

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の基礎的 および臨床的検討

早崎源基・伊藤邦彦・野田克己
岐阜大学医学部産科婦人科学教室

大塚恭一

白鳥病院産婦人科

馬場義孝

美濃市立美濃病院産婦人科

大杉 智

中濃病院産婦人科

山際三郎

岐北総合病院産婦人科

森 秀弘

揖斐総合病院産婦人科

近藤英明

羽島病院産婦人科

山口久夫

養老中央病院産婦人科

新しいオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について基礎的・臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 6315-S 1 g 1 回静注時の女性性器組織への移行濃度を測定したところ、最高濃度値は子宮腔部 29.0 $\mu\text{g/g}$ 、子宮底部筋層 29.2 $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 30.3 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 29.3 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 27.4 $\mu\text{g/g}$ で、その移行率は AUC 比で 43.6, 37.4, 40.9, 44.3, 36.5% であった。
2. 6315-S 1 g 1 時間点滴静注時の骨盤死腔浸出液への移行濃度を測定したところ、最高濃度値は 21.3 $\mu\text{g/ml}$ で血清中最高濃度値の 44.2% であった。また移行率は AUC 比で 138% であった。
3. 15 例の女性性器感染症に対する治療において 93.3% の有効率を認めた。
4. 本剤に因ると考えられる自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬研究所で開発された注射用オキサセフェム系抗生物質で、現在臨床に使用されている同系薬剤である Latamoxef (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である。

今回 6315-S について検討する機会を得たので、女性性器組織への移行性および女性性器感染症に対する臨

床応用を行なった成績について報告する。

I. 6315-S の女性性器組織、骨盤死腔浸出液移行濃度

1. 測定対象

単純子宮全摘術を施行した 16 例について子宮および付属器における 6315-S の組織移行濃度を、広汎子宮全摘術を施行した 4 例について骨盤死腔浸出液移行濃度を測定した。

対象者全例とも腎機能、肝機能に異常所見を認めない

ものを選び、また炎症の合併が疑われたものは今回の測定対象から除外した。

2. 6315-S 投与方法

組織移行濃度測定症例には 6315-S 1g を 5% ブドウ糖 20 ml に溶解し、2~3 分かけて 1 回静注した。また死腔浸出液移行濃度測定症例には 6315-S 1g を生食 100 ml に溶解し、自動点滴注入ポンプ (TFV-1000, 日本光電) を用いて正確に 1 時間で点滴静注投与した。

3. 検体採取法および濃度測定法

組織移行濃度については投与開始後、卵巣および卵管では卵巣動脈および子宮動脈卵巣枝を結紮した時点をもって、また子宮腔部、子宮底部筋層および子宮内膜は両側子宮動脈を結紮した時点をもって、それぞれの組織移行濃度測定時間とした。標本摘出後、直ちに卵巣、卵管、子宮腔部、子宮底部筋層および子宮内膜の 5 箇所から健常と思われる組織約 1g を採取し、生食で洗滌し、ガーゼにて軽く拭き、各組織の重量を正確に測定し、直ちに標本瓶に入れ、 -70°C に凍結保存した。一方、投与開始 1 時間後に肘静脈血を、また子宮動脈結紮時に子宮動・静脈血および肘静脈血を採取し、血清分離後、同様に凍結保存した。

骨盤死腔浸出液移行濃度については、骨盤腹膜縫合時直前に経腹的にソラシックカテーテル[®] (アーガイル) 12 Fr を腹膜外から骨盤死腔に挿入し、術直後から点滴開始後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 時間の各時間毎にカテーテルから骨盤死腔浸出液 3 ml を吸引採取し、遠心分離 (3000 r. p. m., 30 min.) 後、同様に上清を凍結保存した。

6315-S 濃度測定はトリプトソイ寒天培地 (栄研, pH 7.3) を用いて *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする band culture 法により行ない、測定に際し、血清はヒト凍結血清 (大日本製薬) で、また各組織および死腔浸出液は 0.1 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) で稀釈した¹⁾。

4. 解析法

血清中薬剤濃度が薬動力学的に Two compartment open model にて推移すると仮定し、Modified two compartment model²⁾ を用いて、各組織および死腔浸出液中における薬剤濃度をシミュレーションし、薬動力学的諸定数を求めた (Fig. 1)。

5. 測定および解析成績

各組織および骨盤死腔浸出液移行濃度の測定値を Table 1, 2 に、これらの値から求めた薬動力学的諸定数を Table 3, 4 に示した。以下個別に成績を述べる。なおピーク濃度 (Cmax), 到達時刻 (Tmax) などすべ

てシミュレーションによる値である。

1) 女性性器組織移行

(1) 肘静脈血清および子宮動・静脈血清中濃度

6315-S 1g 1 回静注時における 1 時間後の肘静脈血清中濃度は、14 症例において 14.0~33.2 (平均 23.5 ± 6.0) $\mu\text{g/ml}$ であった。

各症例における肘静脈、子宮動脈および子宮静脈血清中濃度には多少の濃度差が認められたが、各々の経時的濃度推移には有意差を認めなかった。

肘静脈血清中 6315-S 濃度の実測値プロットとシミュレーション・カーブを Fig. 2 に示す。

静注後 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を 2.16 時間、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を 2.92 時間持続し、半減期 ($t_{1/2}$) 1.58 時間で減少した。

(2) 子宮腔部移行濃度

静注後 0.363 時間で 29.0 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度値に達し、その後は半減期 1.58 時間で減少した。また移行率は AUC 比で 43.6% で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を 2.28 時間持続した (Fig. 3)。

(3) 子宮底部筋層移行濃度

静注後 0.252 時間で 29.2 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度値に達し、その後は半減期 1.58 時間で減少した。また移行率は AUC 比で 37.4% で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を 2.02 時間持続した (Fig. 4)。

(4) 子宮内膜移行濃度

静注後 0.287 時間で 30.3 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度値に達し、その後は半減期 1.58 時間で減少した。また移行率は AUC 比で 40.9% で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を 2.13 時間持続した (Fig. 5)。

(5) 卵巣移行濃度

静注後 0.363 時間で 29.3 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度値に達し、その後は半減期 1.58 時間で減少した。また移行率は AUC 比で 44.3% で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を 2.30 時間持続した (Fig. 6)。

(6) 卵管移行濃度

静注後 0.279 時間で 27.4 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度値に達し、その後は半減期 1.58 時間で減少した。また移行率は AUC 比で 36.5% で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を 2.02 時間持続した (Fig. 7)。

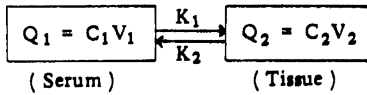
2) 骨盤死腔浸出液移行

(1) 肘静脈血清中濃度

6315-S 1g 1 時間点滴静注時における点滴終了時の肘静脈血清中濃度は、3 症例において 45.6~55.2 (平均 49.47 ± 5.06) $\mu\text{g/ml}$ であった。

肘静脈血清中 6315-S 濃度の実測平均値プロットと

Fig. 1 Modified two compartment model



$$F = \frac{K_1 V_1}{K_2 V_2}$$

C_1, C_2 : Concentration of drug in each compartment

Q_1, Q_2 : Amount of drug in each compartment

V_1, V_2 : Distribution volume of drug in each compartment

K_1, K_2 : Transfer rate constant between compartment No.1 and compartment No. 2

F : Apparent clearance ratio from compartment No. 1 to compartment No. 2

In the case of bolus intravenous injection :

$$C_1 = A_{11} e^{-\alpha t} + A_{12} e^{-\beta t}$$

$$C_2 = F \{ A_{21} e^{-\alpha t} + A_{22} e^{-\beta t} + A_{23} e^{-K_2 t} \}$$

$$A_{11} = \frac{(\alpha - k_{21}) D}{(\alpha - \beta) V_1} \quad A_{12} = \frac{(k_{21} - \beta) D}{(\alpha - \beta) V_1}$$

$$A_{21} = A_{11} \cdot \frac{K_2}{K_2 - \alpha} \quad A_{22} = A_{12} \cdot \frac{K_2}{K_2 - \beta} \quad A_{23} = -(A_{21} + A_{22})$$

In the case of constant-rate intravenous infusion :

$$C_1 = A_{11} (1 - e^{-\alpha t}) + A_{12} (1 - e^{-\beta t}) \quad (0 \leq t \leq t_0)$$

$$= A_{11} (1 - e^{-\alpha t_0}) e^{-\alpha(t-t_0)} + A_{12} (1 - e^{-\beta t_0}) e^{-\beta(t-t_0)} \quad (t \geq t_0)$$

$$C_2 = F \{ A_{21} (1 - e^{-\alpha t}) + A_{22} (1 - e^{-\beta t}) + A_{23} (1 - e^{-K_2 t}) \} \quad (0 \leq t \leq t_0)$$

$$= F \{ A_{21} (1 - e^{-\alpha t_0}) e^{-\alpha(t-t_0)} + A_{22} (1 - e^{-\beta t_0}) e^{-\beta(t-t_0)} + A_{23} (1 - e^{-K_2 t_0}) e^{-K_2(t-t_0)} \} \quad (t \geq t_0)$$

$$A_{11} = \frac{(\alpha - k_{21}) K_0}{(\alpha - \beta) \alpha V_1} \quad A_{12} = \frac{(k_{21} - \beta) K_0}{(\alpha - \beta) \beta V_1}$$

$$A_{21} = A_{11} \cdot \frac{K_2}{K_2 - \alpha} \quad A_{22} = A_{12} \cdot \frac{K_2}{K_2 - \beta} \quad A_{23} = A_{11} + A_{12} - (A_{21} + A_{22})$$

α, β : Rate constants of the α - and β -phase

k_{21} : Transfer rate constant from the peripheral to central compartment

D : Amount of drug administered

t_0 : Infusion time

K_0 : Constant infusion rate ($K_0 = D/t_0$)

Table 1 Concentration of 6315-S in genital organ tissues after a bolus intravenous administration of 1 g

No.	Case	Antecubital venous serum after 1 hr. ($\mu\text{g/ml}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Tissue ($\mu\text{g/g}$)				
			Antecubital vein	Uterine artery	Uterine vein	Uterine fundus	Portio vaginalis	Endometrium	Ovary	Oviduct
1	S. H.	24.8	88.0 (0° 12')	104 (0° 11')	108 (0° 10')	31.6 (0° 12')	26.4 (0° 12')	*	21.6 (0° 02')	48.8 (0° 02')
2	M. T.	32.0	67.2 (0° 20')	54.0 (0° 23')	61.6 (0° 25')	23.0 (0° 25')	29.8 (0° 25')	29.4 (0° 25')	39.2 (0° 12')	29.0 (0° 12')
3	H. M.	31.8	48.0 (0° 30')	49.5 (0° 29')	61.5 (0° 28')	17.4 (0° 30')	23.8 (0° 30')	25.0 (0° 30')	24.8 (0° 14')	22.2 (0° 14')
4	B. F.	25.2	37.2 (0° 40')	42.6 (0° 38')	54.8 (0° 37')	25.7 (0° 40')	24.4 (0° 40')	*	24.9 (0° 19')	24.9 (0° 19')
5	C. M.	*	52.4 (0° 40')	55.2 (0° 37')	56.0 (0° 35')	19.0 (0° 40')	19.7 (0° 40')	*	44.2 (0° 16')	34.6 (0° 16')
6	T. E.	33.2	42.0 (0° 47')	39.6 (0° 47')	*	19.0 (0° 48')	29.0 (0° 48')	*	22.8 (0° 42')	18.6 (0° 42')
7	K. S.	19.0	15.2 (1° 26')	15.6 (1° 26')	16.6 (1° 26')	8.80 (1° 26')	10.6 (1° 26')	*	10.2 (1° 18')	9.92 (1° 18')
8	K. I.	25.2	9.8 (1° 45')	9.1 (1° 45')	11.6 (1° 45')	3.76 (1° 45')	*	5.32 (1° 45')	5.80 (1° 40')	4.12 (1° 40')
9	M. Y.	*	10.0 (2° 10')	13.4 (1° 46')	13.0 (1° 41')	6.80 (1° 47')	6.64 (1° 47')	4.88 (1° 47')	10.1 (1° 31')	5.92 (1° 31')
10	S. T.	23.0	*	8.40 (1° 52')	9.00 (1° 52')	4.32 (1° 52')	4.12 (1° 52')	*	5.24 (1° 47')	3.96 (1° 47')
11	A. W.	14.0	5.50 (2° 00')	4.60 (2° 00')	*	1.96 (2° 00')	3.00 (2° 00')	*	7.08 (1° 53')	2.92 (1° 53')
12	S. S.	24.4	*	8.40 (2° 23')	9.70 (2° 19')	3.40 (2° 23')	4.16 (2° 23')	*	9.28 (2° 14')	3.52 (2° 14')
13	S. N.	23.4	2.44 (3° 25')	2.14 (3° 26')	2.30 (3° 27')	0.84 (3° 27')	0.88 (3° 27')	ND (3° 27')	2.00 (3° 20')	0.72 (3° 20')
14	S. W.	15.6	1.28 (3° 54')	0.78 (3° 54')	0.78 (3° 54')	ND (3° 55')	ND (3° 55')	ND (3° 55')	1.08 (3° 45')	ND (3° 45')
15	T. K.	21.1	0.42 (6° 15')	0.35 (6° 05')	0.36 (6° 10')	ND (6° 15')	ND (6° 15')	ND (6° 15')	ND (5° 50')	ND (5° 50')
16	C. T.	16.8	0.77 (6° 16')	0.81 (6° 15')	0.66 (6° 10')	ND (6° 16')	ND (6° 16')	ND (6° 16')	0.92 (5° 55')	ND (5° 55')
MEAN		23.5								
± S.D.		± 6.0								

* : Not tested, ND : Not detected

Table 2 Concentration of 6315-S in antecubital venous serum and the exudate of pelvic dead space

No.	Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)								Exudate of pelvic dead space ($\mu\text{g/ml}$)							Remarks
		1°	1.5°	2°	3°	4°	6°	8°	9°	1°	2°	3°	4°	6°	8°	9°	
1	H. I.	55.2	27.4	16.8	7.40	3.40	0.90	*	0.16	11.0	19.4	16.4	14.0	7.40	*	2.06	
2	S. M.	*	*	*	*	*	*	*	*	17.2	23.4	28.2	31.0	*	*	*	
3	Y. F.	47.6	*	12.8	6.40	3.71	0.96	0.36	*	7.30	17.0	16.6	13.2	8.30	4.50	*	
4	H. T.	45.6	*	10.7	7.80	3.76	1.01	0.46	*	(26.2)	(21.4)	(16.2)	*	*	*	*	poor hemostasis
Mean		49.47		13.43	7.20	3.62	0.96	0.41		11.83	19.93	20.40	19.40	7.85			
± S.D.		5.06		3.10	0.72	0.20	0.06			5.00	3.23	10.05					

* : Not tested, () : Excluded from mean

Table 3 Pharmacokinetic parameters obtained from the concentration of 6315-S in serum and female genital organ tissues

Parameters	(1g Lv.)					
	Serum	Portio vaginalis	Uterine fundus	Endometrium	Ovary	Oviduct
A _{1,1} (μg/ml)	107					
A _{1,2} (μg/ml)	7.81					
A _{2,1} (μg/ml)		166	133	141	167	139
A _{2,2} (μg/ml)		8.64	8.25	8.36	8.64	8.33
A _{2,3} (μg/ml)		-175	-142	-150	-175	-148
α (h ⁻¹)	1.62	1.62	1.62	1.62	1.62	1.62
β (h ⁻¹)	0.437	0.437	0.437	0.437	0.437	0.437
K ₂ (h ⁻¹)		4.54	8.20	6.67	4.53	7.00
F		0.435	0.374	0.409	0.443	0.365
V ₁ (L)	8.72					
Vd (L)	27.3					
Cr (ml/min)	199					
t _{1/2} (h)	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58	1.58
T _{max} (h)		0.363	0.252	0.287	0.363	0.279
C _{max} (μg/ml)		29.0	29.2	30.3	29.3	27.4
AUC (μg·h/ml)	83.8	36.5	31.3	34.3	37.1	30.6

Table 4 Pharmacokinetic parameter obtained from the concentration of 6315-S in serum and the exudate of pelvic dead space

Parameters	(lg 60 min. d.i.)	
	Serum	Exudate of dead space
A _{1,1} (μg/ml)	29.2	
A _{1,2} (μg/ml)	49.3	
A _{2,1} (μg/ml)		- 7.13
A _{2,2} (μg/ml)		-78.5
A _{2,3} (μg/ml)		164
α (h ⁻¹)	1.98	1.98
β (h ⁻¹)	0.631	0.631
K ₂ (h ⁻¹)		0.388
F		1.38
V ₁ (L)	11.2	
Vd (L)	20.2	
Cr (ml/min)	212	
t _{1/2} (h)	1.10	1.79
T _{max} (h)	1.00	2.02
C _{max} (μg/ml)	48.2	21.3
AUC (μg·h/ml)	78.5	108

シミュレーション・カーブを Fig. 8 に示す。点滴開始後 1 時間、即ち点滴終了時に最高濃度値 48.2 μg/ml に達し、12.5 μg/ml 以上の濃度を 2.10 時間持続し、半減期 1.10 時間で減少した。

(2) 骨盤死腔浸出液移行濃度

点滴開始後 2.02 時間で最高濃度値 21.3 μg/ml に達し、このピークは肘静脈血清中濃度ピークから 1.02 時間と非常に遅れて出現した。そして点滴開始後約 1 時間 43 分後には肘静脈血清中濃度と逆転し、半減期 1.79 時間にて非常に緩やかに減少した。また移行率は AUC 比で 138%、C_{max} 比で 44.2% であり、12.5 μg/ml 以上の濃度を 3.73 時間持続した (Fig. 8)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 2 月までに当科および関連病院産婦人科を訪れた女性性器感染症症例 15 例に 6315-S による治療を行なった。

患者の年齢は 19~81 (平均 35.1 ± 17.1) 歳、体重は 43~68 (平均 51.7 ± 8.33) kg であった。また対象疾患の内訳は子宮内感染症 (子宮内膜炎を含む) 7 例、子宮付属器炎 4 例、バルトリン腺膿瘍 2 例、子宮内膜炎と子宮旁結合織炎との合併 1 例、子宮付属器炎と子宮内膜炎との合併 1 例であった。

Fig. 2 Concentration data and simulated curve of 6315-S in antecubital venous serum after a bolus intravenous administration of 1 g

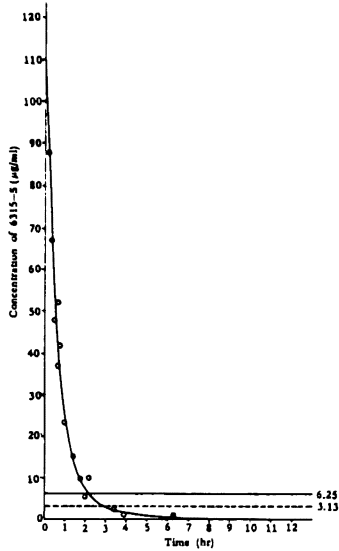


Fig. 4 Concentration data and simulated curve of 6315-S in uterine fundus and referred serum concentration curve after a bolus intravenous administration of 1 g

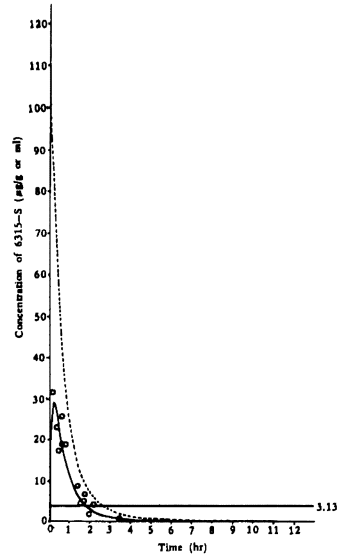


Fig. 3 Concentration data and simulated curve of 6315-S in portio vaginalis and referred serum concentration curve after a bolus intravenous administration of 1 g

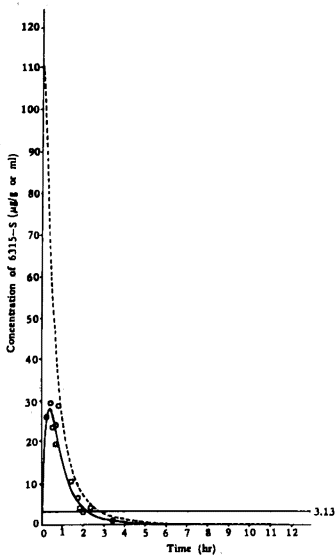


Fig. 5 Concentration data and simulated curve of 6315-S in endometrium and referred serum concentration curve after a bolus intravenous administration of 1 g

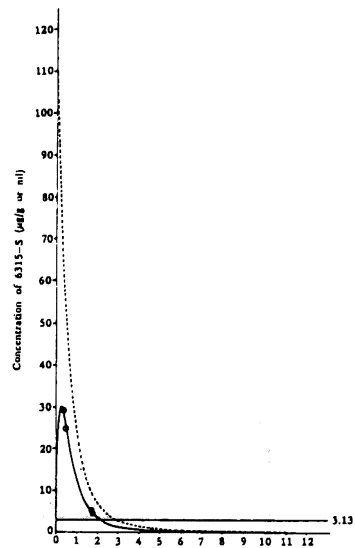


Fig. 6 Concentration data and simulated curve of 6315-S in ovary and referred serum concentration curve after a bolus intravenous administration of 1 g

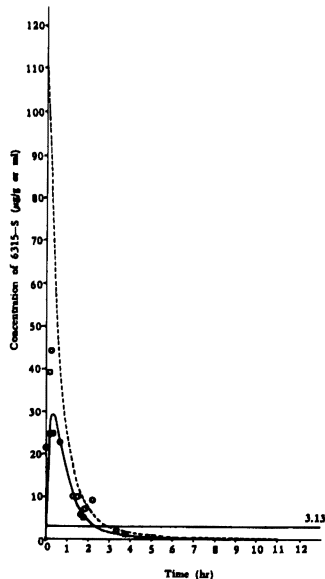


Fig. 7 Concentration data and simulated curve of 6315-S in oviduct and referred serum concentration curve after a bolus intravenous administration of 1 g

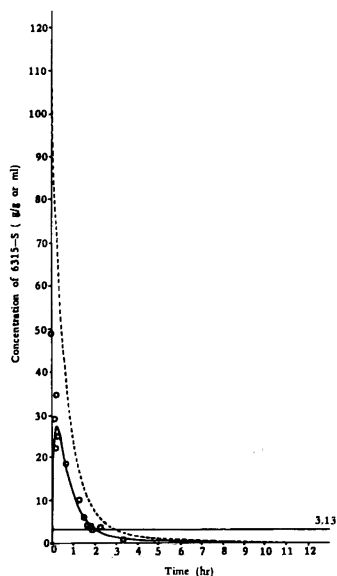
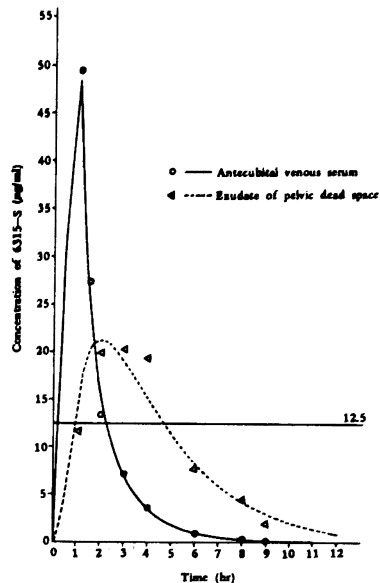


Fig. 8 Concentration data and simulated curves of 6315-S in antecubital venous serum and the exudate of pelvic dead space after 60 min dripping infusion of 1 g



6315-Sの投与法は1回1～2g, 1日2～3回, 1～2時間点滴または静注にて行なった。投与期間は3～12(平均 6.13 ± 2.45)日間, 投与総量は6～38(平均 15.9 ± 8.93)gであった(Table 5)。

2. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は著効, 有効, 無効の3段階で行ない, その基準は次のようにした。

著効: 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: 主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し, その後治癒した場合。

無効: 主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

なお, 手術, 切開などの外科的治療法を併用して著効であったものは全て有効とした。

3. 細菌学的検索

6315-S投与前後に, 子宮内容物, 頸管分泌物, ダグラス窩あるいは膿瘍の穿刺内容物を検体として, 東京総合臨床検査センター(出口浩一)へ送付し, 細菌の同定と最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行ない, 出来る限り起因菌の推定とその消長を検討した。細菌学的効果は, 起炎菌が投与後に検出されない場合あるいは炎症が消退

Table 5 Clinical evaluation of 6315-S in the field of obstetrics and gynecology (I)

Case No. Age B.W. (yrs.) (Kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication (g/day x days)	Treatment of 6315-S dose(g) x times x days Route Total dose (g)	Isolated organism		MIC (µg/ml)	Change of clinical symptoms	Clinical effect Bacteri- ological effect	Side effect	Remark
				Before	After					
1. F.N. 56 50	Endometritis Parametritis (Rheumatism)	CCL 0.75 x 5	1 x 2 x 12 d. i. 24	<i>E. faecalis</i> (+) 50 <i>C. freundii</i> (+) >100 <i>E. faecalis</i> 50 (Cervical discharge)			Lower abdominal pain and tenderness of uterus and parametrium disappeared WBC 6100 → 5800 CRP 1+ → ±	Good Unknown	None	
2. N.O. 21 49	Intrauterine infection	CCL 1.5 x 1	1 x 2 x 7 i. v. 14	<i>B. intermedium</i> * (+) 0.05 <i>E. faecalis</i> (+) >100 (Uterine content)			Fever (38°C) subsided tenderness of uterus and purulent cervical discharge disappeared WBC 8200 → 5800 CRP 6+ → 3+	Good Eliminated	None	
3. S.N. 34 44	Adnexitis	CCL 1.5 x 5	2 x 2 x 7 d. i. 28	<i>E. coli</i> * (+++) 0.2 <i>P. cepacia</i> * (++) 100 <i>B. vulgatus</i> * (++) 3.13 N. T. (Uterine content)			Lower abdominal pain and tenderness of adnexa disappeared WBC 7900 → 6200 CRP — → 2+	Good Eliminated	None	
4. C.I. 19 54	Endometritis	None	1 x 2 x 7 i. v. 14	<i>B. asaccharolyticus</i> * (++) 50 <i>T. glabrata</i> (++) (Cervical discharge)			Lower abdominal pain and tenderness of uterus disappeared WBC 6300 → 7500 CRP 1+ → —	Good Eliminated	None	
5. T.O. 25 47	Endometritis	None	2 x 2 x 4 d. i. 16	<i>S. aureus</i> * (++) 0.2 <i>E. coli</i> * (++) 0.2 N. T. (Uterine content)			Remittent fever (39.7 – 38.8°C) Lower abdominal pain disappeared Tenderness of uterus con- tinued CRP 4+ → 4+ WBC 18200 → 9500	Poor Unknown	None	SBPC AMK
6. K.I. 24 55	Intrauterine infection (Postpartum)	CFT 1.5 x 1	1 x 2 x 7 d. i. 14	<i>P. cepacia</i> * (+) 6.25 <i>P. putida</i> (+) 25			Fever (39.2°C) subsided Lower abdominal pain and tenderness of uterus disappeared CRP 6+ → 2+ WBC 26800 → 7500	Good Eliminated	None	

Table 5 Clinical evaluation of 6315-S in the field of obstetrics and gynecology (2)

Case No. Age (yrs.) B.W. (Kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Premidication (g/day x days)	Treatment of 6315-S dose(g) x times x days Route Total dose (g)	Isolated organism Before After	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Change of clinical symptoms	Clinical effect Bacteriological effect	Side effect	Remark
7. H.K. 24 68	Endometritis	None	1 x 2 x 4 i. v. 8	<i>F. meningosepticum</i> * <i>P. aeruginosa</i> * <i>Staphylococcus</i> sp.* No growth (Cervical discharge)	(++) >100 (+) >100 (+) 1.56	Lower abdominal pain and tenderness of uterus disappeared WBC 9800 \rightarrow 6000 CRP 2 + \rightarrow -	Excellent Eliminated	None	
8. S.M. 38 46	Endometritis	None	1 x 2 x 4 i. v. 8	<i>Peptostreptococcus</i> sp.* <i>E. faecalis</i> <i>T. glabrata</i> (Cervical discharge)	(++) 1.56 (+) >100 (+)	Lower abdominal pain, tenderness of uterus and purulent discharge disappeared WBC 6500 \rightarrow 5200 CRP 1 + \rightarrow -	Excellent Eliminated	None	
9. Y.K. 32 65.5	Intrauterine infection (Stillbirth)	None	2 x 3 x 3 d. i. 2 x 2 x 2 d. i. 24	<i>S. aureus</i> * N.T. (Uterine content)	(++) 1.56	Fever (37.8°C) subsided WBC 16700 \rightarrow 7200 CRP 2 + \rightarrow -	Good Unknown	None	
10. S.K. 20 46	Adnexitis	None	2 x 2 x 10 d. i. 38	<i>P. prevotii</i> * <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> (Uterine content)	(+) 0.39 (+) 100 (+) 100	Fever (39.3°C) subsided Lower abdominal pain and tenderness of adnexa disappeared WBC 11100 \rightarrow 4800 CRP 4 + \rightarrow -	Excellent Eliminated	None	
11. M.K. 39 50	Adnexitis	None	1 x 2 x 7 d. i. 14	N.T. N.T.		Lower abdominal pain and tenderness of adnexa disappeared WBC 5000 \rightarrow 5500 CRP - \rightarrow -	Good Unknown	None	
12. H.W. 28 47	Adnexitis	NFLX 0.6 x 2	1 x 2 x 3 d. i. 6	<i>B. distasonis</i> * N.T. (Paracentesis fluid)	(++) 0.78	Lower abdominal pain and tenderness of adnexa disappeared WBC 3500 \rightarrow CRP 2 + \rightarrow -	Good Eliminated	None	No consultation after 3rd day

Table 5 Clinical evaluation of 6315-S in the field of obstetrics and gynecology (3)

Case No. Age B.W. (yrs.) (Kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication (g/day x days)	Treatment of 6315-S dose (g) x times x days Route Total dose (g)	Isolated organism Before After	MIC (μ g/ml)	Change of clinical symptoms	Clinical effect Bacteri- ological effect	Side effect	Remark
13. A.S. 55 66	Bartholin's abscess	None	1 x 2 x 5 d. i. 10	<i>Staphylococcus</i> sp.* N.T. (Paracetesis pus)	0.2 (+)	Swelling, tenderness and redness disappeared WBC 9300 \rightarrow 7500 CRP - \rightarrow -	Good Eliminated	None	
14. A.A. 81 43	Bartholin's abscess (Vaginitis)	None	1 x 2 x 4 d. i. 8	<i>K. pneumoniae</i> * <i>B. thetaiotaomicron</i> * N.T. (Paracetesis pus)	0.2 (++) 1.56 (++)	Swelling, tenderness and redness disappeared WBC 8100 \rightarrow 7800 CRP 1 + \rightarrow -	Good Eliminated	None	
15. K.I. 30 45.5	Adnexitis Endometritis	None	1 x 2 x 6 d. i. 12	<i>Staphylococcus</i> sp.* N.T. (Uterine content)		Lower abdominal pain and tenderness of uterus and adnexa disappeared WBC 11100 \rightarrow 6600 CRP 4 + \rightarrow -	Excellent Unknown	None	

* : Causative organism, N.T. : Not tested.

し検査材料が採取不能の場合を消失，起炎菌の菌種数あるいは菌量が減少した場合を減少，菌種数あるいは菌量に変化のない場合を不変，起炎性を持つ異菌種が投与後に検出されなおかつ感染症状を伴っている場合を菌交代とした。

4. 臨床成績

15例中14例(93.3%)に有効以上の臨床効果を認めた。無効であった1例(症例5)は子宮内感染の1例で、本剤を1回2g1日2回点滴投与したが3日目においても発熱が続き、5日目より、sulbencillin, amikacinの併用治療に変更、治癒した。

本剤投与前に抗菌剤による治療を受けていた症例は5例あり、その内訳は cefaclor 3例(症例1, 2, 3), cefatrizine 1例(症例6), norfloxacin 1例(症例12)で、本剤による治療効果は全例有効以上であった。

本剤投与前に細菌学的検索を行なった14症例から15菌種22株を分離した。8症例からは単一菌を、6症例からは複数菌を分離した。分離菌株の内訳はグラム陰性菌7株(*E. coli* 2, *Klebsiella pneumoniae* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 1, *Pseudomonas cepacia* 2, *Flavobacterium meningosepticum* 1), グラム陽性菌8株(*Enterococcus faecalis* 3, *Staphylococcus aureus* 2, *Staphylococcus* sp. 3), 嫌気性菌7株(*Bacteroides intermedius* 1, *Bacteroides vulgatus* 1, *Bacteroides asaccharolyticus* 1, *Bacteroides distasonis* 1, *Bacteroides thetaiotaomicron* 1, *Peptostreptococcus prevotii* 1, *Peptostreptococcus* sp. 1)であり、本剤のこれら分離菌に対するMICは*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *F. meningosepticum*, *B. asaccharolyticus*を除いて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。本剤投与後に細菌学的検索を実施し得た7例(症例1, 2, 4, 6, 7, 8, 10)のうち、1例は菌陰性であり他の6例から*E. faecalis* 3株, *Torulopsis glabrata* 2株, *Citrobacter freundii* 1株, *Pseudomonas putida* 1株を検出し、このうち*E. faecalis*の2株は投与前から持続して検出された。

これら分離菌のうち、起炎菌と推定された菌種が投与前に分離された症例は13症例であった。これら症例における本剤の細菌学的効果は消失10例、不明3例であり、不明例を除く細菌の消失率は100%であった。

また、15症例全例に本剤に因ると考えられる自他覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった(Table 6)。

Table 6 Laboratory examination

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plt ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	PT (sec)
1	F. N. B				6100		13	5	52	20.8	0.9	11.0
	A	397	12.3	36.0	5800		16	13	62			11.2
2	N. O. B	434	11.8	36.0	8200	35.6	11	6	234	11.0	0.9	15.2
	A	451	11.8	36.2	5800	45.9	14	16	243	5.0	0.7	12.7
3	S. N. B	424	12.3	37.5	4700	21.3	18	15	119	8.1	0.9	
	A	406	12.1	37.0	6200	22.1	15	17	137	10.7	1.1	
4	C. I. B	462	13.2	40.0	6300							13.8
	A	472	14.5	43.0	7500							11.1
5	T. O. B	376	11.9	33.0	18200	25.4	18	5	302	19.0	1.2	
	A	348	10.3	30.0	7500	34.5						
6	K. I. B	408	10.9	36.0	26800	24.3	23	6		15.4	1.1	
	A	433	11.7	37.0	7500	34.9						
7	H. K. B	438	13.0	40.0	9800	18.5						
	A				6000							
8	S. M. B	448	15.0	39.0	6500	11.8						
	A				5200							
9	Y. K. B	351	10.6	32.0	16700	23.8	11	5	410	5.2	0.7	
	A	330	10.0	29.5	7200	37.5	10	6	258	6.7	0.7	
10	S. K. B	406	12.8	40.0	11100	21.0	14	8	4.0	13.0	0.7	14.0
	A	410	12.7	40.0	4800	40.3	30	20	3.8	8.6	0.6	13.0
11	M. K. B	456	13.2	38.0	5000		15	5	145	8.0	0.7	
	A	459	13.6	38.0	5500	21.8	14	8	136	8.0	0.8	
12	H. W. B	413	12.1	34.0	3500	27.5	14	7	178	10.0	0.9	
	A											
13	A. S. B	435	13.7	39.0	9300		25	29	393	22.0	0.7	
	A	409	12.9	36.0	7500		23	17	381	16.0	0.9	
14	A. A. B	388	12.9	37.0	8100	22.5	23	10	265	14.0	0.7	
	A	368	12.2	35.0	7800	24.3	24	11	246	15.0	0.7	
15	K. I. B	414	13.0	37.0	11100		19	11	149	2.8		
	A	417	12.7	37.0	6600	25.0	32	32	154	9.0	0.7	

B : Before treatment, A : After treatment

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域における6315-Sの有用性を検討するため6315-S 1g 1回静注時の性器組織移行ならびに1g 1時間点滴静注時の骨盤死腔浸出液移行濃度測定を行った。

6315-S 1g 1回静注時の性器組織移行は、最高濃度値が27.4~30.3 $\mu\text{g/g}$ で、3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度が2.02~2.30時間持続した。またその移行率はAUC比で36.5~44.3%であった。

6315-S 1g 1時間点滴静注時の骨盤死腔浸出液移行は、最高濃度値が21.3 $\mu\text{g/ml}$ で、これは血清中最高濃度値の44.2%であり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が3.73

時間持続した。またその移行率はAUC比で138%であった。これらの成績は本剤の性器組織移行性ならびに骨盤死腔浸出液移行性が良好であることを示唆しており、本剤の抗菌力データ^{3~7)}との対比において、女性性器感染症に対する本剤の通常1回投与量は1gで充分であると判断した。

女性性器感染症例15例における臨床成績は15例中14例(93.3%)が有効以上であり、自他覚的副作用および臨床検査値異常は1例も認められなかった。

6315-Sの高い女性性器組織移行性と秀れた臨床成績とから、本剤が今後の産婦人科感染症の治療に有意義な抗生剤であると考えられる。

文 献

- 1) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正 : 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1) : 129~136, 1987
- 2) MIZUTA, E. & A. TSUBOTANI : A Pharmacokinetic Model for Simulating Drug Concentrations in Tissues or Fluids and Its Application to Antibiotics. Chem. Pharm. Bull. 33 : 2947~2982, 1985
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *in vitro* and *in vivo* activity of 6315-S against anaerobic bacteria. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 7) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S, a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES
ON 6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MOTOKI HAYASAKI, KUNIHICO ITOH and KATSUMI NODA
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine

KYOICHI OHTSUKA
Department of Obstetrics and Gynecology, Shiratori Hospital

YOSHITAKA BABA
Department of Obstetrics and Gynecology, Mino Hospital

SATORU OHSUGI
Department of Obstetrics and Gynecology, Chunoh Hospital

SABUROH YAMAGIWA
Department of Obstetrics and Gynecology, Gihoku General Hospital

HIDEHIRO MORI
Department of Obstetrics and Gynecology, Ibi General Hospital

HIDEAKI KONDOH
Department of Obstetrics and Gynecology, Hashima Hospital

HISAO YAMAGUCHI
Department of Obstetrics and Gynecology, Yohroh Central Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies on 6315-S (flomoxef), a new parenteral oxacephem antibiotic, were performed and the results obtained were as follows :

After single-dose i. v. administration of 1 g of 6315-S, C_{max} values of concentration in portio vaginalis, uterine fundus, endometrium, ovary and oviduct were calculated to be 29.0 μg/g, 29.2 μg/g, 30.3 μg/g, 29.3 μg/g and 27.4 μg/g, respectively, and the ratios of AUC in their tissues to that in serum were 43.6%, 37.4%, 40.9%, 44.3% and 36.5%, respectively.

After i. v. drip infusion of 1 g of 6315-S, C_{max} values in exudate of pelvic dead space were also calculated to be 21.3 μg/ml, and the ratio of AUC in the exudate to that in serum was 138%.

6315-S was administered i. v. to 15 patients with female genital infections and the efficacy rate was 93.3%. Neither side effects nor abnormal changes in laboratory examination were observed.