcus* sp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus intermedius*, *Anaerobic Streptococcus* spであった。投与前分離菌が認められた30症例中17例からは単一菌が、他の13例からは2種以上の複数菌が分離された。

分離菌別に投与前に認められた48株の菌の推移を消失 (Eradicated), 存続 (Persisted), 投与後出現菌 (菌交代) (Appearing after treatment) (Replaced) に分けて検討した成績をも同Table 6に示した。その後は本剤投与による分離菌の消失率は97.9%であった。

2) 分離菌株の6315-Sに対する感受性

本剤投与前に検出された分離菌株を 10^8 CFU/mlに接種し、MICの分布を測定した結果をTable 7に示した。

Gram陽性菌では*E. faecalis* 3株以外はほとんどが $1.56 \mu g/ml$ 以下の感受性側に位置していた。Gram陰性菌および嫌気性菌では*Pseudomonas aeruginosa*, *Eubacterium lentum*そして*Peptostreptococcus asaccharolyticus*の各々1株を除いてすべて $1.56 \mu g/ml$ 以下の感受性側に位置していた。

3) 疾患別臨床効果

産婦人科領域感染症30例の概要はTable 8に示した。

総合効果は30例すべて有効であり無効または効果不

Table 5-1 Clinical effect of 6315-S

Case No.	Name	Age (yrs)	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism			Administration of 6315-S				Therapeutic effect	Side effect
					Before	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^4 CFU/ml	After (MIC- $\mu\text{g/ml}$) 10^4 CFU/ml	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route		
1	Y.Y.	42	52	Abscess of Bartholin's gland	<i>P. asaccharolyticus</i> (++) <i>E. faecalis</i> (++)	0.2 100	Negative	1 x 2	4	8	d.i.	Good	-
2	S.Y.	30	46	Abscess of Bartholin's gland	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) <i>S. equinus</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (+)	0.1 1.56 0.2	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
3	R.H.	28	58	Abscess of Bartholin's gland	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	3.13	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
4	E.M.	21	46	Abscess of Bartholin's gland	<i>S. agalactiae</i> (++)	0.39	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
5	H.T.	32	45	Abscess of Bartholin's gland	<i>P. anaerobius</i> (++)	0.78	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
6	H.S.	34	56	Acute endometritis	<i>E. coli</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>B. fragilis</i> (++)	0.1 0.05 1.56	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
7	T.Y.	42	48	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) <i>S. intermedius</i> (+)	0.2 1.56	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
8	T.H.	26	73	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.2	<i>A. caldacteticus</i> (+) > 100 <i>E. faecalis</i> (+) 100	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
9	K.S.	46	49	Acute endometritis	<i>E. coli</i> (++) <i>P. micros</i> (+) <i>P. vulgaris</i> (+)	0.05 0.2 1.56	<i>E. faecalis</i> (+) 100	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
10	M.H.	35	45	Acute endometritis	<i>P. prevotii</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+)	0.39 100	<i>E. faecalis</i> (+) 100	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
11	K.W.	32	48	Acute endometritis	Anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. (++)	0.39	<i>E. faecalis</i> > 100	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
12	R.H.	23	58	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.2	Negative	1 x 2	7	14	d.i.	Good	-
13	M.O.	37	54	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) <i>P. prevotii</i> (+)	0.78 0.39	<i>E. faecalis</i> (+) > 100	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
14	K.S.	56	61	Acute endometritis	Anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. (++)	0.39	Negative	1 x 2	4	8	d.i.	Good	-
15	S.M.	43	57	Acute endometritis	<i>S. agalactiae</i> (++)	1.56	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-

Table 5-2 Clinical effect of 6315-S

Case No.	Name	Age (yrs)	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism			Administration of 6315-S				Therapeutic effect	Side effect
					Before	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml	After (MIC: $\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route		
16	E.U.	31	56	Acute endometritis	<i>S. pyogenes</i> (++)	0.39	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
17	M.O.	34	48	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) <i>S. constellatus</i> (+)	1.56 0.39	<i>E. faecalis</i> (+) >100	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
18	E.S.	34	50	Acute endometritis	<i>S. intermedius</i> (++)	0.78	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
19	S.M.	46	59	Acute endometritis	<i>P. magnus</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (+)	0.39 6.25	<i>E. faecalis</i> (+) >100	1 x 2	7	14	d.i.	Good	-
20	K.W.	17	47	Acute adnexitis	<i>S. agalactiae</i> (+++)	1.56	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
21	H.S.	40	46	Acute endometritis	<i>S. intermedius</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+)	1.56 100	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
22	A.S.	31	51	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (++)	1.56	<i>Actinomyces naeslundii</i> (+) 12.5	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
23	H.H.	42	52	Acute endometritis	<i>S. sanguis</i> (+) Anaerobic <i>Streptococcus</i> sp. (+) <i>P. micros</i> (+)	1.56 0.39 0.2	<i>C. albicans</i>	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
24	K.S.	51	39	Acute endometritis	<i>S. agalactiae</i> (+)	1.56	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
25	A.K.	30	52	Acute endometritis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.2	Negative	1 x 2	4	8	d.i.	Good	-
26	K.A.	19	56	Acute endometritis	<i>S. intermedius</i> (++)	0.78	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-
27	K.O.	52	51	Acute endometritis	<i>P. anaerobius</i> (++) <i>E. lentum</i> (++)	0.2 6.25	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
28	Y.S.	29	58	Acute adnexitis	<i>P. aeruginosa</i> (+)	>100	Negative	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
29	Y.S.	30	44	Acute adnexitis	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.39	<i>E. faecalis</i> (+) >100	1 x 2	5	10	d.i.	Good	-
30	N.Y.	32	65	Acute adnexitis	<i>S. aureus</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> (+) Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.39 0.1 6.25	Negative	1 x 2	6	12	d.i.	Good	-

Table 6 Isolated organism and bacteriological response of 6315-S treatment

Isolated organism		No. of strains			No. of strains	Bacteriological response			Appearing after treatment (Replaced)
		Before	During	After		Eradicated	Persisted	Eradicated rate (%)	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1				1		100	
	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp.	11				11		100	
	<i>S. agalactiae</i>	4	1			4		100	
	<i>S. equinus</i>	1				1		100	
	<i>S. pyogenes</i>	1				1		100	
	<i>S. sanguis</i>	1				1		100	
	<i>E. faecalis</i>	3	8	8		2	1	50.0	7
Subtotal		22	9	8		21	1		7
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	2				2		100	
	<i>K. pneumoniae</i>	2				2		100	
	<i>A. calcoaceticus</i>			1					1
	<i>Actinomyces naeslundii</i>		1	1					1
	<i>C. freundii</i>		1						
	<i>P. aeruginosa</i>	1				1		100	
<i>P. vulgaris</i>	1				1		100		
Subtotal		6	2	2		6	0		2
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2				2		100	
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	3				3		100	
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1				1		100	
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	2				2		100	
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	2				2		100	
	<i>S. intermedius</i>	4	1			4		100	
	<i>S. constellatus</i>	1				1		100	
	<i>B. fragilis</i>	1				1		100	
	<i>E. lentum</i>	1				1		100	
	<i>Anaerobic streptococcus</i> sp.	3				3		100	
Subtotal		20	1	0		20	0		0
Fungi	<i>Candida albicans</i>		1	1					1
	Subtotal		1	1		0	0		1
Total		48	13	11		47	1	97.9	10

明の症例は認められなかった。また、疾患別臨床効果においても全例有効であり、本剤の有効率は100%であった。

7. 副作用

本剤投与中、投与後の自覚症状所見からは本剤の副作用と思われる症状は認められなかった。また、Table 9に示す通り投与前、投与後に施行した血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査、尿一般検査でも本剤の副作用と思われる異常値を示した症例も認められなかった。

III. 考 按

今日、臨床各科領域において、抗菌剤の発達や Compromised host の増加、分離菌の変化などから感染症の変貌が指摘されている。そこで、感染症の治療に

は、より強い抗菌活性を示し、Broad spectrum な抗菌力を有すると同時に副作用の少ない薬剤の開発が期待されている。

6315-S は、塩野義製薬(株)で開発された新しい oxacephem 系抗生物質で、Broad spectrum な抗菌域と強い抗菌活性を有し^{2, 3)}、 β -lactamase に極めて高い安定性を有するうえ、アルコールとの相互作用 (Disulfiram 作用) がない薬剤であると報告されている⁴⁾。

今回、本剤の産婦人科領域における有用性を基礎的には子宮および子宮附属器組織、骨盤死腔浸出液への経時的濃度移行性を、臨床的には産婦人科領域感染症に投与して検討した。

本剤 1g One shot 静脈内投与し、得られた実測値を

Table 7 MIC distribution against clinical isolates (10^8 CFU/ml)

Isolated organism		No. of strains	MIC (μ g/ml)													
			≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100		
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1				1										
	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp.	11		-	4	1	1	2	1	1						
	<i>N. agalactiae</i>	4				1		3								
	<i>S. equirus</i>	1						1								
	<i>S. pyogenes</i>	1				1										
	<i>S. sanguis</i>	1						1								
	<i>E. faecalis</i>	3														
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	2	1	1												
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1												
	<i>P. aeruginosa</i>	1														1
	<i>P. vulgaris</i>	1						1								
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2			1		1									
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	3			2						1					
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1				1										
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	2			2											
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	2				2										
	<i>S. intermedius</i>	4					2	2								
	<i>S. constellatus</i>	1				1										
	<i>B. fragilis</i>	1						1								
	<i>E. lentum</i>	1									1					
	Anaerobic streptococcus	3				3										

Table 8 Clinical effect of 6315-S

Diagnosis	No. of Patients	Excellent	Good	Poor	Clinical effective rate (%)
Abscess of Bartholin's gland	5	-	5	-	100
Acute endometritis	21	-	21	-	100
Acute adnexitis	4	-	4	-	100
Total	30		30		100

基に薬動力学的解析を One-compartment model により解析した結果、子宮および子宮付属器組織の C_{max} は $16.7 \sim 34.35 \mu\text{g/g}$ 、 T_{max} は $0.13 \sim 0.45$ 時間と良好な移行性が認められた。また、骨盤死腔浸出液についても本剤投与終了後、6 時間に peak 値の $11.92 \pm 7.36 \mu\text{g/ml}$ を示し 8 時間、10 時間後にそれぞれ 6.95 ± 5.02 、 $3.15 \pm 1.75 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、移行が血清に比べて遅れてくるものの高い移行性が認められた。これらの移行濃度は骨盤死腔炎等の起炎菌と考えられる各種 Gram 陰性菌、嫌気性菌の MIC を十分カバーする濃度でありその有効性が期待できる結果を示していた。

臨床的には 6315-S をバルトリン腺膿瘍 5 例、急性子宮内感染症 21 例、急性子宮付属器炎 4 例合計 30 例の

産婦人科感染症例に投与し検討した。細菌学的検査においては、本剤投与前 30 症例から 48 株の分離菌が認められたが、本剤投与によりその 97.8% が消失した。また、6315-S 投与前に認められた分離菌の本剤に対する感受性を 10^8 CFU/ml に接種して MIC の分布を検討した結果、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*E. lentum*、*Coagulase (-) Staphylococcus* sp、そして *P. asaccharolyticus* を除いてすべて感受性側に位置していた。総合的效果および疾患別効果判定でも本剤投与により全例有効の成績が得られた。以上の成績により臨床的にも基礎的検討成績を十分反映する結果が認められた。これらの基礎的検討での各子宮組織および付属器や骨盤死腔液への移行性ならびに臨床での高い有効率は従来検討された他の cephem 剤の成績に比しても同等

Table 9-1 Laboratory findings before and after treatment

[1]

Case No.	*B A	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (mu/ml)	S-GPT (mu/ml)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	429	12.7	38.3	9,200	3.0	28.0	21	24	4.0	8.5	0.7
	A	407	13.9	42.4	5,900	1.5	27.8	20	18	3.6	9.9	0.6
2	B	380	12.1	36.7	11,100	3.0	39.2	17	14	4.0	11.0	0.9
	A	350	11.4	33.7	5,600	1.0	41.6	14	10	5.4	9.2	0.9
3	B	371	11.6	35.2	10,300	0	19.6	18	8	7.4	16.2	1.0
	A	396	12.2	37.8	7,400	1.5	21.9	15	15	6.8	13.9	1.0
4	B	353	11.4	33.1	9,200	0	20.8	17	9	8.0	18.0	0.8
	A	376	12.0	34.8	3,900	0	21.6	19	10	8.7	15.6	0.9
5	B	402	11.5	35.5	9,500	0	22.7	14	11	3.4	10.1	0.6
	A	398	12.5	37.6	6,300	1.0	22.6	17	5	6.7	16.9	0.9
6	B	408	12.0	35.5	16,900	1.0	36.1	12	7	5.7	8.6	0.6
	A	437	12.6	37.9	6,700	1.0	34.3	12	20	5.7	11.7	0.6
7	B	369	11.8	36.3	9,400	0	34.5	17	8	5.1	14.0	0.6
	A	337	11.1	32.5	5,600	0	35.6	13	10	5.0	8.0	0.6
8	B	354	12.3	36.2	16,200	0	20.9	34	27	7.5	11.7	0.7
	A	341	11.7	34.5	7,200	0	21.2	14	12	5.9	8.2	0.7
9	B	392	11.9	36.0	15,400	1.0	29.1	14	5	7.4	13.0	0.7
	A	382	12.1	35.4	4,700	4.0	26.1	22	10	6.7	13.1	0.7
10	B	395	12.3	36.7	10,800	0	28.5	15	20	4.6	12.3	0.7
	A	411	12.4	37.8	6,900	2.5	25.9	13	19	4.8	10.1	0.7
11	B	392	12.9	35.8	10,800	3.0	16.0	11	11	5.7	8.2	0.5
	A	411	12.8	37.8	6,900	3.0	18.1	10	5	5.0	8.7	0.6
12	B	422	12.8	37.7	11,400	0	17.9	14	19	6.6	8.8	0.7
	A	425	12.4	37.1	4,400	2.0	22.8	17	22	4.4	11.5	0.7
13	B	469	13.6	41.7	11,800	2.0	34.2	15	23	8.5	16.4	0.8
	A	429	12.8	37.7	6,500	2.0	35.2	32	20	8.3	14.8	0.7
14	B	349	11.2	33.5	14,300	0	28.8	19	11	4.0	10.2	0.7
	A	327	10.7	31.7	5,100	3.0	32.8	19	26	4.8	12.9	0.6
15	B	506	13.7	42.0	10,300	1.0	36.5	22	15	3.9	8.3	0.6
	A	507	13.3	42.4	7,300	0	32.8	23	31	4.8	11.1	0.6
16	B	377	12.5	36.7	12,800	0	15.4	28	32	9.8	13.7	0.7
	A	409	12.3	38.8	4,700	5.0	22.3	18	22	8.0	11.0	0.7
17	B	448	12.6	38.6	10,600	0	23.3	17	18	5.1	12.9	0.7
	A	434	12.4	37.9	4,800	2.0	25.8	8	15	5.1	14.3	0.6
18	B	428	12.2	37.0	10,300	0	21.6	10	6	4.0	11.1	0.8
	A	422	11.9	37.1	5,900	0	21.8	14	13	4.5	8.1	0.7
19	B	480	14.1	43.8	10,000	0.5	26.7	20	20	5.9	16.3	0.7
	A	465	14.3	42.1	5,500	3.0	26.7	15	13	5.8	8.8	0.9
20	B	382	11.8	35.5	10,600	0	40.6	14	11	6.9	8.5	0.7
	A	425	13.2	38.4	5,600	4.0	28.1	15		6.5	10.7	0.8
21	B	424	14.6	42.8	10,600	1.0	24.5	23	33	8.1	8.9	0.6
	A	404	13.3	39.5	3,500	2.0	25.9	24	28	8.9	12.8	0.7
22	B	402	12.4	37.5	9,700	5.0	22.6	14	15	4.4	13.1	0.8
	A	436	13.0	38.9	5,600	4.0	23.9	25	13	5.5	11.2	0.8
23	B	398	12.1	36.7	10,800	0	30.1	18	15	6.5	13.0	0.8
	A	389	11.8	35.7	3,300	0	27.3	28	24	6.5	11.9	0.7
24	B	461	13.7	43.3	9,800	3.0	21.2	30	28	7.2	17.1	0.6
	A	449	13.8	42.5	5,700	2.0	37.7	23	23	5.7	10.9	0.8

* B : Before
A : After

Table 9-2 Laboratory findings before and after treatment

[2]

Case No.	*B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT ($\mu\text{u/ml}$)	S-GPT ($\mu\text{u/ml}$)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
25	B	352	10.5	31.0	12,100	0	43.6	9	8	7.7	19.9	0.6
	A	417	10.6	31.4	7,000	2.0	39.5	14	5	7.2	10.4	0.6
26	B	428	13.5	39.3	10,400	1.0	26.3	21	24	4.5	12.8	0.7
	A	427	13.1	39.4	3,600	4.0	24.1	14	8	4.0	12.7	0.7
27	B	438	12.9	37.8	12,000	0	24.5	12	7	4.1	10.9	0.8
	A	452	12.1	38.1	7,100	1.0	31.7	12	13	5.2	8.6	0.7
28	B	402	11.4	33.8	18,500	0	24.5	20	28	8.9	8.2	0.6
	A	412	11.6	34.4	3,800	3.0	24.8	8	20	4.8	9.3	0.6
29	B	430	12.9	39.2	13,300	0	20.5	23	34	3.7	8.4	0.8
	A	435	13.1	39.7	4,400	0	25.1	19	20	4.6	10.5	0.7
30	B	408	12.7	38.6	12,300	1.0	21.2	15	6	5.1	11.3	0.7
	A	427	13.2	39.8	5,100	2.0	24.9	13	7	4.4	15.1	1.3

* B : Before
A : After

以上の成績であり産婦人科各種感染症に十分効果の期待できる薬剤の1つと考えられた。安全性においても皮内反応陰性例を対象としたが、本剤投与中、後の自覚症状所見や臨床検査値からは、本剤の影響と思われる副作用は認められなかった。

文 献

- 1) YASUNAGA, K.; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and Safety of 6315-S in Normal Volunteers. 24th ICAAC, Abst. 189, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 2) 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)

- 3) MURAKAMI, K.; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of β -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 4) 6315-S (Flomoxef) 新薬シンポジウム。第34回日本化学療法学会総会, 1986 6月 倉敷

6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ISAO OBATA, NOBUYUKI IMAGAWA, KIYOHICO KOIKE,
OSAMU MORIMOTO and SHOICHI HACHIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine

MOICHIRO HAYASHI, SHIGEOKI HAYASHI and TATSUO YAMATO
Department of Obstetrics and Gynecology, Kohsei General Hospital

Basic and clinical studies on 6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic, were performed in the field of obstetrics and gynecology, and the following results obtained.

1) Toleration by uterine tissues and adnexa was good, comparable with other cephalosporins. The range of C_{max} values was 16.7~34.35 $\mu\text{g/ml}$ and T_{max} was 0.13~0.45 h.

2) Concentrations in retroperitoneal fluid were 11.92 $\mu\text{g/ml} \pm 7.36$ at 6 h after 1 g 6315-S by i. v. administration.

3) We also administered the drug to 30 patients with obstetric and gynecological infections. (Bartholin's abscess, 5 ; acute endometritis, 21 ; acute adnexitis 4). Efficacy was good in all cases (efficacy rate 100%).

4) Forty-eight strains isolated from the 30 patients were eradicated, except for 1 strain of *E. faecalis*, giving a bacteriological response of 97.9%.

5) There were no side effects or abnormal laboratory findings.