

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の

基礎的, 臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任: 岡田弘二教授)

新しく開発されたオキサセフェム系抗生剤である 6315-S (Flomoxef) に関する基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の結果を得た。

基礎的検討として, 6315-S 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度, 性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

本剤の末梢静脈血清中濃度は, 投与後 15 分で $76.5 \pm 9.05 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) を示し, 以後漸減し, 投与後約 1 時間で $13.4 \sim 22.5 \mu\text{g/ml}$, 約 2 時間 45 分で $4.72 \sim 5.42 \mu\text{g/ml}$, 約 4 時間で $2.05 \sim 2.11 \mu\text{g/ml}$ となった。

性器組織内濃度は, 投与後 15 分で $14.2 \sim 60.8 \mu\text{g/g}$, 約 1 時間で $5.76 \sim 29.0 \mu\text{g/g}$ を示した。

投与後約 2 時間 45 分では子宮体部筋層と子宮腔部以外の組織で $0.96 \sim 3.24 \mu\text{g/g}$ の濃度が認められたが, 投与後約 4 時間を経過すると卵巣と子宮腔部を除く他の組織では測定限界値以下となった。

骨盤死腔液中濃度は, 投与後 30 分, 1, 2, 4 時間でそれぞれ $57.8 \pm 26.7 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.), $55.0 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$, $28.9 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$, $19.0 \pm 7.60 \mu\text{g/ml}$ を示した。

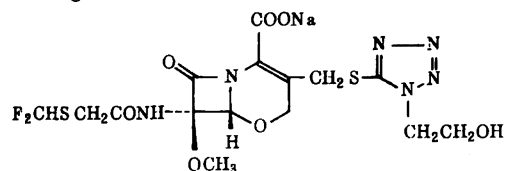
臨床例に対する検討では, 子宮内膜炎 1 例, 骨盤腹膜炎 3 例, 子宮旁結合織炎 1 例, 骨盤死腔炎 9 例, 感染性リンパのう腫 1 例, 計 15 例の産婦人科感染症に本剤投与を行なった結果, 著効 2 例, 有効 12 例, 無効 1 例で, 有効率は 93.3% であった。

細菌学的効果は, 25 株中, 消失 20 株, 存続 4 株, 不明 5 株で, 80.0% を示した。

本剤投与を行なった全例に自他覚的な副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は我が国で新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示す如く 1-オキサセフェム骨格の 3 位側鎖に hydroxyethyltetrazaolethiol 基を, 7 α 側鎖に methoxy 基, 7 β 側鎖に difluoromethylthioacetamido 基を有している¹⁾。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤は好気性, 嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有する。

本剤は *Enterococcus* 属を除くグラム陽性菌には Cefazolin (CEZ) と同等の強力な抗菌力を示し, しか

も CEZ 耐性の *Staphylococcus aureus* にも優れた抗菌力を示す^{2, 3)}。また *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属等のグラム陰性菌あるいは *Bacteroides fragilis* をはじめとする嫌気性菌にも, いわゆる第三世代セフェム剤と同等の強力な抗菌力を発揮する^{2, 4)}。

さらに, 本剤は各種細菌由来の β -lactamase に対しても極めて安定である⁵⁾。

本剤は静脈内投与により投与量に比例した血中濃度が得られ, 生物学的半減期は約 1 時間である。本剤は生体内ではほとんど代謝を受けることなく, 投与後 24 時間迄に約 80% が未変化体として尿中に排泄される⁶⁾。

今回, 我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行なう機会を得たので報告する。

I. 血清中および各種移行性の検討。

1. 方法

Table 1 Serum and tissue concentration of 6315-S after intravenous administration of 1.0 g dose

Case No.	Name	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$, or g)							
			Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	T.Y.	15'	68.0	70.0	52.0	22.4	15.0	41.2	36.8	30.8
2	T.T.	15'	81.0	89.0	34.8	33.8	25.5	28.4	29.8	23.0
3	M.K.	15'	84.8	85.6	31.2	18.0	14.2	23.6	25.6	16.7
4	R.K.	15'	83.2	68.8	29.4	23.4	19.6	26.8	29.0	22.8
5	Y.T.	15'	65.5	61.0	60.8	30.4	47.2	33.8	30.0	37.8
6	N.I.	17'	69.0	69.0	33.6			32.8	37.6	47.6
7	K.A.	20'	69.0	69.9	20.3	18.4	17.8	29.2	26.2	26.8
8	Y.I.	30'	47.6	46.8	19.1	21.0	10.2	18.6	20.1	11.6
9	K.M.	40'	39.6	39.6	33.6	25.0	13.1	24.0	41.6	
10	S.M.	45'	24.6	35.8	13.8	9.40	9.04	10.1	18.8	15.9
11	S.N.	50'	22.5	25.4	18.8	21.8	15.1	29.0	28.9	28.8
12	M.N.	50'	19.6	24.8	8.48	17.4	10.2	10.3	16.8	20.8
13	S.K.	55'	13.4	14.2	10.5			5.76	8.08	9.60
14	S.Y.	1° 11'	13.4	13.0	9.36		9.04	6.08	10.0	12.1
15	M.Y.	1° 35'	17.2	18.0	8.84	9.96		13.7	12.1	13.2
16	T.K.	1° 35'	13.9	13.9	6.68		13.2	5.88	8.68	10.5
17	H.K.	1° 40'	10.0	9.10	4.60	4.56	3.64	4.72	4.76	6.88
18	T.H.	1° 45'	17.0	16.8	6.16			5.76	7.48	6.80
19	T.A.	1° 45'	8.90	8.90	4.96		3.68	4.12	5.60	
20	H.K.	2° 44'	4.72	4.27		3.08	1.60	1.92	2.16	2.32
21	H.S.	2° 45'	5.42	4.60	0.96	2.80	1.64	ND	3.24	ND
22	T.I.	2° 57'	4.30	3.07	1.92	2.08	1.16	0.64	1.72	2.24
23	K.Y.	3° 51'	2.05	1.93	ND	ND	ND	ND	ND	0.84
24	R.O.	4° 08'	2.11	2.03	ND	0.72	ND	ND	ND	1.96
25	K.S.	5° 30'	0.97	0.89	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

1) 血清中および性器組織内濃度

6315-Sの血清中濃度および性器組織への移行性を検討する目的で、単純子宮全摘術施行症例に対し本剤を投与した。

投与方法は全例 one shot 静注であり、6315-S 1.0 g を注射用蒸留水あるいは生理食塩水 20~30 ml に溶解し、肘静脈へ投与した。術中、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。

検体採取時間は本剤投与終了後 15 分から 5 時間 30 分迄である。

採取した血液は可及的速やかに血清分離を行ない、濃度測定に供する迄 -30℃ にて凍結保存した。

摘出した卵管、卵巢、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮

頸部および子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水を用いて洗滌し、血清と同様濃度測定に用いる迄 -30℃ にて凍結保存した。

2) 血清中および骨盤死腔液中濃度

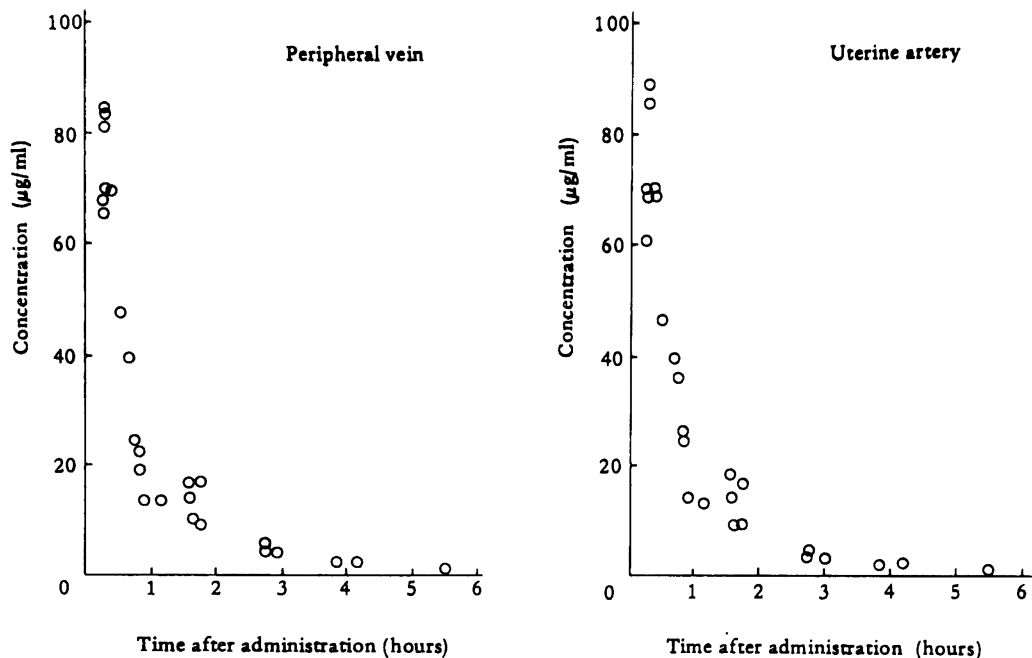
広汎子宮全摘術施行後、両側腸骨窩の死腔から経腔的にペンローズドレーンを留置した上で、本剤 1.0 g を one shot 静注し、末梢静脈血および骨盤死腔液を経時的に採取した。

検体採取時間は本剤投与終了後 30 分、1、2、4 時間とした。

採取した検体は両者共遠心分離を行なった後、その上清を濃度測定に供する迄 -30℃ にて凍結保存した。

3) 濃度測定法

Fig. 2 Serum concentration of 6315-S after intravenous administration of 1.0 g dose (n=25)



血清中、性器組織内ならびに骨盤死腔液中の 6315-S 濃度測定は、塩野義製薬微生物薬部にて *E. coli* 7437 を検定菌とする Bioassay 法により行なった。

2. 結果

1) 血清中および性器組織内濃度

本剤 1.0 g one shot 静注時における血清中ならびに性器組織内濃度の実測値を Table 1 に一括して示し、末梢静脈血清中および子宮動脈血清中濃度を Fig. 2 に、性器組織内濃度を Fig. 3 にそれぞれ示した。

末梢静脈血清中における 6315-S 濃度は、投与後 15 分で 76.5 ± 9.05 $\mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) を示し、以後漸減し、投与後約 1 時間で $13.4 \sim 22.5$ $\mu\text{g/ml}$ 、約 2 時間 45 分で $4.72 \sim 5.42$ $\mu\text{g/ml}$ 、約 4 時間で $2.05 \sim 2.11$ $\mu\text{g/ml}$ となった。

一方、子宮動脈血清中濃度は、投与後 15 分で 74.9 ± 11.9 $\mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) を示し、以後漸減し、投与後約 1 時間で $13.0 \sim 25.4$ $\mu\text{g/ml}$ 、約 2 時間 45 分で $4.27 \sim 4.60$ $\mu\text{g/ml}$ 、約 4 時間で $1.93 \sim 2.03$ $\mu\text{g/ml}$ となり、末梢静脈血清中濃度と近似した濃度推移を示した。

性器組織内濃度は、各組織間で多少の差が認められるものの、投与後 15 分で $14.2 \sim 60.8$ $\mu\text{g/g}$ 、投与後約 1 時間で $5.76 \sim 29.0$ $\mu\text{g/g}$ を示した。投与後約 2 時間 45

分では子宮体部筋層と子宮腔部以外の組織で $0.96 \sim 3.24$ $\mu\text{g/g}$ を示したが、約 4 時間を経過すると卵巣と子宮腔部を除く他の組織では、測定限界値以下となった。

2) 骨盤死腔液中濃度

末梢静脈血清中および骨盤死腔液中における 6315-S 濃度の実測値を Table 2 に、また両者の経時的濃度推移を Fig. 4 に示した。

骨盤死腔液中濃度は、投与後 30 分で 57.8 ± 26.7 $\mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) を示し、以後減少し、投与後 1 時間で 55.0 ± 13.1 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 28.9 ± 3.96 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 19.2 ± 7.60 $\mu\text{g/ml}$ となった。同時に採取した末梢静脈血清中濃度に対する割合は、投与後 30 分、1, 2, 4 時間でそれぞれ 1.3, 1.5, 1.8, 5.4 倍となり、血清中から骨盤死腔液中への本剤の移行は良好であった。

II. 臨床例の検討

1. 投与対象

昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 3 月迄の間の京都府立医科大学付属病院産婦人科における入院患者のうち、種々の感染症を有する 15 例を対象とした。投与対象例の年齢は 21～74 才に分布しており、体重は 31.5～60.0 kg

Fig. 3 Tissue concentration of 6315-S after intravenous administration of 1.0 g dose (n=25)

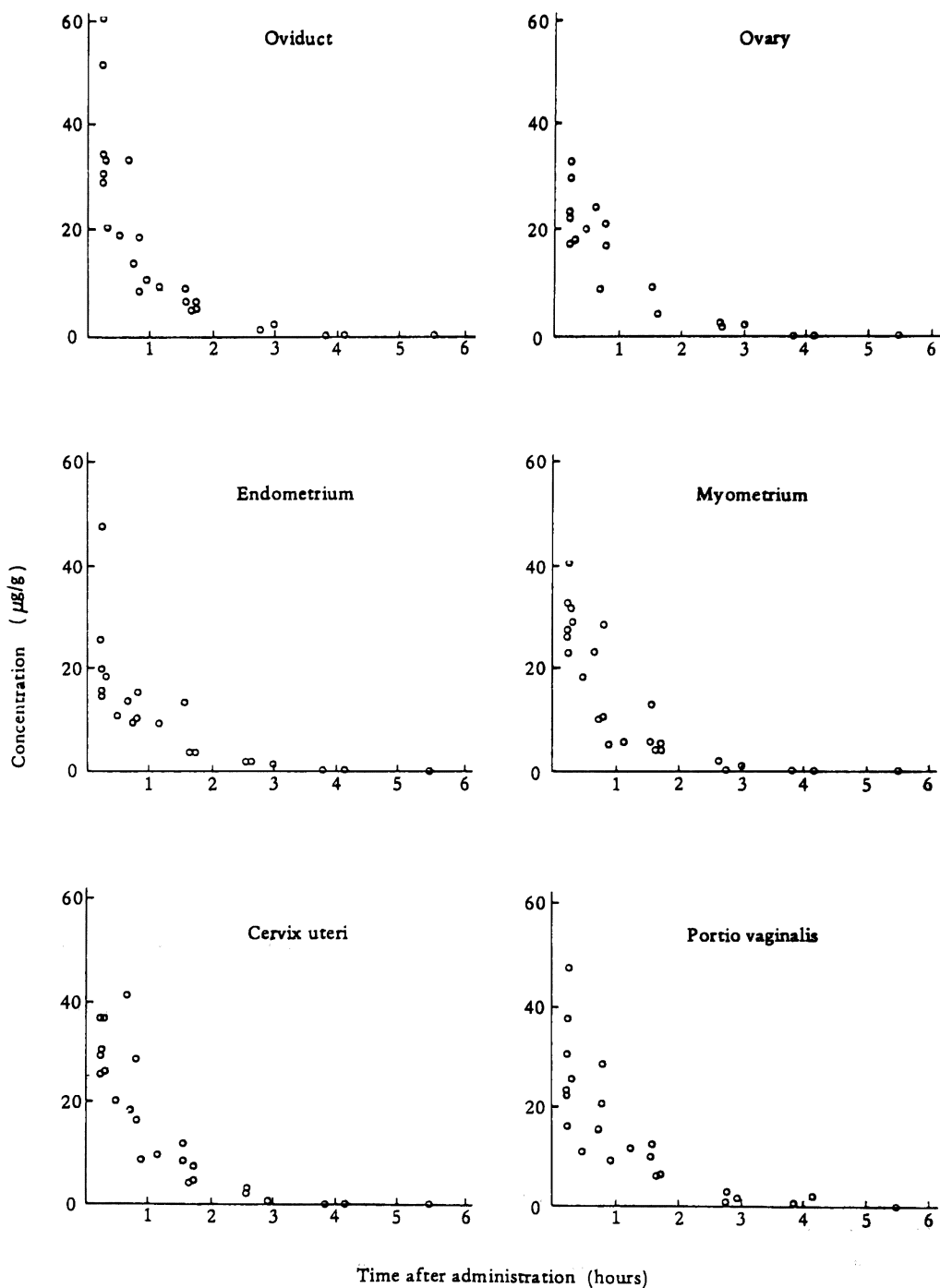
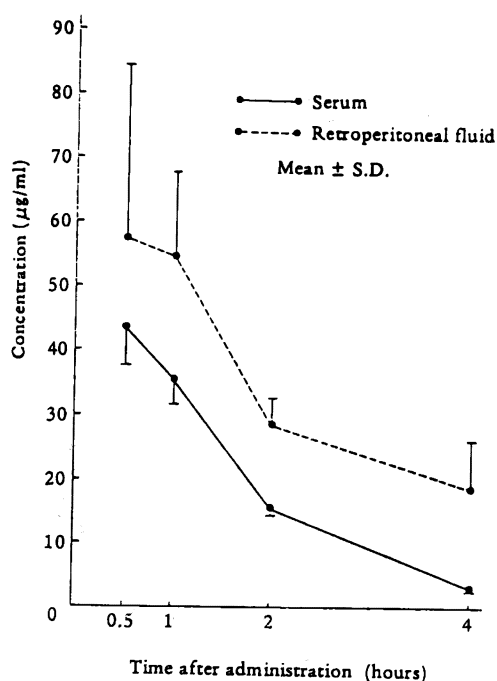


Table 2 Concentration of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g dose

Case No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)			
	0.5 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	0.5 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
1	43.0	31.7	16.8	4.10	85.0	68.0	31.3	27.2
2	50.0	39.2	15.0	2.86	31.6	41.8	31.0	18.2
3	37.9	35.6	15.2	3.65	56.8	55.3	24.3	12.1
Mean $\pm$ S.D.	43.6 $\pm$ 6.1	35.5 $\pm$ 3.8	15.7 $\pm$ 1.0	3.5 $\pm$ 0.6	57.8 $\pm$ 26.7	55.0 $\pm$ 13.1	28.9 $\pm$ 4.0	19.2 $\pm$ 7.6

Fig. 4 Concentration of 6315-S in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g dose (n = 3)



であった。

感染症の内訳は、子宮内膜炎1例、骨盤腹膜炎3例、子宮旁結合織炎1例、骨盤死腔炎9例および感染性リンパのう腫1例である。なお、基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が11例含まれている。

2. 投与方法

投与方法については6315-Sを生理食塩水100 mlあるいは電解質輸液500 mlに溶解し、全例に点滴静注を行った。

投与量は1回1.0～2.0 g、1日2回投与とした。

投与期間は最低4日間から最高10日間で、症例当りの総投与量は8 g 1例、10 g 1例、16 g 2例、18 g 1例、20 g 4例、22 g 1例、26 g 1例、28 g 2例、32 g 1例、40 g 1例であった。

なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の投与は行っていない。

3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準により行なった。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合

無効：主要自覚症状が3日を経過しても改善されない場合

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とはせず、すべて有効と判定した。

4. 臨床成績

Table 3に本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、投与方法、投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果および副作用の有無を示した。

また、Table 4に各症例を疾患群別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 4に示す如く、子宮内感染1例は有効であった。

骨盤内感染症14例については、骨盤腹膜炎3例は全例が有効、子宮旁結合織炎1例は著効、骨盤死腔炎9例は著効1例、有効7例、無効1例、感染性リンパのう腫1例は有効で、有効率は92.9%と高値であった。

以上、15例の産婦人科領域感染症に対し本剤投与を行なった結果、著効2例、有効12例、無効1例で、有効率は93.3%と満足すべき成績であった。

5. 分離菌別臨床効果

本剤の分離菌別臨床効果をTable 5に示した。

単独感染は5例で、うち3例が好気性グラム陽性菌、他の2例は好気性グラム陰性菌によるものであり、これ

Table 3 Clinical results of 6315-S

Case No.	Name	Age (yrs)	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	6315-S				Isolates	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Route	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	N.N.	30	52	Endometritis	d.i.	2 x 2	5	20	<i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	—
2	Y.H.	29	41	Pelvic peritonitis (Ectopic pregnancy)	d.i.	2 x 2	5	20	<i>S. intermedius</i> <i>P. magnus</i>	Unknown	Good	—
3	T.T.	50	37	Pelvic peritonitis (Ovarian cancer)	d.i.	2 x 1 2 x 2	1 5	22	(—)	Unknown	Good	—
4	T.O.	21	48	Pelvic peritonitis (Adnexitis)	d.i.	2 x 1 2 x 2 2 x 1	1 6 1	28	<i>E. coli</i>	Replaced	Good	—
5	K.M.	46	60	Parametritis (Myoma)	d.i.	1 x 2	4	8	<i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	—
6	T.F.	57	55	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	1 x 2	5	10	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Decreased	Excellent	—
7	M.K.	33	46	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2	4	16	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	—
8	M.I.	41	40	Parametritis (Uterine corpus cancer)	d.i.	2 x 1 2 x 2 2 x 1	1 3 1	16	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. vulgatus</i>	Replaced	Good	—
9	H.O.	65	52	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 1 2 x 2	1 4	18	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Unknown	Good	—
10	M.M.	51	48	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2 2 x 1	6 1	26	<i>E. cloacae</i> <i>M. morgenii</i> <i>E. faecalis</i>	Replaced	Good	—
11	F.F.	74	47	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2	7	28	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. faecium</i>	Decreased	Good	—
12	K.K.	37	53	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2	8	32	(—)	Unknown	Good	—
13	M.B.	34	38	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 1 2 x 2 2 x 1	1 9 1	40	<i>Staphylococcus</i> sp.	Eradicated	Good	—
14	A.I.	41	38	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2	5	20	<i>E. faecalis</i>	Unknown	Poor	—
15	K.T.	58	57	Lymphocystitis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2 x 2	5	20	Not tested	Unknown	Good	—

Table 4 Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	Endometritis	1		1		
Pelvic infection	Pelvit peritonitis	3		3		
	Parametritis {	post simple hysterectomy	1			
		post extensive hysterectomy	1	7	1	
	Lymphocystitis	1		1		
	Subtotal	14	2	11	1	13/14 (92.9)
Total		15	2	12	1	14/15 (93.3)

Table 5 Clinical effect of 6315-S classified by causative organisms

Isolates	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
<i>Staphylococcus</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i>	2		1	1	
<i>E. coli</i>	2	1	1		
Subtotal	5	1	3	1	4/5 (80.0)
<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	1	1			
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>K. pneumoniae</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>M. organii</i>	1		1		
Subtotal	4	1	3		4/4 (100)
<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>B. fragilis</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i> <i>B. vulgatus</i>	1		1		
Subtotal	2		2		2/2 (100)
<i>S. intermedius</i> <i>P. magnus</i>	1		1		
Subtotal	1		1		1/1 (100)
Negative	2		2		
Unknown	1		1		
Subtotal	3		3		3/3 (100)
Overall total	15	2	12	1	14/15 (93.3)

Table 6 Bacteriological response to 6315-S

Isolates			No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobe	G(+)	<i>S. aureus</i>	1	1		
		<i>Staphylococcus</i>	1	1		
		<i>E. faecalis</i>	8	2(2)	4	
		<i>E. faecium</i>	1	1		
		Subtotal	11	5(2)	4	5/9 (55.6)
	G(-)	<i>E. coli</i>	4	3(1)		
		<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
		<i>P. mirabilis</i>	1	0(1)		
		<i>P. vulgaris</i>	1	1		
		<i>E. cloacae</i>	1	1		
		<i>M. morganii</i>	1	1		
	Subtotal		10	8(2)		8/8 (100)
Anaerobe	G(+)	<i>S. intermedius</i>	1	1		
		<i>P. magnus</i>	1	1		
		Subtotal	2	2		2/2 (100)
	G(-)	<i>B. fragilis</i>	1	0(1)		
		<i>B. vulgatus</i>	1	1		
		Subtotal	2	1(1)		1/1 (100)
Overall total			25	16(5)	4	16/20 (80.0)

(): Unknown

らに対する本剤の臨床効果は *Enterococcus faecalis* による 1 例以外のすべての症例に認められ、有効率は 80.0% であった。

混合感染は 7 例で、うち 4 例が好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌、2 例はこれらに嫌気性の加わったもの、他の 1 例は嫌気性菌同志によるものであり、これらに対する本剤の臨床効果は全例に認められ、有効率は 100% であった。

起炎菌不明例は培養陰性の 2 例を含む 3 例で、これらに対しても本剤は優れた臨床効果を示し、全例に有効であった。

6. 細菌学的効果

Table 6 に本剤の細菌学的効果を示した。

起因菌不明例 2 例を除く 13 例から 14 菌種 25 株が検出された。

分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が 4 菌種

11 株、グラム陰性菌が 6 菌種 10 株、嫌気性菌ではグラム陽性菌が 2 菌種 2 株、グラム陰性菌が 2 菌種 2 株であった。

本剤の菌消失率は、好気性グラム陽性菌では 55.6% であり、好気性グラム陰性菌、嫌気性グラム陽性菌および嫌気性グラム陰性菌ではいずれも 100% であった。

すなわち、25 株中、消失 16 株、存続 4 株、不明 5 株で、本剤の全体的な細菌学的効果は 80.0% を示した。

7. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については特に留意して観察を行なったが、本剤投与による自他覚的な副作用は認められなかった。

また、Table 7 に本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能等の臨床検査値の変動を示したが、本剤投与に起因する臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/hr)		CRP		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)				
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	270	315	18,600	5,900	19.7	26.4	8.7	10.2	26.8	31.0	30	25	1+	3+	24	32	6.1	15	11	0.9	0.7	139	142	4.0	3.8	104	107						
2	342	401	10,100	5,600	32.9	38.3	10.1	11.9	30.7	35.6	38	41	1+	2+	24	11	2	7	6.4	5.0	6	0.5	0.7	133	141	3.5	4.0	109	102				
3	410	443	4,000	6,000	27.2	46.9	12.0	12.6	36.8	40.0	14	26	3+	1+	18	13	7	6	6.9	8.3	11	12	0.7	0.6	134	136	4.0	4.9	97	99			
4	427	438	11,400	5,000	28.1	35.8	12.6	12.8	38.7	38.7	32	16	4+	+	14	7	9	4.1	4.1	4.1	12	12	0.9	0.9	138	142	3.9	4.7	100	106			
5	420	396	8,500	3,700	25.9	33.2	12.3	11.4	38.6	35.9	92	30	2+	1+	15	23	10	31	4.1	6.3	10	12	0.7	0.7	142	142	4.2	4.1	106	107			
6	339	282	9,400	3,900	31.4	38.6	10.5	8.9	31.8	26.3	58	44	4+	+	10	11	6	4	4.0	3.5	10	8	0.7	0.8	142	141	3.7	3.5	106	106			
7	314	352	10,900	4,100	35.7	44.1	10.0	10.9	30.5	33.3	44	51	7+	2+	12	13	9	10	6.4	6.5	7	7	0.5	0.5	135	138	4.0	4.2	98	103			
8	414	321	5,300	1,300	33.4	33.6	12.2	9.6	37.8	29.4	58	66	1+	+	12	8	7	5	6.8	5.8	14	9	0.9	0.8	136	141	3.9	4.0	100	103			
9	343	311	9,300	8,400	56.2	46.2	10.2	9.2	31.3	28.6	40	21	2+	2+	14	6	9	5.3	6.6	5	7	0.7	0.7	144	142	3.3	3.4	101	106				
10	285	338	2,500	4,700	11.0	26.4	9.1	10.8	26.7	31.6	20	46	4+	3+	16	15	14	12	4.7	3.8	11	6	0.7	0.6	132	140	3.2	3.6	93	100			
11	311	332	10,000	4,500	25.6	28.9	10.4	10.9	32.0	34.0	75	70	3+	1+	17	28	15	20	5.4	5.6	10	12	0.8	0.8	140	142	3.1	3.5	105	103			
12	321	383	8,000	5,700	31.0	29.8	9.4	11.3	29.4	35.1	34	24	1+	+	14	17	15	3.8	4.6	10	13	0.8	0.9	144	146	4.4	4.7	106	107				
13	385	410	9,400	4,900	41.6	43.7	11.8	12.4	36.6	38.5	68	80	3+	+	10	12	5	3	4.1	5.2	11	8	0.8	0.8	139	142	4.9	5.3	100	105			
14	266	336	9,400	9,100	42.0	37.3	7.9	9.9	24.2	31.4	75	84	4+	5+	21	21	8	25	10.5	29.9	11	13	0.7	0.7	132	136	4.4	4.0	94	97			
15	320	363	5,200	4,800	45.1	46.0	9.9	11.4	30.7	34.7	145	112	2+	2+	12	57	2	29	6.5	21.0	8	7	0.7	0.7	143	138	4.5	4.0	102	103			

B: Before, A: After, *: During

III. 考 案

近年、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては、広域抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力を有し、しかも安全性の高い β -lactam系抗生剤、特にセフェム系抗生剤が第一選択剤とされる機会が多い¹⁾。しかし一方では、 β -lactam系抗生剤の使用頻度、使用量の増加は、耐性菌あるいは弱毒菌による感染症をもたらした^{2, 3)}。そこで、これらの感染症に対応すべく、いわゆる第三世代セフェム系抗生剤が開発され、今日では日常臨床の場で好んで用いられている。

第三世代セフェム剤は、既存の同系統の薬剤に比して多くの利点を有するものの、グラム陽性菌に対する抗菌力が弱いことから、再びグラム陽性菌感染の増加が今後の重要な問題となりつつある。

新しく開発された 6315-S は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有するオキサセフェム系抗生剤である。

本剤の臨床分離菌に対する抗菌力¹⁰⁾は、既存のいわゆる第三世代セフェム剤が無効であったグラム陽性菌には CEZ と同等の強力な抗菌力を示し、しかも CEZ 耐性の *S. aureus* にも優れた抗菌力を示す。また、*E. coli*, *Klebsiella* 属等のグラム陰性菌には、Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX) と同等の強力な抗菌力を示し、*Proteus mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *Haemophilus influenzae* には LMOX, CTX に比して劣るが Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ) 以上の抗菌力を備えている。さらに *B. fragilis* を始めとする嫌気性菌にも LMOX, CTX より優れた抗菌力を示す。

今回、我々は、6315-S の基礎的検討として本剤 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度、性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

本剤 1.0 g one shot 静注時における末梢静脈血清中濃度は、投与後 15 分で $76.5 \pm 9.05 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) を示し、以後漸減し、投与後約 1 時間で $13.4 \sim 22.5 \mu\text{g/ml}$ 、約 2 時間 45 分で $4.72 \sim 5.42 \mu\text{g/ml}$ 、約 4 時間で $2.05 \sim 2.11 \mu\text{g/ml}$ となった。この成績は健康成人のそれとほぼ一致した濃度推移パターンであった。

性器組織内濃度は、投与後 15 分で $14.2 \sim 60.8 \mu\text{g/g}$ 、投与後約 1 時間で $5.76 \sim 29.0 \mu\text{g/g}$ を示した。

投与後約 2 時間 45 分では子宮体部筋層と子宮腔部以外の組織で $0.96 \sim 3.24 \mu\text{g/g}$ の濃度が認められたものの、投与後約 4 時間を経過すると卵巣と子宮腔部を除く他の組織では測定限界値以下となった。このことより本剤の性器組織への移行性は、投与時間早期から良好なこ

と、また一定の持続性を有することが明らかとなり、産婦人科感染症の主たる起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *B. fragilis* の MIC₉₀ 値を十分カバーするものと考えられた。

骨盤死腔液中濃度は、投与後 30 分, 1, 2, 4 時間でそれぞれ $57.8 \pm 26.7 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.), $55.0 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$, $28.9 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$, $19.2 \pm 7.60 \mu\text{g/ml}$ を示し、本剤の骨盤死腔液中への移行性は極めて迅速、かつ良好であることが明らかとなった。この成績より、本剤は子宮癌根治手術後の骨盤死腔炎の防止あるいは治療に有用な薬剤であることが示唆された。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎 1 例、骨盤腹膜炎 3 例、子宮旁結合織炎 1 例、骨盤死腔炎 9 例、感染性リンパのう腫 1 例、計 10 例の産婦人科感染症に本剤投与を行なった結果、著効 2 例、有効 12 例、無効 1 例で、有効率は 92.9% と満足すべき成績であった。

本剤の疾患群別臨床効果であるが、子宮内感染の 1 例は有効であった。

骨盤内感染 14 例中骨盤腹膜炎 2 例、子宮旁結合織炎 1 例以外の 12 例が基礎疾患に悪性腫瘍を有するいわゆる compromised host であった。しかもそのうち骨盤死腔炎 9 例は、子宮癌根治手術後の難治性感染症であったにもかかわらず、本剤がこれらの症例に優れた治療効果を示したことは、本剤の良好な骨盤死腔液中への移行成績を良く裏付けている成績であった。

次に分離菌別臨床効果を検討すると、単独感染 5 例では、*E. faecalis* による 1 例以外のすべての症例が有効以上で、有効率は 80.0% であった。

混合感染 7 例では、好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌、これらに嫌気性菌の加わったもの、あるいは嫌気性菌同志によるものと種々の組合せが認められたが、本剤は全例に有効以上と極めて満足すべき成績であった。

なお、起炎菌不明例 3 例に対しても、全例が有効であった。

本剤の細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌では 55.6% と若干低値を示した。この理由として分離された 11 株中 8 株は、本剤が抗菌力を示さない *E. faecalis* であったことがあげられる。

好気性グラム陰性菌、嫌気性グラム陽性菌および嫌気性グラム陰性菌に対する本剤の細菌学的効果はいずれも 100% と極めて優れた成績であった。今回の分離菌の特徴として *S. aureus* を含む *Staphylococcus* 属が 2 株認められたことがあげられるが、本剤はいずれにも優れた細菌学的効果を示した。

これらの成績は、本剤の抗菌スペクトラムの特徴を良く反映した結果であると考えられた。

最後に副作用であるが、本剤投与を行なった全例に自他覚的な副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

以上の基礎的・臨床的検討から、6315-S は産婦人科領域における感染症に対し有用な薬剤であると判断した。

文 献

- 1) TSUJI, T. ; H. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. *J. of Antibiotics* 38 : 466~476, 1985
- 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KAWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral : Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 6) 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)
- 7) 高瀬善次郎 : 院内感染、特に術後感染と抗生物質の選択。産と婦 44 : 731~736, 1977
- 8) 岡田弘二, 金尾昌明 : 産婦人科領域における術後感染症とその治療。産婦治療 43 : 1~5, 1981

9) 岡田弘二, 山元貴雄: 感染症の変貌と化学療法
婦人科. 化学療法の領域 1: 51~55, 1985

10) 6315-S 概要. 塩野義製薬株式会社 1984

6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO
and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. HIROJI OKADA)

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

1. Concentrations of 6315-S were examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after a single i. v. administration of 1g dose. The peripheral serum level was $76.5 \pm 9.05 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.) at 15 min, decreasing to $13.4 \sim 22.5 \mu\text{g/ml}$ at c. 1 h, $4.72 \sim 5.42 \mu\text{g/ml}$ at c. 2 h 45 min and $2.04 \sim 2.11 \mu\text{g/ml}$ at c. 4 h after administration.

Concentrations in tissues were $14.2 \sim 60.8 \mu\text{g/g}$ at 15 min and $5.76 \sim 29.0 \mu\text{g/g}$ at c. 1 h. They were $0.96 \sim 3.24 \mu\text{g/g}$ in tissues, except in myometrium and portio vaginalis, c. 2 h 45 min and not detected in tissues except ovary and portio vaginalis c. 4 h after administration.

Concentrations in retroperitoneal fluid were $57.8 \pm 26.7 \mu\text{g/ml}$ (Mean $\pm$ S. D.), $55.0 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$, $28.9 \pm 3.96 \mu\text{g/ml}$ and $19.0 \pm 7.60 \mu\text{g/ml}$ at 30 min, 1, 2, 4 h, respectively.

2. In a clinical trial, 6315-S was given to 15 patients with obstetrical and gynecological infections such as endometritis, pelvic peritonitis, parametritis and lymphocystitis.

The clinical results were evaluated as excellent in 2 cases, good in 12, and poor in 1. The efficacy rate was 93.3%.

Bacteriologically, 25 organisms were isolated from 12 patients and the eradication rate was 80.0%.

No side effects were observed in any of the cases treated.