

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の

基礎的・臨床的検討

佐藤和宏・穂垣正暢

帝京大学医学部産婦人科教室

岩瀬 一

西新井病院産婦人科

池下久弥

上尾中央病院産婦人科

Oxacephem 系注射用抗生剤 6315-S (Flomoxef) について産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

1. 組織移行性

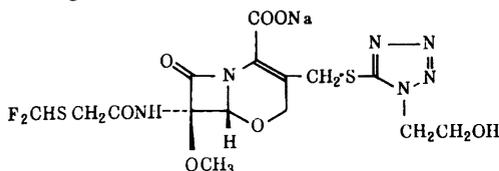
6315-S 1 g を点滴静注法で 30 分間投与と、1 時間投与の 2 群について子宮各部位（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部）、および付属器（卵巣、卵管）、肘静脈血、子宮動脈血への組織移行濃度を測定した。30 分点滴例では投与終了直後より投与後 2 時間までの 10 例と 1 時間点滴例では投与終了後 30 分より 2 時間 18 分までの 8 例である。その結果肘静脈血と子宮動脈血への移行濃度は、ほぼ一致した値を示し、子宮各部位、付属器への移行濃度にはややバラツキがみられ、いずれの投与方法においても経時的に組織濃度の減少傾向がみられた。以下にその濃度を示す。30 分投与群：肘静脈血 58.0~1.95 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血 108~2.47 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜 19.9~0.94 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 34.6~1.11 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部 48.4~1.14 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部 35.6~1.5 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 29.8~1.05 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 13.5~2.4 $\mu\text{g/g}$ 1 時間投与群：肘静脈血 22.1~2.80 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血 21.0~2.75 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜 9.42~1.41 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 7.53~1.23 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部 9.90~1.47 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部 9.6~1.89 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 10.40~1.35 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 2 $\mu\text{g/ml/g}$ であった。

2. 臨床成績

骨盤内腹膜炎 5 例、子宮内膜炎 3 例、子宮付属器炎 2 例、子宮瘤腫 1 例の合計 11 例に本剤を 1 回 1~2 g、1 日 2 回、30 分または 60 分間で点滴静注した。全例での投与日数は 4~13 日間、総投与量は 8~52 g であった。検討症例では、全例で有効以上の成績であり、細菌学的にも菌の同定し得た 11 例中 7 例で菌消失し、菌交代は 4 例であった。副作用、臨検値異常は骨盤腹膜炎で入院した 1 例で GOT、GPT の上昇を認めたのみである。6315-S との因果関係は不明であり他では異常は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬株式会社研究所で新しく合成された Oxacephem 系注射用抗生物質である (Fig. 1)。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤は化学構造上既発売の Latamoxef (LMOX) 同様セファロsporin 骨格 1 位が O 原子であるが 3 位側鎖が Hydroxy ethyltetrazol 基を有しており、これによって Disulfiran 様作用がないと言われている。抗菌力に関しては従来の他のいわゆる第三世代の抗生物質の弱点とされているグラム陽性菌への抗菌力をも併せ持った幅広いスペクトラムを有する薬剤である¹⁻³⁾。今回我々は基礎的検討として子宮およびその付属器への本剤の移行を検討するとともに、産婦人科各種感染症に本剤を使用しその有効性、安全性を検討したのでその成績を

Table 1 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion administration of 1.0g 6315-S (30 min.)

Case No.	Name	Age (y)	Time	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
				Elbow venous blood	Uterine arterial blood	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	I. I.	46	30min.	58.0	74.1	25.6	—	19.2	18.2	26.2	12.0
2	A. Y.	42	31min.	62.3	67.6	23.6	13.5	9.20	10.8	22.4	21.7
3	K. N.	38	35min.	64.3	63.8	8.80	—	8.28	6.80	11.8	15.8
4	S. I.	46	35min.	77.0	55.0	11.0	2.40	4.40	5.48	21.0	29.2
5	M. H.	45	35min.	54.0	65.7	29.8	—	19.9	34.6	48.4	35.6
6	F. M.	37	35min.	76.5	108	18.6	—	14.0	14.0	26.6	5.40
7	F. N.	40	35min.	54.0	52.0	17.4	—	7.53	5.82	16.1	19.8
8	H. T.	46	47min.	3.70	3.85	2.01	2.85	1.01	1.29	1.71	2.40
9	S. S.	47	52min.	9.30	11.2	4.8	—	2.28	2.94	5.10	5.64
10	K. M.	41	150min.	1.95	2.47	1.05	—	0.94	1.11	1.14	1.5

報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

各組織内濃度は昭和60年7月より61年1月までに帝京大学およびその関連病院である西新井病院を受診し入院した子宮筋腫患者で単純子宮全摘出術を施行された18例を対象とした。本剤1gを30分間点滴静注群と1時間点滴静注群に分け、その後あらかじめ割りつけた、投与後の時間に応じて、子宮動脈を結紮し子宮および子宮付属器を摘出、結紮と同時に肘静脈、子宮動脈から採血した。摘出後、各組織（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣）は速やかに生理食塩液にて洗浄し血液を除去した後、必要量を採取し重量を測定後 70°C で凍結保存した。血液も血清に分離後測定まで同様に凍結保存した。

2. 測定方法

6315-Sの各組織への移行は*Escherichia coli* 7437を検定菌とする薄層カップ法により、標準液はヒト血清および0.1M phosphate buffer (pH 7.0)で稀釈した。各組織内移行濃度は組織をホモジナイズしこれをphosphate Butterで稀釈、遠沈後上清を血清と同様に測定した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

臨床的検討は昭和60年7月より昭和61年1月までに

帝京大学産婦人科、西新井病院および上尾中央病院に入院した骨盤内腹膜炎5例、子宮内膜炎3例、子宮付属器炎2例、子宮瘤腫1例の合計11例を対象とした。本剤の投与は1回1~2gを1日2回、30分あるいは1時間での点滴静注法にて実施した。また投与期間は4日より13日間（平均5.8日間）で総投与量は8~52gであった。

2. 効果判定基準

臨床的效果、細菌学的効果並びに臨床検査値などを総合的に観察し、主要自覚症状が3日以内に著しく改善され、治癒に到達した場合を著効とし、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とし、それ以外は無効とした。ただし著効例であっても穿刺あるいは排膿術を実施した場合は有効と判定した。

III. 結果

1. 組織内濃度

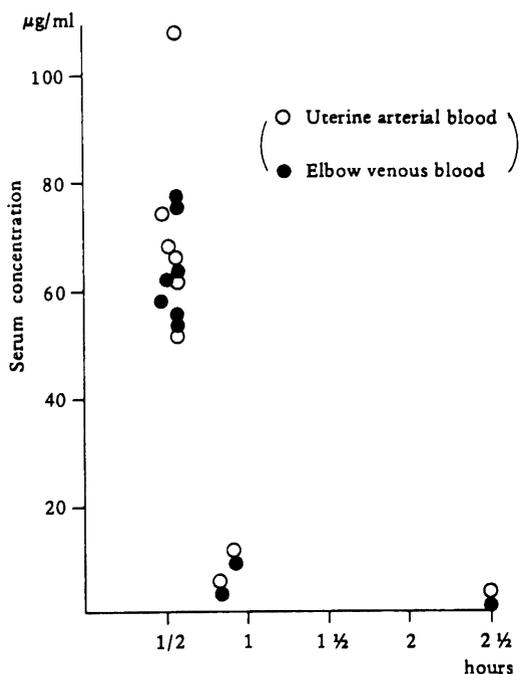
結果はTable 1, 2に示すように子宮動脈結紮時の時間が30分点滴静注群で投与終了直後より2時間までの10例と1時間点滴静注群で投与終了後30分より2時間18分までの8例の合計18例であるがFig. 2~5に明らかなように経時にその濃度は減少した。

組織移行濃度には点滴時間の長短が反映されていると考えられ、症例数は多くないもののその値は肘静脈、子宮動脈の順に30分点滴群にて投与終了直後それぞれ58.0 $\mu\text{g/ml}$ 、74.1 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示しており、終了後1分より5分間では6例でそれぞれ54.0~77.0 $\mu\text{g/}$

Table 2 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion administration of 6315-S 1g (60 min.)

Case No.	Time	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
		Elbow venous blood	Uterine arterial blood	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	1h: 30min.	22.10	21.00	10.40	—	9.42	7.53	9.90	9.60
2	1h: 52min.	5.60	5.20	1.83	1.98	2.31	1.29	1.47	2.28
3	1h: 52min.	3.10	3.10	2.13	1.92	2.46	1.41	2.13	2.46
4	2h: 05min.	8.60	7.80	4.68	—	4.29	3.75	3.75	5.34
5	2h: 05min.	8.60	8.80	2.28	—	2.04	2.22	4.80	7.20
6	2h: 15min.	7.40	7.40	3.96	—	1.47	2.88	2.58	4.68
7	2h: 18min.	7.40	7.10	6.90	—	5.01	3.24	5.10	5.40
8	3h: 18min.	2.80	2.80	1.35	—	1.41	1.23	1.92	1.89

Fig. 2 Tissue concentrations of intrapelvic organs after intravenous drip infusion administration of 6315-S 1g (30 min.)



ml, 52.0~108 $\mu\text{g/ml}$ の値を示していた。また 60 分点滴群では終了後 30 分より 2 時間 18 分までにそれぞれ 22.1~2.8 $\mu\text{g/ml}$, 21.0~2.75 $\mu\text{g/ml}$ の値を示していた。子宮付属器への移行濃度は 30 分投与群で卵管で投

与終了直後 25.6 $\mu\text{g/g}$ 終了後 1 分より 5 分間で 8.80~29.8 $\mu\text{g/g}$ であり 60 分投与群では点滴終了後 30 分~2 時間 18 分で、その移行は 10.40~1.35 $\mu\text{g/g}$ の範囲に分布していた。卵巣は症例数が少なく両群 5 例で点滴終了後 1 分より 52 分間で 13.5~1.92 $\mu\text{g/g}$ であった。子宮各組織では子宮内膜、筋層、頸部、腔部の順に 30 分投与群終了直後 19.2 $\mu\text{g/g}$, 18.2 $\mu\text{g/g}$, 26.2 $\mu\text{g/g}$, 12.0 $\mu\text{g/g}$ と高濃度を示し投与後 1 分から 5 分間ではそれぞれ、19.9~4.40 $\mu\text{g/g}$, 34.6~5.48 $\mu\text{g/g}$, 48.4~11.8 $\mu\text{g/g}$, 35.6~5.40 $\mu\text{g/g}$ の値を示し 60 分投与群では点滴終了後 30 分より 2 時間 18 分までにそれぞれ 9.42~1.41 $\mu\text{g/g}$, 7.53~1.23 $\mu\text{g/g}$, 9.90~1.47 $\mu\text{g/g}$, 9.6~1.89 $\mu\text{g/g}$ と 30 分投与群より低い値を示していた。

2. 臨床成績

Table 3 に示すように骨盤内腹膜炎 5 例、子宮内腹膜炎 3 例、子宮付属器炎 2 例、子宮瘤腫 1 例に本剤を投与検討したが全て有効以上でその内訳は著効 3 例、有効 8 例であった。

細菌学的には、17 菌株が検出され、症例 11 例中単独菌感染は 6 例で複数菌感染症は 5 例でありその内、*E. coli* 4 例、*Bacteroides fragilis*, *Coagulase* (-) *Staphylococcus* sp, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* の各 2 株、そして *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides capillosus*, *Staphylococcus* sp, *S. intermedius* の各 1 株は総て消失した。また菌交代として *Pseudomonas aeruginosa*, *E. faecalis* の各 2 株、*Enterobacter aerogenes* の 1 株が認められ菌消失率は 100% であった。本剤投与中因果関係ははっきりしないが骨盤腹膜炎

Fig. 3 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion administration of 6315-S 1g (30 min.)

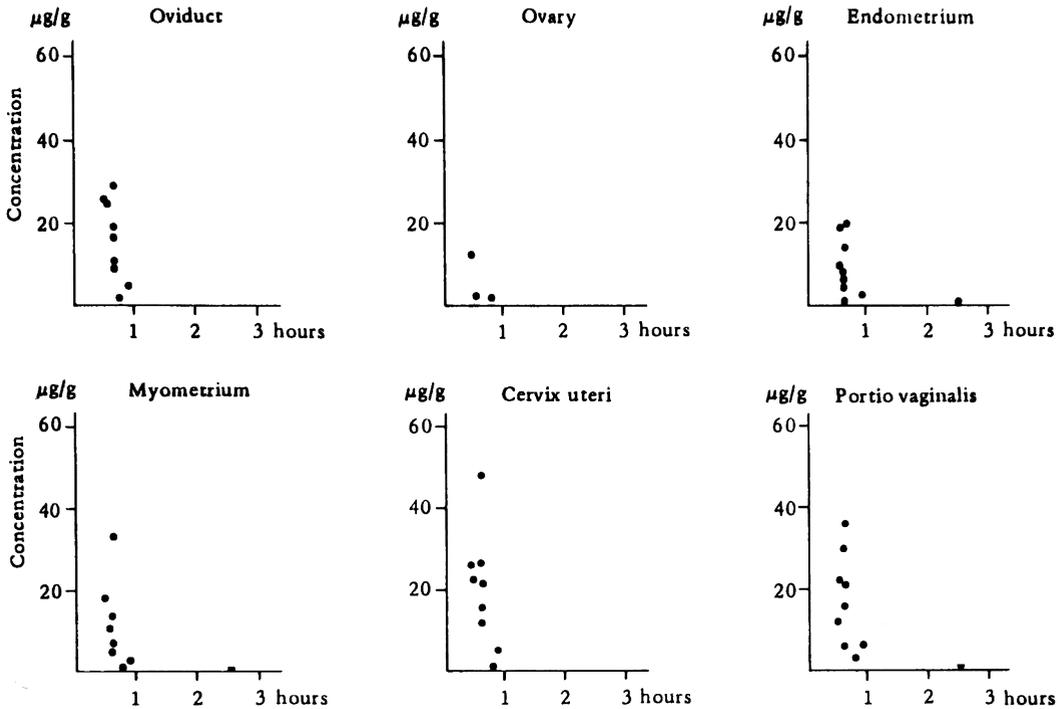
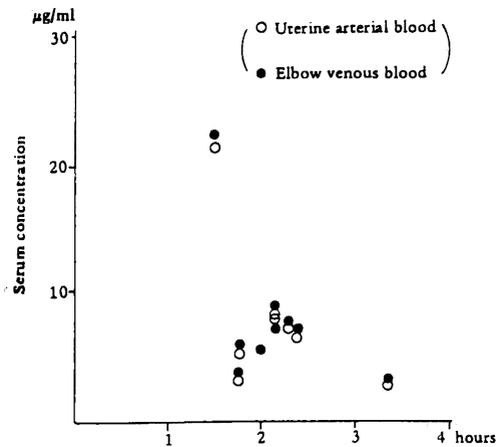


Fig. 4 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion administration of 6315-S 1g (60 min.)

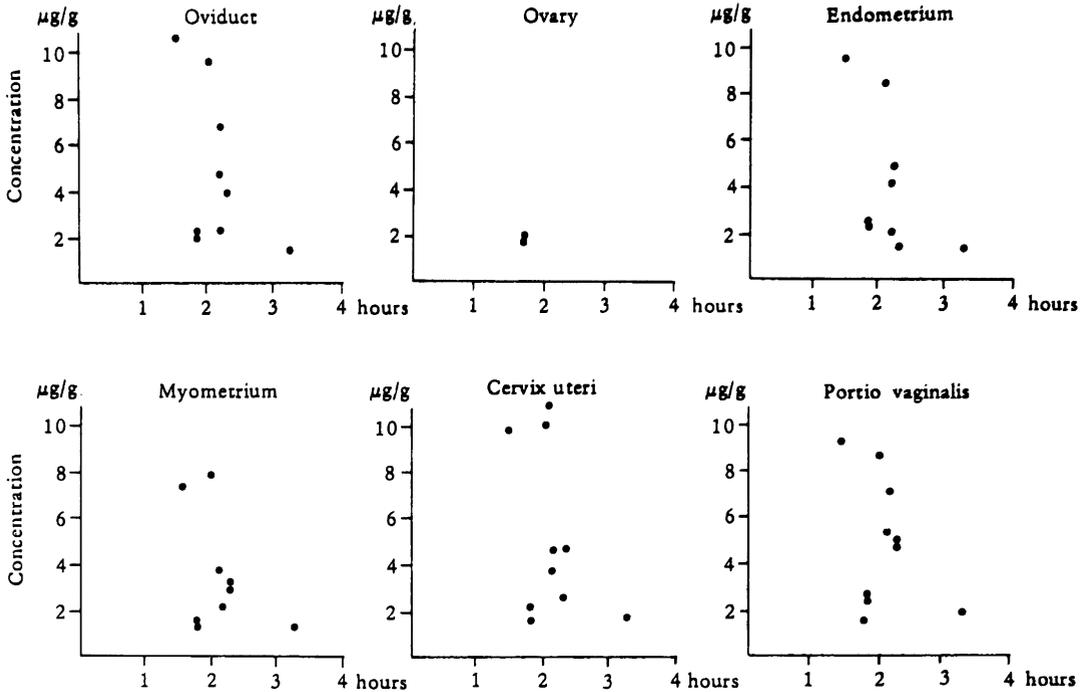


の25才の症例でGOT 48, GPT 80と軽度の上昇を示したが6315-Sとの因果関係は不明で他の副作用、臨検値の異常は認められなかった。

IV. 考 察

6315-Sは既発売のLMOX同様oxacephem系抗生物質でLMOXを含む他の第三世代のもつグラム陰性菌および嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながらその弱点とされていたグラム陽性菌への抗菌力をも加わった新しい注射用抗生物質である¹⁻³⁾。我々は基礎的な検討として子宮および子宮付属器への組織移行を、さらに臨床的な検討として産婦人科各種感染症に本剤を投与しその有効性、安全性を検討したが、本剤の基礎的検討成績を十分反映した結果を認めた。すなわち安永⁴⁾によると本剤1gの静注あるいは、1時間点滴静注実施にて健康成人でそのピーク値はそれぞれ102.3 µg/ml, 45.2 µg/mlと高い血中濃度を示し以後それぞれ44.2分, 51.6分のT_{1/2}にて漸減して行くと報告している⁵⁾。またラットでの動物実験にて40 mg/g静注投与にて各組織移

Fig. 5 Tissue concentrations of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion administration of 6315-S 1g (80 min.)



行は腎を筆頭に以下血漿、肺心、脾とその高い移行率が報告されている。我々の検討でも同様に30分静注法で高い移行濃度を示しこれらの濃度は子宮内膜、筋層および子宮付属器の各種感染症に対して本剤の各種想定起炎菌のグラム陰性菌、陽性菌および嫌気性菌のMIC（最小発育阻止濃度）と照らし合わせてみると十分効果が期待出来る移行濃度と考えられる。臨床成績は上記基礎検討での良好な成績が十分反映されており、いずれの疾患も本剤1日2gあるいは4gの分2投与で最低4日間最高でも13日間投与にて100%と高い有効以上の成績を示した。起炎菌も17株がすべて消失していたが、当然の事ながら本剤に無効とされる *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. aerogenes* は本剤投与後に出現しておりこのような症例の場合本剤を今後どう使用するかが問題として残ってくる。本剤投与中の1例でGOT, GPTの軽度上昇がみられたが因果関係ははっきりせず他では副作用および投与前後の臨床検査値の異常はなく他のセフェム系抗生剤同様比較的安全的な薬と言える。以上我々は6315-Sの産婦人科領域において基礎的、臨

床的検討をして来たが、症例数は少ないものの本剤の子宮および子宮付属器各組織への移行も他のセフェム系抗生剤同様比較的高濃度を示しておりそれを反映して高い臨床効果も予想され今後の本剤の追加検討によっては非常に使いやすい薬剤の1つであると考えられる。

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 β -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984

Table 3 Clinical effect of 6315-S

Case No.	Name	Age (y)	Diagnosis	Administration of 6315-S			Organism		Clinical effect	Side effect
				Daily dose g x /day	Duration	Total dosage	Before (10 ⁶ : MIC)	After (10 ⁶ : MIC)		
1	H. H.	22	Pelvic Peritonitis	1 x 2	4	8	<i>H. influenzae</i> (++) (0.78)	(-)	Excellent	(-)
2	K. S.	18	Pelvic Peritonitis	2 x 2	10	40	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) (0.1) <i>S. intermedius</i> (+) (1.56)	(-)	Good	(-)
3	Y. S.	36	Pelvic Peritonitis	2 x 2	13	52	<i>E. coli</i> (+) (0.1) <i>E. faecalis</i> (+) (100)	<i>P. aeruginosa</i> (++) (> 100)	Good	(-)
4	Y. K.	42	Pelvic Peritonitis	1 x 2	5	10	<i>E. coli</i> (++) (0.2) <i>S. agalactiae</i> (+++) (0.78)	<i>E. faecalis</i> (+) (> 100)	Good	(-)
5	T. A.	25	Pelvic peritonitis	1 x 2	5	10	<i>E. coli</i> (+++) (0.1) <i>K. pneumoniae</i> (++) (0.1) <i>B. fragilis</i> (++) (1.56)	(-)	Good	GOT ↑ OTP ↑
6	M. S.	35	Endometritis	1 x 2	5	10	<i>E. coli</i> (+++) (0.2) <i>B. fragilis</i> (++) (1.56)	(-)	Excellent	(-)
7	M. S.	21	Endometritis	1 x 2	4	8	<i>B. capillosus</i> (++) (25)	<i>E. aerogenes</i> (+) (> 100) <i>E. faecalis</i> (++) (> 100)	Good	(-)
8	K. T.	41	Endometritis	1 x 2	4	8	<i>E. faecalis</i> (+) (> 100)	<i>P. aeruginosa</i> (++) (> 100)	Good	(-)
9	H. S.	38	Adnexitis	1 x 2	5	10	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. (+) (1.56)	(-)	Excellent	(-)
10	F. I.	40	Adnexitis	1 x 2	4	8	<i>S. agalactiae</i> (+++) (1.56)	(-)	Good	(-)
11	H. H.	51	Pyometra	1 x 2	5	10	<i>Staphylococcus</i> sp. (10 ³)	(-)	Good	(-)

- (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) 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)
- 5) 6315-S 新薬シンポジウム。日本化学療法学会総会, 1986. 6 (倉敷)

6315-S (FLOMOXEF), A PARENTERAL OXACEPHEM ANTIBIOTIC IN GYNECOLOGY

KAZUHIRO SATOH and MASANOBU HOGAKI

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

HAJIME IWASE and HISAYA IKESHITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nishiarai Hospital

Basic and clinical studies of a parenteral oxacephem antibiotic, 6315-S (flomoxef), were conducted in the gynecological field with the following results :

1. Tissue distribution

6315-S, at 1g was administered by i. v. drip infusion for either 30 or 60 min, and the drug concentrations were measured in the uterus (endometrium, myometrium, cervix and portio vaginalis), adnexa (ovary and oviduct), cubital vein and uterine arterial blood. The 10 patients given the antibiotic by drip over 30 min were assessed from completion of the infusion to 2 h, and the 8 patients given the antibiotic by drip over 60 min were measured from 30 min after completion to 2 h 18 min. Results showed that drug concentrations in the cubital vein and in uterine arterial blood were nearly the same in both groups. However, concentrations in the uterine and adnexal tissues were rather scattered. By either method, tissue concentrations tended to decline with time, and peak blood concentrations were attained by the 30 min administration. Drug concentrations were : 30 min group - cubital vein blood 58.0-1.95 $\mu\text{g/ml}$, uterine arterial blood 108-2.47 $\mu\text{g/ml}$, endometrium 19.9-0.94 $\mu\text{g/g}$, myometrium 34.6-1.11 $\mu\text{g/g}$, cervix 48.4-1.14 $\mu\text{g/g}$, portio vaginalis 35.6-1.5 $\mu\text{g/g}$, oviduct 29.8-1.05 $\mu\text{g/g}$ and ovary 13.5-2.4 $\mu\text{g/g}$; 60 min group - cubital vein blood 22.1-2.80 $\mu\text{g/ml}$, uterine arterial blood 21.0-2.75 $\mu\text{g/ml}$, endometrium 9.42-1.41 $\mu\text{g/ml}$, myometrium 7.53-1.23 $\mu\text{g/g}$, cervix 9.90-1.47 $\mu\text{g/g}$, portio vaginalis 9.6-1.89 $\mu\text{g/g}$, oviduct 10.40-1.35 $\mu\text{g/g}$ and oviduct c. 2 $\mu\text{g/g}$.

2. Clinical trial

The drug 6315-S was administered by i. v. drip infusion for either 30 or 60 min at doses of 1 or 2 g, once or twice daily to 11 patients (pelvic peritonitis, 5 ; endometritis, 5 ; adnexitis, 2 ; pyomyoma, 1). Duration of administration ranged from 4-13 days and total doses from 8-52 g. Efficacy was assessed as effective or better in all cases treated. Bacteriologically, the causative bacteria, as identified in 11 cases, disappeared in 7. Replacement of bacteria after treatment occurred in 4 cases, (*P. aeruginosa* in 2, *E. faecalis* in 2 and *E. aerogenes* in 1). As to side effects and abnormal laboratory findings, GOT and GPT were elevated in 1 case of pelvic peritonitis, though a causal relationship with 6315-S was undetermined. No other abnormalities were observed.