

## 新抗生物質 6315-S (Flomoxef) の産婦人科領域への応用

館野政也・佐伯吉則  
富山県立中央病院産婦人科

- 1) 15例の産婦人科感染症に 6315-S (Flomoxef) を使用した成績は著効2例、有効12例、無効1例で有効率は15例中14例で93.3%であった。
- 2) 子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎に対しては11例中全例に有効以上の成績で有効率は100%であった。
- 3) *S. aureus* が起炎菌と思われる症例に対する細菌学的有効性が示された。
- 4) 副作用は1例にも認められなかった。

産婦人科領域における感染症のなかで外性器や、膣、子宮内感染の場合は起炎菌の証明は簡単であるが、卵管炎や骨盤内感染症のさいには起炎菌の証明は困難な場合が多い。したがって産婦人科感染症では広範囲抗菌スペクトラムを有する抗生物質が第一に選択されることが多い。今回、我々は新抗生物質でオキサセフェム系の 6315-S (Flomoxef: FMOX) をシオノギ製薬より提供を受け、産婦人科領域の感染症に対して臨床応用する機会を得たので、少数例ではあるが、その臨床成績について報告したいと思う。

## I. 対象および方法

1. 使用した薬剤 6315-S について<sup>1)</sup>

本剤は Latamoxef (LMOX) と同一のオキサセフェム骨格を有する抗生物質であるが、LMOX はグラム陰性菌と嫌気性菌に対しては強い抗菌力を有しながらグラム陽性菌に対する抗菌力は弱く、他の第三世代の抗生物質とほぼ共通の性質を有するが 6315-S はグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有するという。

すなわち抗菌力の特徴をまとめると抗菌スペクトルは、好気性菌では、グラム陽性菌に Cefazolin (CEZ) と同等、グラム陰性菌には、緑膿菌を除き、LMOX と同等の強い抗菌力を示す。また、CEZ 耐性の黄色ブドウ球菌にも、セフェム系他剤より強い抗菌力を示す。

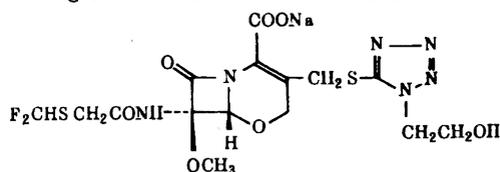
嫌気性菌では、グラム陽性菌および陰性菌ともに強い抗菌力を示し、特に *Bacteroides fragilis* に強く、*Clostridium difficile* にも抗菌力を示す。殺菌力は、最小発育阻止濃度 (MIC) で強い殺菌力を示し、血清によって活性は減弱されにくい。β-lactamase 安定性は、Cephalosporinase 型の一部を除き、ほとんどの型の β-lactamase に極めて安定である。抗感染力は、

マウス実験的感染で *in vitro* 抗菌力に対応した抗感染力を示す。

また、本剤の化学構造式は Fig. 1 の如くであり、安定性は他の合成ペニシリン系、セファロsporin 系に比しほぼ同程度である。特に本剤の特徴はグラム陽性菌の中で *Staphylococcus aureus* に対して強い抗菌力を示すこと、グラム陰性菌の中では、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対して強い抗菌力を有すること、β-ラクタマーゼに対しても安定性が高く、産婦人科感染症も上述した起炎菌による感染が多いことから産婦人科領域の感染症に対する応用が期待できる。

また *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* および *E. coli* などに対しては MIC 濃度で殺菌力を示すという。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



## 2. 治療対象および方法

今回、本剤による治療の対象とした患者は15例で、その内訳は分娩後などに生じた子宮内感染例4例、子宮筋腫で子宮全摘術後に生じた子宮旁結合織炎5例、子宮付属器炎(卵管瘤腫脹)2例、骨盤死腔炎を含む骨盤内感染(骨盤腹膜炎)2例、乳腺炎1例、不明熱1例である。本剤の投与方法は全例に5% Glucose 250 ml + 6315-S 1 g を1日2回点滴静注し、5日間から9日間連続して投与した。主として投与前後の自覚的症状、臨床検査成績および細菌学的検査を比較検討した。なお、菌の検出に当たってはなるべく疾患を反映するように例

Table 1 Clinical effects of 6315-S treatment

Case No.	Name (Age)	Diagnosis (Underlying disease)	Symptom	Administration		Isolated organisms		Laboratory findings before and after administration of 6315-S	Side effect	Clinical effect
				Daily dose (g)	Duration (days)	Before	After			
1	K.M. (25y)	intrauterine infection (Caesarean section)	Pyrexia	2	5	Aerobes (-) Anaerobes (-) (-)	W. 9,600 → 6,800 CRP 7.7 (4+) → 1.6 (+) ESR 60 → 42	(-)	Good	
2	C.M. (29y)	intrauterine infection (Caesarean section)	Pyrexia	2	5	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	W. 9,600 → 7,600 CRP 10.8(5+) → 4.7(2+) ESR 60 → 105	(-)	Good	
3	Y.K. (31y)	intrauterine infection (Caesarean section)	Pyrexia	2	5	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	W. 9,300 → 7,600 CRP 9.8(5+) → 4.1(2+) ESR 72 → 38	(-)	Good	
4	E.N. (57y)	Parametritis (myoma uteri post ope)	Pyrexia uterine discharge	2	5	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	W. 7,100 → 7,100 CRP 0.7(±) → 0(-) ESR 42 →	(-)	Good	
5	Y.M. (43y)	Parametritis (myoma uteri post ope)	Pyrexia uterine discharge	2	5	<i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	W. 13,000 → 6,900 CRP 14.8(6+) → 2.8(+) ESR 80 → 68	(-)	Excellent	
6	Y.N. (44y)	Parametritis (myoma uteri post ope)	Pyrexia uterine discharge	2	5	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	W. 6,500 → 7,800 CRP 1.4(+) → 2.1(+) CSR 30 → 60	Al-p ↑ γ-GTP ↑ (slightly)	Good	
7	J.O. (28y)	γ-mastitis	Pyrexia irritable breast	2	5	<i>S. aureus</i> (+++) <i>S. aureus</i> (++)	W. 16,700 → CRP 7.5(4+) → ESR 92 →	(-)	Good	
8	M.A. (61y)	Pelvicoperitonitis (ovarectomy)	Pyrexia	2	7	Aerobes (-) Anaerobes (-) (-)	W. 8,200 → 12,600 CRP 11.0(6+) → 7.4(4+) ESR 120 → 75	(-)	Good	
9	F.I. (65y)	intrauterine infection (Carcinoma of the uterine body Radiotherapy)	Pyrexia	2	5	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	W. 4,600 → 4,700 CRP 0(-) → 0.4(-) ESR 22 → 28	(-)	Good	
10	R.Y. (53y)	Fever of undetermined origin (Carcinoma peritonitis)	Pyrexia	2	7	Aerobes (-) Anaerobes (-) (-)	W. 900 → 1,900 CRP 11.9 (6+) → 10.5(5+) ESR 54 → 15	(-)	Poor	
11	K.F. (45y)	Adnexitis (Pyosalpinx)	Pyrexia abdominal pain lower	2	9	<i>E. coli</i>	W. 16,200 → 4,700 CRP 20.0 (6+) → 5.0 (3+) ESR 110 → 96	(-)	Good	
12	M.G. (47y)	Parametritis (Post ope C.I.S.)	Pyrexia	2	5	<i>Staphylococcus sp.</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	W. 6,200 → 5,900 CRP 5.0 (3+) → 0.3(-) ESR 25 → 15	(-)	Excellent	
13	K.S. (47y)	Retroperitoneal space infection (Total hysterectomy)	Pyrexia	2	6	(-) (-)	W. 5,500 → 5,200 CRP 5.3 (3+) → 1.8 (+) ESR 60 → 32	(-)	Good	
14	Y.Y. (38y)	Parametritis (Post ope C.I.S.)	Pyrexia	2	6	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	W. 6,300 → 5,100 CRP 4.1 (2+) → 0.8 (±) ESR 45 → 45	(-)	Good	
15	K.M. (25y)	Adnexitis (Pyosalpinx)	Abdominal pain lower	2	7	(-)	W. 6,800 → 4,400 CRP 4.9 (2+) → 1.3 (+) ESR 87 → 39	(-)	Good	

えば子宮内感染の場合は子宮内から、骨盤内感染の場合には培養する材料は骨盤内から採取するようにつとめた。

## II. 治療成績

今回 6315-S を用いて治療した産婦人科感染症 15 例の治療成績の概要は Table 1 の如くである。すなわち、

Table 2 Clinical results of 6315-S classified by disease

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Rate (%)
intrauterine infection (Post ope caesarean section etc.)	4	0	4	0	100
Parametritis (Total hysterectomy)	5	2	3	0	100
Adnexitis (pyosalpinx)	2	0	2	0	100
Pelveoperitonitis (retroperitoneal space infection)	2	0	2	0	100
Mastitis	1	0	1	0	100
fever of undetermined origin	1	0	0	1	0
Total	15	2	12	1	93.3

臨床的な自覚症状、発熱、下腹痛、臨床検査値、白血球数、赤沈、CRPなどが改善された例、あるいは細菌学的に菌の消失した例、いずれか一方に有効であった症例を有効例、両者が改善された例を著効例とすると、Table 2の如くで15例中著効例は2例、有効例は12例、無効例1例で有効率は93.3%であった。これらの内訳についてみると、分娩後などの子宮内感染例4例中有効は4例、子宮旁結合織炎5例中著効2例、有効3例、卵管瘤膿腫を主体とする子宮付属器炎2例中有効2例、骨盤死腔炎を含む骨盤腹膜炎2例中有効は2例、乳腺炎1例中有効は1例、癌性腹膜炎で不明熱1例中有効以上は0であった。すなわち産婦人科感染症に対して6315-Sは極めて高い有効率を示したことになる。また細菌学的にはcase No. 1の症例の如く投与前にも菌は証明されなかったが臨床症状が著明に改善された例もあるが、case No. 9の如く *S. aureus* の消失した例、case No. 12の如く *staphylococcus sp.* の消失した例があり、グラム陽性菌である黄色ブドウ球菌に有効であったことは特筆に値するものと云える。またcase No. 7の乳腺炎症例から分離された *S. aureus* はCEZに耐性(MIC>100)であったが6315-SにはMIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ と感受性を示し、臨床的にも有効であった。

次に2, 3の症例について実際に解説を試みることにする。case No. 1はFig. 2の如くで帝王切開術後の子宮内感染と思われる例であり、手術当日より感染予防の目的でCPZ 1日2回、1回1gの点滴静注を行っていたが、術後5日目より発熱が認められ、術後6日目より6315-Sの投与を行なった。すなわち1日2回、1

回1gの点滴静注を5日間行なったところ、投与後3日目より解熱し、赤沈は1時間値60→42mm、白血球数9600→6800、CRPは7.7(4+)→1.6(+)と著明な改善が認められた。また細菌学的には子宮内容物からは好気性菌、嫌気性菌共に検出されず、投与後も証明されなかったが、下腹痛などの自覚症状も著明に改善されたことより一応有効とした。(Fig. 2)

次にcase No. 5はFig. 3の如く、子宮筋腫のため、単純子宮全摘後の子宮旁結合織炎と思われる症例であるが、術直後より感染予防の目的でCefmetazole (CMZ) 4g/day, Ampiclox 1500mg/dayの投与を行っていたが、39°Cの発熱、帯下の増量を認め、LMOX 2g/dayの投与に切りかえたが全く無効で術後8日目より6315-Sの投与に切りかえたところ投与翌日より解熱した。また帯下も減少し、白血球数は13000→6900、CRPは14.8(6+)→2.8(+), 赤沈は1時間値80→68mmと著明に改善し、腔断端分泌物の培養では投与前 *Enterococcus faecalis* が認められたが投与後は *Candida albicans* が認められたものの *E. faecalis* は消失し、細菌学的効果も認められたと判断し、一応著効と判定した。(Fig. 3)

case No. 11はFig. 4の如く子宮付属器炎の症例で高熱と激烈な下腹痛、圧痛を訴えて来院しCefoperazone (CPZ)で治療を開始したが改善の傾向はなく症状が増悪したので6315-Sを使用した。

なお、本剤投与と同時に開腹し、両側卵管瘤膿腫を認めたので単純子宮全摘術+両側付属器摘除術を施行した。術後も6315-Sの投与を継続したところ下腹痛、圧痛、

Fig. 2 Case No. 1 K. M. 25y Intrauterine infection (Casarean Section)

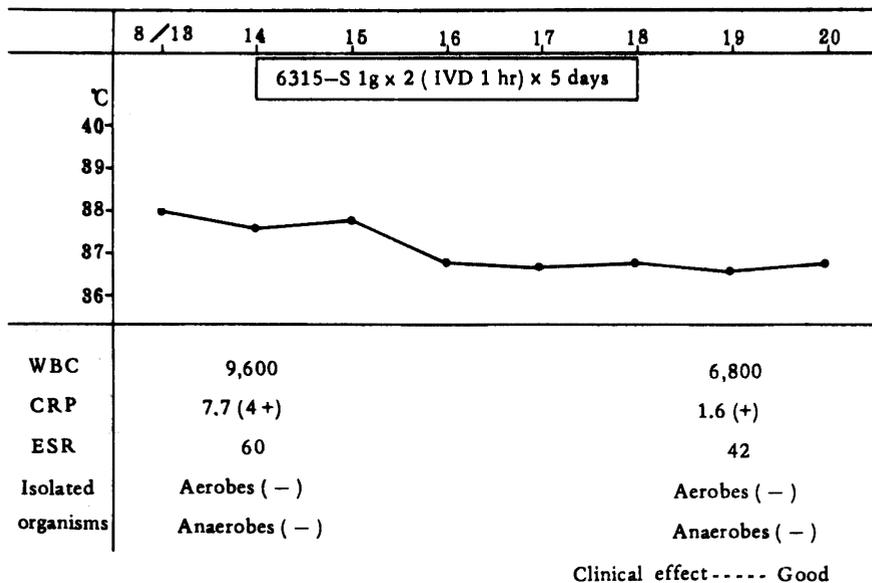
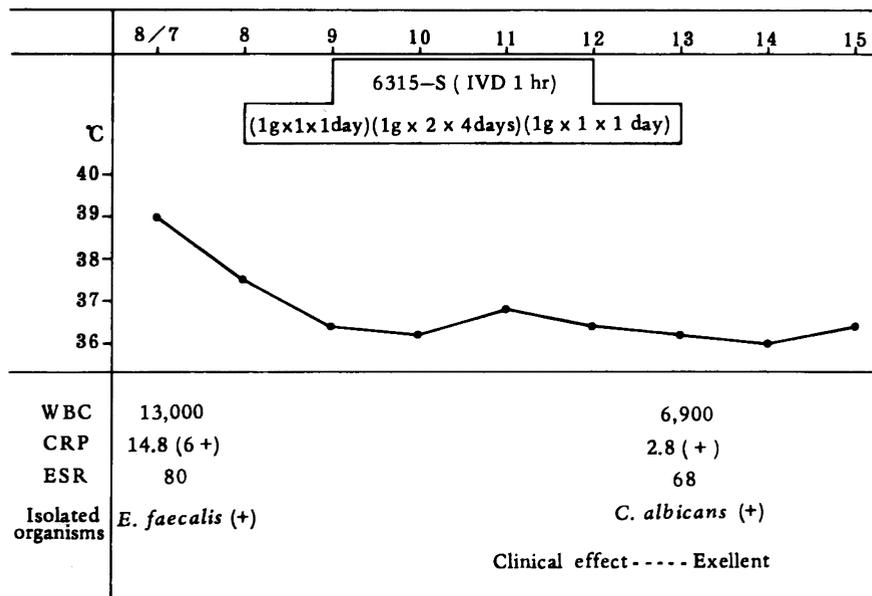


Fig. 3 Case No. 5 Y. M. 43y Parametritis (Myoma uteri post ope)

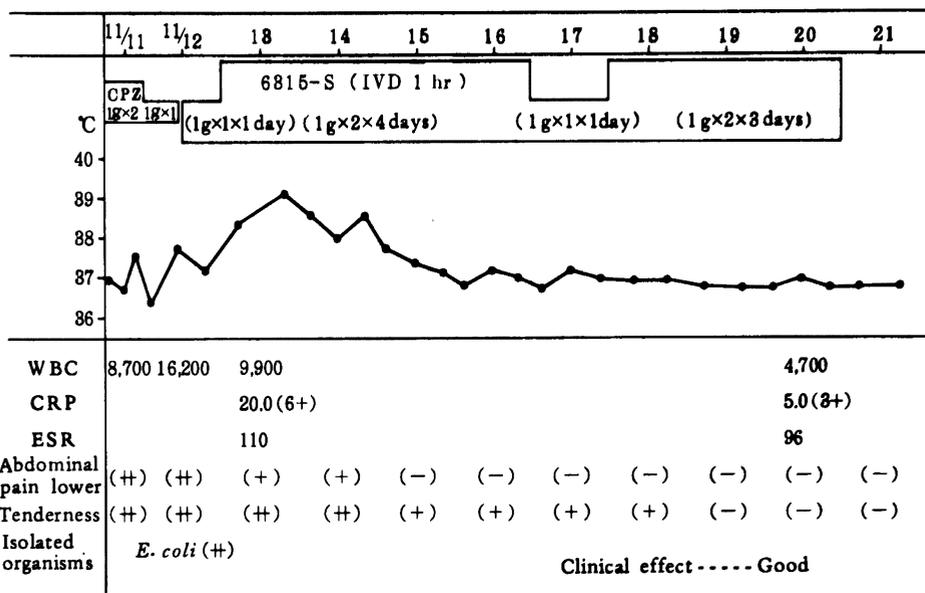


発熱の著明な改善を認めた。本症例に対しては9日間の投与を行なった。白血球数は16200→4700, CRPは20.0(6+)→5.0(3+), 赤沈は1時間値110→96mmと著明に改善した。なお、術中の膿汁の培養では*E. coli*が証明され、投与終了後の腔断端分泌物からも*E. coli*

が証明されたが*E. coli*の減少を認めた。本剤は手術を行なっているので一応有効と判定した。

副作用は1例にも認められなかったが、case No. 6の症例にAl-p,  $\gamma$ -GTPの軽度の上昇をみたが、本症例は甲状腺機能亢進症でMercazolを服用しており、本

Fig. 4 Case No. 11 K. F. 45y Adnexitis (Pyosalpinx)



剤との因果関係は判然としなが本剤投与終了後は速やかに正常値に復した。

### Ⅲ. 考 察

産婦人科領域で取り扱う感染症は尿路感染症をはじめとして極めて多く、しかも骨盤腹膜炎や付属器炎などの場合には Douglas 窩穿刺で穿刺液の採取可能な場合は別として、卵管腫脹などの場合には Douglas 窩に Conglomerate 様一塊となっており Douglas 窩穿刺はかえって危険な場合が多く、開腹しない限り起炎菌の証明は困難な場合が大部分である。起炎菌の証明される場合の感染症では *E. coli* が分離される場合も多いが、最近では *S. aureus* などグラム陽性菌が起炎菌となっている場合も増加しつつあり、したがって first choice としての抗生物質は第一あるいは第二世代で抗菌スペクトラムの広いものを選ぶべきであろう。従来の第3世代の抗生物質はこの点グラム陽性菌に対する感受性は低く、first choice としては不適当であると考えられる。しかし、6315-S はグラム陽性菌、グラム陰性菌共に強い抗菌力を有すると言われ、産婦人科感染症に用いる抗生物質としては適当な薬剤であるということができよう。ま

た薬剤投与に際しては臓器内濃度分布の問題も重要であるが最近開発された抗生物質の子宮内膜、筋層、付属器、骨盤死腔液などへの到達性に秀れていることが知られている<sup>2-4)</sup>。

我々が今回、臨床応用した 6315-S は 15 例という少数例ではあるが、CEZ に高度耐性の *S. aureus* にも有効であった症例もあり、グラム陽性および陰性菌に対しても強い抗菌力を有し、しかも臓器内濃度も高いことも関係して極めて臨床的有效率が高かった。また副作用についても問題がない印象であった。

### 文 献

- 1) 6315-S の概要。塩野義製薬 K. K. 1985
- 2) 高瀬善次郎他：産婦人科領域における T-1982 の基礎的・臨床的研究。産婦の世界 35 : 435~451, 1983
- 3) 館野政也他：T-1982 の性器内移行。Chemotherapy 30 (suppl. 3) : 169~174, 1982
- 4) 館野政也他：産婦人科領域における Cephoperazone (T-1551) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28 (suppl. 6) : 799~804, 1980

## A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC 6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAYA TATENO and YOSHINORI SAEKI

Department of Obstetrics & Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

The oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef) was used in the treatment of obstetric and gynecological infections and the results were evaluated.

The drug was administered to 15 patients, 4 with intrauterine infection (e. g., following delivery), 5 with stump vaginitis following simple total hysterectomy for hysteromyoma, 2 with adnexitis (pyosalpinx), 2 with pelvic peritonitis involving pelvic dead space inflammation, 1 with mastitis, and 1 with fever of unknown etiology. In all cases, 1 g of 6315-S was administered by i. v. drip infusion with 250 ml of 5% glucose twice daily for 5~9 days and the courses of subjective and objective symptoms, laboratory test values and bacteriological findings, were investigated.

1) The treatment proved very effective in 3 cases, effective in 11 and ineffective in 1. The ineffective case was that of fever of unknown etiology in a patient with cancerous peritonitis. The overall efficacy rate was 93.3%.

2) In intrauterine infection, pyosalpinx, stump vaginitis and pelvic peritonitis, the efficacy rate was 100%.

3) In cases where *S. aureus* was suspected to be the causative organism, the treatment caused its elimination, suggesting that 6315-S is active against Gram-positive as well as Gram-negative bacteria.

4) No side effects were found.

The above results suggest that 6315-S is very effective for the treatment of obstetric and gynecological infections.