

## 産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の

## 基礎的・臨床的検討

堀井高久・野田起一郎

近畿大学医学部産科婦人科学教室

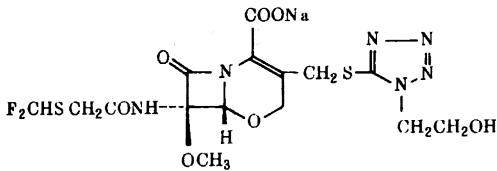
6315-S (Flomoxef) は新しい oxacephem 系注射用抗生物質で、グラム陽性、陰性菌に対し広範囲なスペクトルを有し、Latamoxef (LMOX) のグラム陽性菌に対する抗菌力の弱さを改良したものである。本剤の女性性器各組織および骨盤死腔液への移行性と臨床的検討を行なった。

静脈血、子宮動脈血、子宮腔部、子宮頸部、子宮体部筋層、子宮内膜、卵管および卵巣への移行性について 6315-S 1g の 30 分点滴静注投与 4 例、60 分点滴静注投与 2 例で検討し、また、骨盤死腔液中濃度は 4 例で本剤 1g、30 分点滴静注投与により検討した。各種組織内移行および骨盤死腔液中濃度は良好な移行を示し、これらは大部分の細菌に対する本剤の MIC を十分上まわる濃度であった。

臨床的検討は 4 例で、産褥子宮内膜炎、産褥熱、子宮溜膿腫および感染性リンパ炎腫の各 1 例で、年齢は 28~81 歳、体重は 49~69.5 kg である。6315-S の投与方法は 1 回 1g、1 日 2 回の点滴静注で、5~8 日間投与した。臨床成績は有効 3 例、無効 1 例で、有効率 75.0% となり、細菌学的効果は菌陰性化 1 例、菌減少 2 例であった。副作用および臨床検査値異常の発現は 1 例もみられなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬(株)により開発されたオキサセフェム系抗生物質で、既に市販されている 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、多くの第三世代抗生物質の抗菌力が弱いとされているグラム陽性菌にも十分な抗菌力を示すことを特徴としている<sup>1)</sup>。本剤の構造式を Fig. 1 に示す。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回、われわれは 6315-S の女性性器組織内、静脈血および骨盤死腔液中の濃度を測定し基礎的検討を行なうと共に、産婦人科領域感染症患者 4 例に本剤を投与し臨床的検討を行なったのでその結果を報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 方法

女性性器各組織への移行性について 6 例、骨盤死腔液への移行性について 4 例に対し検討を行なった。各組織

への移行性の検討例については術前に生理食塩水 100 ml に 6315-S 1g を溶解し、4 例については 30 分、2 例については 60 分で点滴静注した後、子宮動脈結紮時に子宮動脈血および肘静脈血を採取した。また、臓器摘出後、子宮体部筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、卵巣および卵管の一部を採取し、生理食塩水にて洗浄後、測定時まで -20°C で凍結保存した。血液は遠沈後血清を同様に保存した。

骨盤死腔液への移行性の検討例については、子宮頸癌にて広汎子宮全摘術を施行した 4 例に、術後 6315-S 1g を溶解した生理食塩水 100 ml を 30 分で点滴静注し、点滴終了後から 12 時間にわたり肘静脈血および骨盤死腔液を採取し、濃度の経時的推移を検討した。死腔液、血清の保存は前述と同様に行なった。

濃度測定は *Escherichia coli* 7437 株を検定菌とするバンドカルチャー法によった。

## 2. 測定結果

## 1) 組織内濃度

6 例について検討を行なった。結果は Table 1, 2 に示すとおりである。点滴終了から子宮動脈結紮までの時間は 100 分から 150 分にわたっている。各組織内濃度は、1g 30 分点滴例で平均、卵管 1.64 μg/g、子宮内膜 2.04 μg/g、体部筋層 1.87 μg/g、子宮頸部 2.72 μg/g

Table 1 Concentration of 6315-S in tissues after 30 minutes DI administration of 1 g

| Case    | Age | Time  | Concentration of 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ ) |              |        |        |            |         |       |             |
|---------|-----|-------|---|--------------|--------|--------|------------|---------|-------|-------------|
|         |     |       | Venous serum  | Ut. A. serum | Uterus |        |            | Oviduct | Ovary |             |
|         |     |       |   |              | Portio | Cervix | Myometrium |         |       | Endometrium |
| 1. H.K. | 51  | 2°10' | 5.30  | 5.80         | 4.20   | 3.50   | 2.90       | 3.40    | 2.40  | 3.50        |
| 2. M.U. | 41  | 2°10' | 5.60  | 5.70         | 5.76   | 5.12   | 3.16       | 2.96    | 3.48  | —           |
| 3. M.E. | 37  | 2°20' | 1.79  | 1.92         | 0.76   | 0.76   | 0.68       | 0.76    | 0     | —           |
| 4. M.M. | 41  | 2°30' | 1.62  | 1.70         | 1.28   | 1.48   | 0.72       | 1.04    | 0.68  | —           |
| Mean    |     |       | 3.58  | 3.78         | 3.00   | 2.72   | 1.87       | 2.04    | 1.64  | 3.50        |

Table 2 Concentration of 6315-S in tissues after 60 minutes DI administration of 1 g

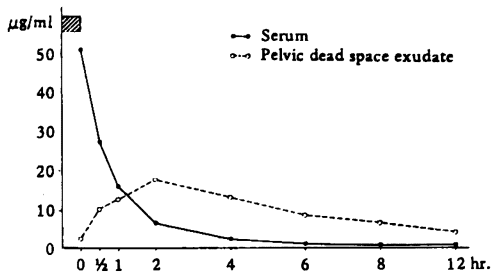
| Case    | Age | Time  | Concentration of 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ ) |              |        |        |            |         |       |             |
|---------|-----|-------|---|--------------|--------|--------|------------|---------|-------|-------------|
|         |     |       | Venous serum  | Ut. A. serum | Uterus |        |            | Oviduct | Ovary |             |
|         |     |       |   |              | Portio | Cervix | Myometrium |         |       | Endometrium |
| 1. K.Y. | 39  | 1°40' | 11.2  | 10.6         | 10.9   | 8.9    | 8.4        | 7.9     | 12.6  | —           |
| 2. I.Y. | 41  | 1°50' | 1.9   | 2.0          | 3.1    | 3.0    | 3.0        | 5.0     | 3.1   | —           |
| Mean    |     |       | 6.55  | 6.3          | 7.0    | 5.95   | 5.7        | 6.45    | 7.85  | —           |

Table 3 Concentration of 6315-S in serum and pelvic dead space exudate after 30 minutes DI administration of 1g

| [Serum]   |     | Concentration of 6315-S (μg/ml) |              |              |             |             |             |             |             |
|-----------|-----|---------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Case      | Age | End point of DI                 | ½ h          | 1 h          | 2 h         | 4 h         | 6 h         | 8 h         | 12 h        |
| 1. Y.F.   | 53  | 34.4                            | 19.6         | 11.1         | 4.7         | 1.26        | 0.53        | 0.22        | 0.18        |
| 2. M.M.   | 55  | 51.2                            | 27.4         | 12.3         | 5.7         | 1.23        | 0.32        | 0.18        | 0           |
| 3. T.N.   | 53  | 58.0                            | 24.2         | 13.0         | 4.8         | 1.16        | 0.32        | 0.20        | 0           |
| 4. H.N.   | 76  | 60.4                            | 36.4         | 24.6         | 13.0        | 4.56        | 1.92        | 0.62        | 0.18        |
| Mean ± SD |     | 51.0<br>±11.7                   | 26.9<br>±7.1 | 15.3<br>±6.3 | 7.1<br>±4.0 | 2.1<br>±1.7 | 0.8<br>±0.8 | 0.3<br>±0.2 | 0.1<br>±0.1 |

| [Pelvic dead space exudate] |     | Concentration of 6315-S (μg/ml) |              |              |              |              |             |             |             |
|-----------------------------|-----|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Case                        | Age | End point of DI                 | ½ h          | 1 h          | 2 h          | 4 h          | 6 h         | 8 h         | 12 h        |
| 1. Y.F.                     | 53  | 6.80                            | 28.80        | 22.0         | 15.6         | 7.8          | 1.94        | 0.92        | 0.92        |
| 2. M.M.                     | 55  | 0                               | 0.67         | 7.8          | 17.4         | 15.6         | 9.1         | 4.5         | 2.08        |
| 3. T.N.                     | 53  | 0.38                            | 6.10         | 11.0         | 17.6         | 16.6         | 14.4        | 10.2        | 7.9         |
| 4. H.N.                     | 76  | 0.38                            | 2.26         | 7.25         | 17.6         | 10.2         | 7.0         | 7.9         | 3.5         |
| Mean ± SD                   |     | 1.9<br>±3.3                     | 9.5<br>±13.1 | 12.0<br>±6.9 | 17.1<br>±1.0 | 12.6<br>±4.2 | 8.1<br>±5.2 | 5.9<br>±4.1 | 3.6<br>±3.1 |

Fig. 2 Concentration of 6315-S in serum and pelvic dead space exudate after 30 minutes DI administration of 1g



g, 子宮腔部 3.00 μg/g, 血清中濃度は子宮動脈血で 3.78 μg/ml, 肘静脈血で 3.58 μg/ml であった。また, 1g 60分点滴例では平均, 卵管 7.85 μg/g; 子宮内膜 6.45 μg/g, 体部筋層 5.70 μg/g, 子宮頸部 5.95 μg/g, 子宮

腔部 7.00 μg/g, 血清中濃度は子宮動脈血 6.30 μg/ml, 肘静脈血 6.55 μg/ml であった。

2) 骨盤死腔液中濃度

6315-S 1g 30分点滴終了後の骨盤死腔液および肘静脈血清中の濃度を Table 3 に示した。骨盤死腔液への移行は良好で, 点滴終了後平均 2 時間で最高濃度に達し, 以後漸減し, 12 時間後は 3.6 μg/ml であった。血清中および骨盤死腔液中濃度の平均値の経時的推移を Fig. 2 に示した。

II. 臨床的検討

産婦人科領域感染症患者 4 例に本剤を投与し, その臨床効果および副作用の有無について検討した。投与方法は生理食塩水 100 ml に本剤 1g を溶解し, 朝夕 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 5 ~ 8 日間であった。

効果判定は, 発熱等の自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し治癒に至ったものを著効, 3 日以内に改善の傾向を示し治癒に至ったものを有効, その他を無効とした。

Table 4 Summary of 4 infected patients on 6315-S treated

| Case No. | Age | Sex | B.W. (kg) | Diagnosis              | Underlying diseases    | 6315-S            |      |           |       | Bacteriological finding                                      |           | Overall clinical effect | Side effect |
|----------|-----|-----|-----------|------------------------|------------------------|-------------------|------|-----------|-------|--|-----------|-------------------------|-------------|
|          |     |     |           |                        |                        | Daily (g x times) | Days | Total (g) | Route | Organisms  | Response  |                         |             |
| 1. K. S. | 31  | F   | 69.5      | Puerperal endometritis | —                      | 1 x 2             | 5    | 8         | DI    | <i>E. coli</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>B. fragilis</i>   | Decrease  | Good                    | —           |
| 2. T. T. | 28  | F   | 55.0      | Puerperal fever        | —                      | 1 x 2             | 6    | 10        | DI    | <i>E. coli</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>B. distasonis</i> | Decrease  | Good                    | —           |
| 3. M. F. | 81  | F   | 49.0      | Pyometra               | Cancer of cervix       | 1 x 2             | 6    | 10        | DI    | <i>P. asaccharolyticus</i>                                   | Eradicate | Poor                    | —           |
| 4. S. F. | 62  | F   | 59.6      | Infectious lympho cyst | Cancer of uterine body | 1 x 2             | 8    | 14        | DI    | Not done   | Unknown   | Good                    | —           |

結果を Table 4 に示す。4 例の内訳は産褥子宮内膜炎、産褥熱、子宮溜膿腫、感染性リンパ嚢腫の各 1 例であったが、本剤投与の結果 3 例が有効、1 例が無効であった。そして、本剤に起因すると思われる副作用および検査値異常は全例認めなかった。

### Ⅲ. 考察およびまとめ

新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質 6315-S の女性性器各組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定し、基礎的検討を行なうとともに、産婦人科領域感染症患者 4 例に本剤を投与し臨床的検討を行なった。

6315-S を生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分あるいは 60 分で点滴静注し、終了後 100 分から 150 分にわたり各組織内濃度を測定した。その結果は上に示したが、60 分点滴例の方が各組織共、採取時間の違いはあるが高濃度を示した。また、6315-S 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分で点滴静注し終了後から 12 時間にわたって骨盤死腔液と肘静脈血清中の濃度を測定した。骨盤死腔液への移行は良好で、点滴終了後平均で 2 時間に最高濃度に達し、以後漸減し、12 時間後には 3.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。上記の濃度は、*E. coli* 等産婦人科領域感染症においてしばしば遭遇する病原菌の MIC を充分上まわるものであった。

次に、産婦人科領域感染症患者 4 例に本剤を投与し、その臨床効果をみた。その結果、4 例中 3 例が有効で、1 例が無効であった。また、細菌学的には測定した MIC の低い *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* については期待通り菌消失をみたが、同様に低い *E. coli* は 2 例共残存するという矛盾した結果となった。そして、4 例共、副作用、検査値異常は認められなかった。

以上から、6315-S は産婦人科領域において有効かつ安全な薬剤と考えられた。

### 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. Antibiotics 38 : 466~476, 1985

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

TAKAHISA HORII and KIICHIRO NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kinki University.

6315-S (flomoxef), a new oxacephem parenteral antibiotic, has broad spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, and stronger activity against Gram-positive bacteria than latamoxef (LMOX). Basic and clinical studies on 6315-S were performed, and the following results obtained.

Concentrations of 6315-S in venous serum, uterine arterial serum, uterus (portio, cervix, myometrium and endometrium), oviduct and ovary were measured in 4 patients after 30 min drip infusion of 1 g, and in 2 cases after 60 min drip infusion of 1 g. Concentration of 6315-S in pelvic dead space exudate was measured in 4 patients after 30 min drip infusion of 1 g. These concentrations were higher than MIC's of 6315-S against most organisms, and showed good penetration into tissues.

Four patients, one each with puerperal endometritis, puerperal fever, pyometra and infectious lymphocyst, aged 28~81 years, and with a body weight of 49~69.5 kg, were treated with 6315-S, mainly with 1 g b. i. d. drip infusion for 5~8 days. The overall clinical efficacy was good in 3 patients, and poor in 1, the efficacy rate being 75.0%, and the bacteriological effect was eradication in 1, and decrease in 2. No side effects or abnormal laboratory findings were noted.