

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

茂田博行・鈴木敏旦・植村次雄・水口弘司
横浜市立大学医学部産婦人科

オキサセフェム系注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) について基礎的、臨床的検討を加え以下の成績を得た。

1. 基礎的検討

1) 血中濃度および組織内濃度

単純子宮全摘術を受けた 16 例に本剤 1 g を、術前に 13 例では 1 時間点滴静注法で、3 例は one shot 静注法で投与し、検討した。その結果、1 時間点滴静注法では子宮動脈血と肘静脈血への移行には差は認められなかった。また各臓器の組織内濃度についてみると子宮頸部、子宮腔部、卵管へよく移行し、内膜、筋層へはやや低い成績であった。一方静注法では点滴静注法に比べてやや低い傾向がみられた。

2) 血中濃度および骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘術をうけた 6 例を対象とし、本剤 1 g を 1 時間点滴静注し、経時的に死腔液中の移行を血中濃度と共に比較検討した。

骨盤死腔液中濃度は、投与後 1 時間 20 分で平均 18.6 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、以後漸減し 5 時間後でも 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

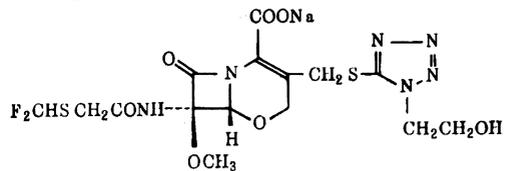
子宮内膜炎 1 例のみ検討し、本剤 1 回 1 g を 1 日 2 回 7 日間投薬した。4 日目には、子宮分泌物より検出された *S. aureus*, *S. epidermidis* は陰性化し、有効と判定された症例である。

なお副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

産婦人科領域の感染症は起炎菌の証明が困難なことが多く、また、グラム陽性菌、陰性菌、そして嫌気性菌と、その起炎菌は多彩であり、また複数菌感染が増加する傾向にある。したがって、より広域なスペクトルを持つ抗生剤が求められている状況にあるといえよう。

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 (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する。(Fig. 1) 6315-S は LMOX のも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。したがって、上記のような現状にある産婦人科感染症に対し、優れた治療効果を発揮するものと思われる。そこで今回我々は、本剤を使用して、産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績について報告する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



I. 基礎的検討

1. 血中濃度および組織内濃度

1) 対象および方法

横浜市立大学医学部産婦人科に入院し、単純子宮全摘術を受けた 16 例を対象とした。術前に 6315-S 1 g を、13 例では生理食塩水 250 ml に溶解し、1 時間で点滴静注し、残り 3 例では 1 g を one shot 静注した。次いで、術中両側子宮動脈結紮と同時に、子宮動脈ならびに肘静脈から採血し、直ちに遠心分離し、血清を凍結保存した。また、子宮摘出後、卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部の筋層、子宮頸部、子宮腔部の一部を採取し、血液を充分

Table 1 Tissue concentrations of 6315-S in genital organs after intravenous drip infusion of 1g 6315-S

Case No.	Time (hr. min.)	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	1. 20	18.3	21.8	5.48	4.84	4.28	3.92	6.60	5.76
2	1. 35	11.7	13.2	9.20	4.68	7.52	8.56	8.16	4.88
3	1. 35	15.8	15.6	—	—	5.44	5.12	8.56	9.76
4	1. 40	7.80	7.50	—	—	3.96	3.60	4.44	5.12
5	2	7.70	7.30	—	—	3.28	3.04	4.52	4.68
6	2. 10	2.02	1.81	—	—	0	0.72	1.52	1.64
7	2. 20	9.44	6.20	—	—	1.40	1.44	2.24	4.24
8	2. 30	3.80	—	1.04	2.24	0.88	1.08	1.48	2.84
9	2. 30	8.80	7.80	3.04	—	2.72	4.12	3.72	4.48
10	2. 35	1.60	0.86	—	—	—	0.76	0.80	0.80
11	3	5.20	4.10	1.88	2.16	0.80	1.76	2.12	3.16
12	3. 30	3.40	3.05	0.64	1.52	1.44	1.72	1.24	1.32
13	3. 35	3.10	2.35	—	—	0.32	0.32	1.04	0.44

取り除いた後、凍結保存した。

2) 成績

1g点滴静注後の子宮動脈、肘静脈、および各組織間の濃度はTable 1に示す通りで、投与後1時間20分～3時間35分までの各子宮組織移行の濃度を測定した。子宮動脈と肘静脈との6315-Sの血中濃度には、それぞれ平均7.59, 7.63 $\mu\text{g/ml}$ と差は認められず、投与後1時間30分前後で7.5～21.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間前後では極端に低い移行を示した1例を除くと6.20～7.70 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後で4.10～5.20 $\mu\text{g/ml}$ 程度となっており、時間と共に漸減している。6315-SのMICは*Staphylococcus aureus*で0.2～0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Escherichia coli*で0.05～0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*Bacteroides fragilis*で0.39 $\mu\text{g/ml}$ と既に報告されており¹⁾、これに比して十分な血中濃度と考えられる。各組織内濃度は、投与後1時間30分前後で3.60～9.76 $\mu\text{g/g}$ 、2時間前後で1.40～4.68 $\mu\text{g/g}$ 、3時間後で0.80～3.16 $\mu\text{g/g}$ となっており、時間と共に漸減した。各組織別にみると、卵管では投与後1時間30分前後で5.48～9.20 $\mu\text{g/g}$ 、3時間では1.88 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣では投与後1時間30分前後で4.68～4.84 $\mu\text{g/g}$ 、3時間で2.16 $\mu\text{g/g}$ となっている。子宮内の各組織をみると、子宮内膜が1時間30分前後で3.96～7.52 $\mu\text{g/g}$ 、3時間後で0.80 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層が1時間30分前後で3.60～8.56 $\mu\text{g/g}$ 、3時間後で1.76 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部が1時間30分前後で4.44～8.56 $\mu\text{g/g}$ 、3時間後で2.12 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部が1時間30分前後

で4.88～9.76 $\mu\text{g/g}$ 、3時間後で3.16 $\mu\text{g/g}$ 、となっている。したがって、子宮頸部、子宮腔部、卵管への移行がよく、逆に子宮内膜、子宮筋層への移行はそれよりやや低いといった傾向がうかがえた。なお、症例6は他の成績と、ややかけはなれた結果を示したため別として考えたが、その理由については不明であった。

1g one shot 静注後の結果はTable 2に示す通りで、投与後1時間20分～2時間35分後の各組織濃度を測定したが、点滴静注法に比べ、やや低い傾向がみられた。今回測定した範囲よりも短い時間での血中濃度は点滴静注例よりも高値であると考えられるが、本剤の半減期は臨床第1相試験において、静注では約45分 (β -phase)、点滴静注では約50～60分 (β -phase)と報告されており²⁾、本剤の半減期が比較的短いことを考えあわせると、点滴静注法がより有効である可能性が示唆される。

以上の点滴静注法および静注法の各移行濃度を図示したのがFig. 2, およびFig. 3である。

2. 血中濃度および骨盤死腔液中濃度

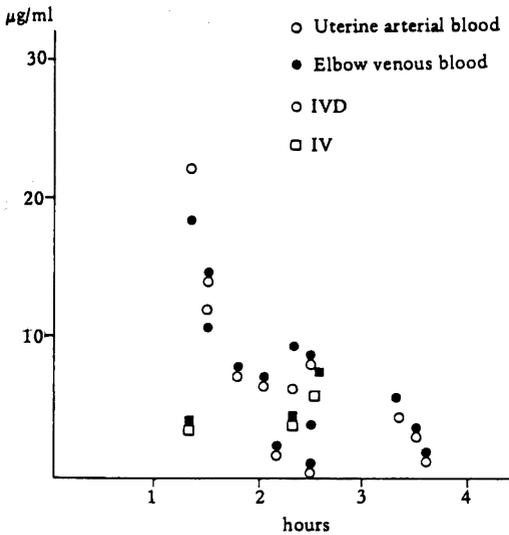
1) 対象および方法

横浜市立大学医学部産婦人科に入院し、広汎子宮全摘術をうけた6例を対象とした。術直後6315-S 1gを60分間で点滴静注した後、肘静脈血およびドレーンよりの死腔液を同時にかつ経時的に採取し、直ちに遠心分離し、血清を凍結保存した。

Table 2 Tissue concentrations of 6315-S in genital organs after intravenous injection of 1g 6315-S

Case No.	Time (hr. min.)	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	1. 20	4.65	4.35	1.40	1.92	0.32	0.32	2.00	1.04
2	2. 20	4.70	3.85	-	-	1.40	1.16	1.64	2.32
3	2. 35	6.85	5.90	-	-	1.04	1.88	2.20	2.84

Fig. 2 Tissue concentrations of 6315-S in genital organs after intravenous drip infusion and intravenous injection of 1g 6315-S



2) 成績

Table 3 に示す通り、血中濃度の平均値は1時間後 27.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後に 8.7 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間後に 2.34 $\mu\text{g/ml}$ 、7時間後 0.87 $\mu\text{g/ml}$ で、9時間後以降は測定感度以下となっている。骨盤死腔液中濃度は投与後1時間30分で平均 18.6 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示すと同時に同一時間で比較すると血中濃度を多少上回り、以後漸減して投与後5時間で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度となり、投与後12時間でも少量ながら検出されており、その平均値をプロットした Fig. 4 でわかるように血中よりもより長くより高い濃度でとどまることがわかる。

II. 臨床的検討

症例は27才で、腹式帝王切開術後14日目より 38°C代

の発熱がみられ Cefazolin (CEZ), Amikacin (AMK) 投与にもかかわらず症状改善しないため、当院産婦人科を紹介された。当科初診時下腹痛、圧痛を認め、白血球数 5200, CRP 3+であった。子宮内膜炎の診断のもとに、6315-S 1g を1日2回、静注にて投与したところ、投与後3日目より平熱となり、4日目には CRP 1+となった。また投与前に子宮分泌物より検出された *S. aureus*, *S. epidermidis* が4日目には陰性化した。自覚症状の改善はみられなかったが、以上より有効と判定した。副作用、臨床検査値異常は認められなかった (Fig. 5)。

III. 考察

産婦人科領域の感染症について、水口ら³⁾ は好気性菌と嫌気性菌との混合感染例の増加をその特徴としてあげており、嫌気性菌の検出率は約 40% であると述べている。また検出頻度の高い菌として *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* などあげており、嫌気性菌の中では *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* の件数が多いとしている。

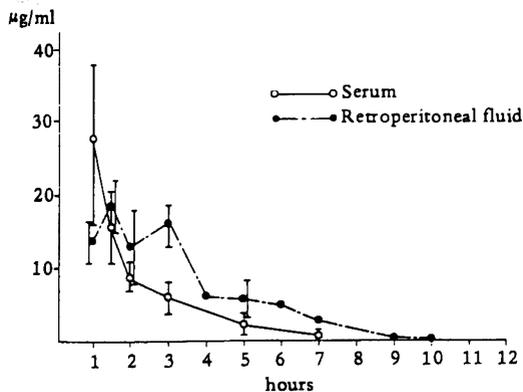
6315-S は新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、緑膿菌を除くグラム陰性菌、嫌気性菌のみならず、グラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する。産婦人科領域の感染症では起炎菌の証明が困難なことが多く、また前述のように複数菌感染の頻度が高いため、6315-S のような広域スペクトルの抗生剤のもつ意義は大きい。そこで今回我々は、産婦人科領域における本剤の基礎的、臨床的検討を行なった。

組織移行性に関する検討では、血中濃度をみると投与後3時間でも 4.10~5.20 $\mu\text{g/ml}$ であり、これはほとんどの好気性菌、嫌気性菌の MIC を満足させるものである。各組織への移行をみると、各組織間の濃度には差がみられず、投与後1時間20分ですでにピークをすぎている。抗生剤投与時の組織内濃度に関しては、これま

Table 3 Concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous drip infusion of 1g 6315-S

	No.	Name	Serum (μg/ml)														
			0	1	1½	2	3	3½	4	5	5½	7	9	10	10½	12 hrs	
Serum (μg/ml)	1	T. A.	0	34.4		10.9	6.30										
	2	I. N.	0	22.5		6.10		2.05			0.43	0.23					
	3	Y. M.	0	45.2	20.6		9.30				4.60						
	4	E. K.	0	23.0	10.6	7.10			0.99					0			
	5	K. I.	0	13.1		10.7	4.0				0.91					0	
	6	S. A.	0	—		—	4.60				1.52		1.51				
	Mean ± S.D.	0		27.6 ± 11.1	15.6 ± 5.0	8.7 ± 2.1	6.05 ± 2.1	2.05	0.99	2.34 ± 1.61	0.43	0.87 ± 0.64					
Retroperitoneal fluid (μg/ml)	1	T. A.	0	—		—	—										
	2	I. N.	0	17.0		16.7		11.7			5.20	2.60					1.17
	3	Y. M.	0	15.0	22.2		19.8				11.0						
	4	E. K.	0	9.10	15.0	15.2			6.50						0.36		
	5	K. I.	0	13.2		14.7	11.5				3.90			0.59			
	6	S. A.	0	—		4.30	17.6				3.10		3.40				
	Mean ± S.D.			13.6 ± 2.91	18.6 ± 3.60	13.0 ± 5.13	16.3 ± 3.51	11.7	6.50	6.0 ± 3.55	5.2	3.0	0.59	0.36			1.17

Fig. 4 Average concentrations of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous drip infusion 60 min. of 1g 6315-S (n=6)



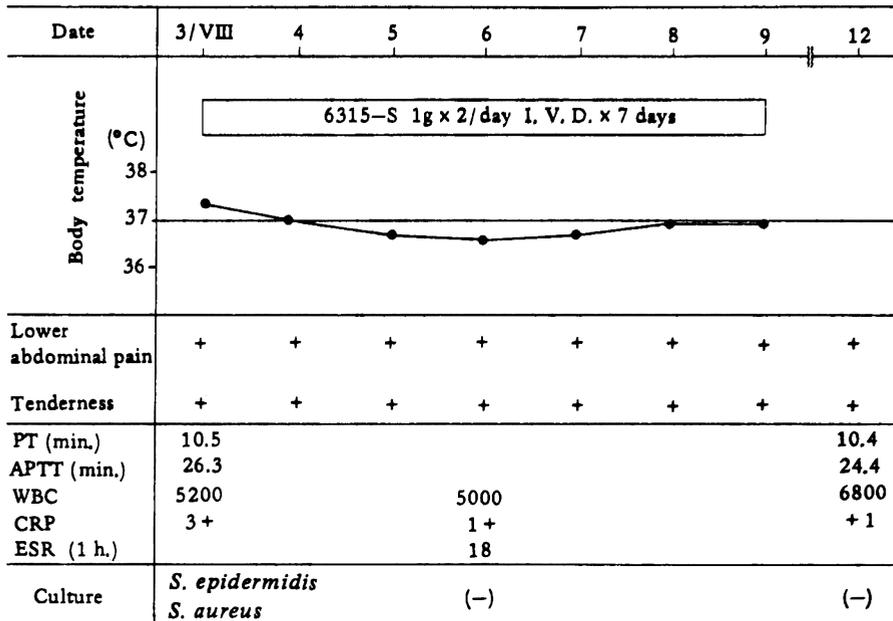
でに五来ら⁴⁾, 高瀬ら^{5, 6)}などが報告しているが, それらに比して 6315-S の組織内移行性は劣っていないと思われる。

骨盤死腔液中濃度では投与後 1~2 時間にピークがみられ, その時点では血中濃度以上となり以後漸減するが, 長時間多くの菌の MIC 以上の濃度を示した。死腔液中濃度の時間的推移は, Cefbuperazone⁶⁾ などこれまでに報告された多くの抗生剤と同様であり, 死腔液中への移行に関しても他の薬剤に比して劣るものではないと言えよう。

臨床的には今回 1 例のみ検討したが子宮分泌物より検出された *S. aureus*, *S. epidermidis* の菌陰性化がみられ, 本剤がグラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を持つことが実証された。また症例が 1 例と少なくははっきりしたことは言えないが, 副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

以上より, 6315-S は産婦人科感染症に対し有用な薬剤であると思われる。

Fig. 5 J. M. 27y. Acute endometritis



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) 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)
- 3) 水口弘司, 植村次雄, 関 紀子 : 産科婦人科領域における「微生物感染の臨床」1986年, 婦人科細菌感染症とその細菌種. 産科と婦人科 35(4) : 442~445, 1986
- 4) 五来逸雄, 植村次雄, 水口弘司 : 産婦人科感染症における Cefpimizole の基礎的, 臨床的検討. JAP. J. Antibiotics 38 (4) : 954~965, Apr. 1985
- 5) Cefotetan 産婦人科研究会, 代表 高瀬善次郎 : 産婦人科領域における Cefotetan の基礎的, 臨床的検討. JAP. J. Antibiotics 36 (9) : 2474~2493, Sep. 1983
- 6) T-1982 産婦人科研究会, 代表 高瀬善次郎 : 産婦人科領域における T-1982の基礎的, 臨床的研究. 産婦人科の世界 35 卷 (4) : 91~107, 1983

6315-S (FLMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

HIROYUKI SHIGETA, TOSHIASA SUZUKI, TSUGUO UEMURA,
and HIROSHI MINAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Yokohama City University

We performed basic and clinical evaluations of a new oxacephem antibiotic, 6315-S (flomoxef), in obstetrics and gynecology, and obtained the following results.

I. Basic study

1) Distribution in the uterus and adnexa.

6315-S at 1g was administered to 16 patients, on whom a simple total hysterectomy was performed, by 1h i.v. drip infusion (13 patients) or single-dose injection (3 patients).

Results : There was no obvious difference in the cubital venous and uterine arterial blood. Distribution in the cervix uteri and the portio vaginalis was high, but that in the endometrium and the myometrium tended to be lower.

2) Concentrations in exudate from pelvic dead space.

Six patients, on whom extended total hysterectomy was carried out, were studied.

After 1g 6315-S for 1h by i.v. drip infusion, pelvic dead space concentration of 6315-S showed a mean peak value of $18.6\mu\text{g/ml}$.

II. Clinical results

6315-S at 1g was administered to one patient with acute endometritis, by 1h i.v. drip infusion twice daily for 7 days.

Clinical efficacy was excellent, and *S. aureus* and *S. epidermidis* strains isolated were both eradicated 4 days after treatment.