

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の使用経験

木附公介・鶴長建充・藤本 昭・植木 實・杉本 修

大阪医科大学産婦人科教室

(主任：杉本修教授)

畑 孝雄

大阪中央病院産婦人科

佐伯慎也

国立大阪南病院産婦人科

伊藤親昭・笠松 源

市立枚方市民病院産婦人科

浜田紘一郎

高槻赤十字病院産婦人科

神吉秀一・高村伸雄

済生会野江病院産婦人科

田中泰吉・浜田春次郎

南大阪病院産婦人科

庄田博至

公立甲賀病院産婦人科

新しい注射用 oxacephem 系抗生剤 6315-S (Flomoxef) を産婦人科領域の性器感染症 17 例に使用し、本剤の臨床効果と副作用について検討し以下の成績を得た。

本剤は、1 回 1～2 g、1 日 2 回の点滴静注にて投与した。

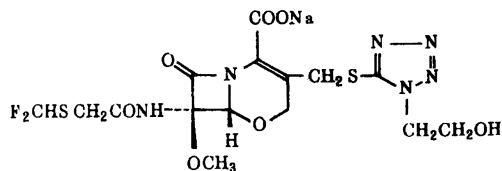
本剤の臨床効果は、骨盤腹膜炎 4 例では、著効 1 例、有効 3 例、子宮内感染 4 例、子宮傍結合膜炎 1 例および子宮付属器炎 3 例など骨盤内感染症計 8 例では、著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例で、バルトリン腺膿瘍の 5 例は、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。全症例に対する本剤の有効率は 76% であった。

副作用については、自覚的な副作用はなく、また、血液検査・肝機能検査および腎機能検査などでは、本剤によると思われる異常値は、特に認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、このたび新しく塩野義製薬株式会社研究所で開発された、oxacephem 系注射用抗生物質である。本剤の化学構造式は、Fig.1 に示すように、すでに同研究所で開発され臨床評価の定まっている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-oxacephem 骨格を有するものである。

本剤は多くの第三世代セフェム剤がとくに *Staphylococcus aureus* への抗菌力が弱い点を考慮し、かつメチシリン耐性 *S. aureus* にも有効性が十分期待できる抗生物質として登場して来た。また、グラム陰性桿菌

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



および嫌気性菌に対しても LMOX と同程度の抗菌力を有し、本科領域各種感染症にその有効性が期待される。

今回、著者らは、塩野義製薬株式会社から本剤の供与

Table 1 Clinical results of 6315-S

Case No.	Age	Weight (Kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism Before (After)	Administration			Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g x time)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	82	39	Pyometra	endometrial carcinoma	<i>P. mirabilis</i> <i>B. fragilis</i> Negative	1 x 2	11	21	Good	None
2	34	84	Puerperal fever	Pregnancy Id.	<i>Klebsiella</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	1 x 2	5	10	Excellent	None
3	25	47	Endometritis (Intra uterine fetal death)	Cesarean section	Coagulase(-) <i>Staph.</i> Negative	1 x 2	7	13	Good	None
4	49	57	Parametritis	Cervical carcinoma radical operation	<i>S. agalactiae</i> Negative	1 x 2	10	20	Good	None
5	25	48	Pelvioperitonitis	Post-cesarean section	<i>Corynebacterium</i> Negative	1 x 2	5	10	Excellent	None
6	32	48	Pelvioperitonitis	None	<i>S. intermedius</i> Not tested	1 x 2	5	10	Good	None
7	25	48	Pelvioperitonitis	None	γ -streptococcus Not tested	1 x 2	11	20	Good	None
8	26	57	Pelvioperitonitis	None	<i>S. epidermidis</i> Not tested	1 x 2	6	10	Good	None
9	39	75	Adnexitis	Ovarian cyste	Not tested	2 x 2	13	52	Poor	None
10	42	49	Adnexitis	None	Not tested	1 x 2	8	32	Poor	None
11	62	65	Adnexitis	Ovarian cancer	Coagulase(-) <i>Staph.</i> <i>E. faecium</i>	1 x 2	6	10	Poor	None
12	25	68	Puerperal fever	Pregnancy 40w	<i>S. epidermidis</i> Negative	1 x 2	3	6	Excellent	None
13	36		Bartholin abscess	None	<i>P. anaerobius</i> Negative	1 x 2	7	14	Good	None
14	37	44	Bartholin abscess	None	Not tested	1 x 2	7	12	Excellent	None
15	25	45	Bartholin abscess	None	<i>H. haemolyticus</i> Negative	1 x 2	8	15	Good	None
16	55	41	Bartholin abscess	None	<i>S. agalactiae</i> Negative	1 x 2	8	15	Good	None
17	30	56	Bartholin abscess	None	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1 x 2	5	10	Poor	None

を受け、産婦人科領域性器感染症を対象として、その臨床評価を行なったので以下にその成績を報告する。

I. 対象と投与方法

対象は、昭和60年7月から昭和61年1月までに大阪医科大学および関連施設7機関の産婦人科に入院した患者のうち、骨盤腹膜炎4例、子宮付属器炎3例、産褥熱2例、子宮内膜炎・子宮傍結合織炎および子宮溜膿腫各1例、バルトリン腺膿瘍5例の計17例である。年齢は25~82歳に分布していた。

本剤の投与方法は、1回1~2g、1日2回の点滴静注で3~13日間行なった。

II. 効果判定基準

臨床効果の判定は、自覚症状の改善度により下記の

基準で判定した。

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日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

手術・切開などの外科的療法を併用して有効であったものは、著効とせず全て有効とした。

III. 臨床成績

入院患者の性器感染症17例に本剤を投与し、その臨床成績はTable 1~3に示すとおりである。

各感染症の臨床効果は、骨盤腹膜炎4例のうち、著効1例、有効3例、子宮付属器炎3例は全例無効、産褥熱

Table 2 Laboratory finding of 6315-S

Case No.	Hematology										Liver function						Renal function			
	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	380	334	11.5	10.2	33.4	29.6	9,210	7,940	25	45	5	28	8.3	9.0	9.1	5.8	0.58	0.59		
2	427	379	12.4	11.1	38.4	36.1	19,700	5,800	24	91	52	88	5.3	4.8	9.3	—	0.6	—		
3	415	445	12.6	13.6	36.8	39.5	6,100	6,010	18	15	13	8	3.5	3.7	12.6	15.6	0.96	—		
4	458	421	12.3	11.6	38.4	36.2	5,490	4,320	14	18	8	23	106*	117	5.0	10	0.6	0.7		
5	449	407	13.5	12.3	40.5	36.5	9,000	6,500	11	21	8	20	6.3	6.0	7.2	7.2	0.6	0.7		
6	459	486	12.9	13.9	39.8	42.6	6,600	6,000	15	14	9	8	118*	—	8.7	9.7	1.1	1.0		
7	469	467	13.4	12.8	40.8	35.9	14,800	10,280	9	16	5	11	101*	128	9.0	10.0	0.8	0.7		
8	473	419	14.0	13.0	42.1	37.3	10,800	5,700	20	11	7	22	5.3	4.1	15.0	—	1.0	—		
9	400	415	11.3	11.7	34.5	35.7	7,910	5,130	32	18	54	87	116*	89	10.0	11.0	0.9	0.7		
10	437	385	14.0	11.7	39.6	34.7	24,200	15,790	26	13	36	27	151*	351	12.0	11.0	0.7	0.4		
11	390	376	10.0	9.7	34.4	34.1	8,400	11,400	37	24	17	10	9.5	7.8	14.3	6.4	0.8	0.8		
12	432	392	13.0	12.0	40.1	36.6	6,900	4,500	12	—	9	—	13.7	—	8.1	—	0.6	—		
13	312	361	11.2	12.4	32.9	38.1	7,500	6,700	14	11	7	7	5.6	5.3	12.5	137	0.6	0.7		
14	449	453	13.7	13.6	41.1	40.2	21,800	7,330	8	—	5	—	5.3	—	8.6	—	0.99	—		
15	430	435	14.2	13.9	40.8	40.5	9,500	5,300	6	15	9	14	5.7	5.0	10.6	11.1	0.7	0.8		
16	358	377	13.2	14.4	37.7	39.4	6,000	6,300	27	25	27	32	5.7	4.5	15.4	15.5	0.5	0.8		
17	465	470	11.6	12.2	35.4	36.4	7,600	6,800	11	18	6	13	126*	179	10.3	10.0	—	—		

B: Before, A: After, *: K-A

Table 3 Clinical effects of 6315-S

Infections	No. of cases	Clinical effects			Clinical efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Pelvioperitonitis	4	1	3		100.0
Adnexitis	3			3	0.0
Puerperal fever	2	2			100.0
Endometritis	1		1		100.0
Parametritis	1		1		100.0
Pyometra	1		1		100.0
Bartholin abscess	5	1	3	1	80.0
Total	17	4	9	4	76.5

2例は全例著効、子宮内膜炎・骨盤死腔炎および子宮溜膿腫の各1例は全例有効、バルトリン腺腫瘍5例は、著効1例、有効3例、無効1例であった。すなわち、性器感染症17例のうち、著効4例、有効9例、無効4例で、有効以上の成績を示した本剤の有効率は、76%であった。

細菌学的効果判定が可能であった症例は、11例であり、その成績は陰性化8例、菌交代2例、不変1例で、菌交代をも含めた菌消失率は90.9%であった。なお、本剤投与後出現菌は *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* の各1株で、いずれも本剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は $100 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cfu/ml) 以上の高度耐性菌であった。

ここに良好な経過をとった1例を例示する。

症例1. M. K. 82歳, 39kg, 子宮溜膿腫

本症例は、子宮体癌末期にて放射線治療中、発熱と膿性の帯下を主訴とし、子宮溜膿腫の診断のもとに、本剤

を1回1g、1日2回点滴静注で11日間の投与を行なった。

本剤投与開始後5～6日目頃より、主要症状は消失、投与開始時白血球数 $9210 \rightarrow 7900$, CRP (+) $\rightarrow$ (-) となり有効であった。

なお、細菌学的効果は投与前の子宮分泌物より *Proteus mirabilis* (MIC 0.2), *Bacteroides fragilis* (MIC 1.56) の検出をみたが、その後自覚症状の改善とともに、6日目には膿性分泌物は認められず菌は消失した。

IV. 副作用

副作用としては、自覚的症状の副作用は、全例に認められなかった。

症例10で、本剤投与開始後3日目に GOT $26 \rightarrow 65$, GPT $36 \rightarrow 128$, Al-p $151 \rightarrow 314$ と上昇したが、投与終

了時にはそれぞれ 13, 27, 351 となり, Al-p を除いて正常域に戻った。

症例 2 で, 本剤投与開始後 5 日目に GOT 24→91 と上昇したが, 5 日後には正常域に戻った。

以上, いずれの臨床検査値の異常変動も, 本剤投与中に一過性に上昇を認めたものの, 因果関係は不明である。

V. 考 察

最近, セフェム系抗生剤を中心に抗菌スペクトラムを拡げ, 抗菌力を増大させる目的で各種の誘導体の開発が盛んに行なわれている。

このたび, 塩野義製薬株式会社研究所で開発された 6315-S もその一環であり, 既存の第三世代セフェム系注射用抗生剤として, 評価の高い oxacephem 系抗生剤 LMOX をさらに発展させたものである。

本剤の抗菌力は, グラム陰性桿菌に対しては LMOX 並の抗菌力を保持しつつ, 第三世代共通の弱点とされるグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すと言われている¹⁾。特に従来のセフェム系およびメチシリン耐性ブドウ球菌のみならず, 嫌気性菌を含む広範な菌種に対しても十分な抗菌作用を有するものとなった²⁾。

著者らは, 本剤を産婦人科領域の性器感染症 17 例に試用した。臨床効果は満足すべき成績を得, 全国産婦人科領域感染症研究班の集計成績²⁾ とほぼ一致した成績であった。細菌学的効果判定は, 部位の関係上十分な検討は難しいが, 判定し得た症例における菌消失率は, 90% と優れた効果があり, 本剤の基礎的検討成績を反映した成績が得られた。

副作用としては, 自覚的なものおよび本剤投与前後に施行した血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査において特記すべき例はなかった。ただ, 2 例に GOT・GPT・Al-p および GOT の一過性の上昇をみたが, 本剤との関連は明らかでなかった。

近年, 産婦人科領域の感染症では, *Escherichia coli* を主体とするグラム陰性菌および嫌気性菌に起因するものが依然として主流を占めている。しかし一方では, グラム陰性菌に卓越した抗菌力を有する第 3 世代セフェム剤の登場により, 菌交代の型でこれら薬剤が弱点とされるグラム陽性菌, とくにブドウ球菌の検出頻度が高まりつつある点が臨床問題になってきた³⁾。このような現況から, 本剤の *in vitro* における抗菌スペクトラム, 抗菌作用, そして今回の臨床応用の成績から, 本剤は, 産婦人科領域各種感染症に十分適応でき, 有用な抗生剤と考えられる。

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. *The Journal of Antibiotics* 38 (4) : 466~476, 1985
- 2) 第 34 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム : 6315-S (Flomoxef)。1986 (倉敷)
- 3) 松田静治 : 産婦人科感染症, 感染症起炎菌の変貌 (8)。新薬と治療 34 (290) : 19~21, 1984

6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

KOHSUKE KITSUGI, TAKEMITSU TSURUNAGA, AKIRA FUJIMOTO
MINORU UEKI and OSAMU SUGIMOTO
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College
(Director : Professor OSAMU SUGIMOTO)

TAKAO HATA
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Central Hospital

SHINYA SAEKI
Department of Obstetrics and Gynecology, South Osaka National Hospital

CHIKAAKI ITOH and GEN KASAMATSU
Department of Obstetrics and Gynecology, Hirakata Municipal Hospital

KOHICHIROU HAMADA
Department of Obstetrics and Gynecology, Takatsuki Red Cross Hospital

SYUICHI KAMIKI and NOBUO TAKAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Noe Saiseikai Hospital

SOKICHI TANAKA and HARUJIROH HAMADA
Department of Obstetrics and Gynecology, South Osaka Hospital

HIROSHI SYOHDA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kohga General Hospital

6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic, was administered to 17 patients with female genital infection (pelvioperitonitis, 4 cases ; puerperal fever, 2 ; endometritis, 1 ; pelvic cellulitis, 1 ; pyometra, 1 ; adnexitis, 3 ; and Bartholin's abscess, 5) at doses of 1.0 g or 2.0 g, daily by drip infusion.

Clinical response was evaluated as excellent in 4 cases, good in 9 and poor in 4.

Efficacy rate was : pelvioperitonitis, excellent 1, and good 3 ; in infection of the uterus, excellent 2, good 3, poor 3 ; Bartholin's abscess, excellent 1, good 3, poor 1.

No adverse reaction was observed in this study.