

## 6315-S (Flomoxef) の女性性器移行性の検討

本郷基弘・清水礼子・栄 勝美  
高知利勝・谷 政明  
岡山赤十字病院産婦人科

腹式単純子宮全摘術を施行する患者 24 例に注射用新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) を 1 g 静注し、肘静脈および子宮動脈の血清中濃度推移ならびに子宮および子宮付属器への移行性を検討した。

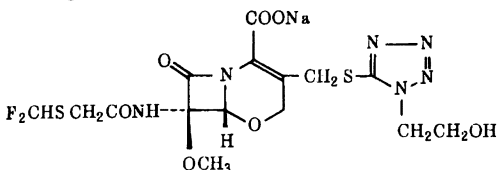
肘静脈と子宮動脈の血清中濃度はほぼ同じレベルの推移を示し、半減期は肘静脈血 1.2 hr、子宮動脈血 1.0 hr、予測最高濃度は、それぞれ 87.4  $\mu\text{g/ml}$ 、95.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。各組織内濃度の peak 値は、子宮体部筋層 (33.7  $\mu\text{g/g}$ )、卵管 (31.8  $\mu\text{g/g}$ )、子宮膈部 (29.8  $\mu\text{g/g}$ )、子宮頸部 (29.6  $\mu\text{g/g}$ )、子宮内膜 (29.4  $\mu\text{g/g}$ )、卵巣 (27.0  $\mu\text{g/g}$ ) の順に高い値を示した。いずれの組織においても peak に達する時間は早く、最も早い子宮体部筋層では投与後 7 分、最も遅い卵巣でも投与後 17 分であった。各組織内濃度は peak に達した後、血清中濃度に比例して漸減し、投与後 4～6 時間で検出限界以下となった。

以上より、6315-S の女性性器への移行は良好であり、本剤の抗菌力を考え合わせると、産婦人科領域感染症における有効性は高いものと推測された。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、塩野義製薬株式会社で合成された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、Fig. 1 に示す構造式を有している。

本剤は、グラム陰性菌と嫌気性菌に対して、いわゆる第三世代抗生物質とほぼ同等のすぐれた抗菌力を有し、しかもグラム陽性菌、ことにメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌に対しても優れた抗菌力を有しているといわれている<sup>1)~5)</sup>。しかし、感染症の治療には単に多種類の起炎菌に優れた抗菌力を有するだけでなく、感染病巣となる性器組織への移行が優れている抗生物質を選択することも重要なことであり、また安全性の観点からは体内からすみやかに排泄される薬剤であることも必要なことである。今回、われわれは本剤の子宮および子宮付属器への移行性について検討したので、その結果について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



## 1. 対象ならびに試験方法

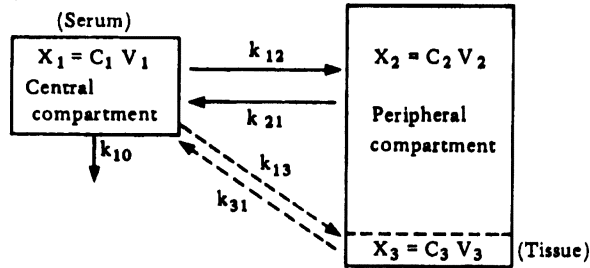
## 1. 対象

1985年7月から1986年1月までに、岡山赤十字病院産婦人科において、子宮筋腫のため両側付属器を含めて腹式単純子宮全摘術を施行した24例を対象とした。年齢は卵巣保存の必要のない45歳～52歳(平均48.4歳)であった。なお、全例ともに術前の肝機能、腎機能には異常は認められなかった。

## 2. 試験方法

6315-S 1 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、5 分間かけて静脈内に投与した。薬剤投与終了時から正確に 15、30 分、1、2、4、6 時間経過後に、分離展開した両側の子宮動脈を挟鉗し、同時に挟鉗部位より近側の子宮動脈および肘静脈から 3 ml を採血した。採取した血液は速やかに血清分離し、 $-20^{\circ}\text{C}$  以下に凍結保存した。抽出した子宮および子宮付属器は、計量後直ちに冷蔵庫に保存し、できるだけ早く、遅くとも 2 時間以内に組織の切り出しを行なった。子宮体部筋層、子宮頸部、子宮膈部、卵管および卵巣については 1～2 g、子宮内膜については全部を採取し、表面に付着した血液を生理食塩液で洗い落とし、圧迫しない程度にガーゼで清拭したのち、 $-20^{\circ}\text{C}$  以下に凍結保存した。なお、子宮組織および子宮付属器組織の採取時点は実際の抽出時点ではなく、組織への血流が遮断される両側子宮動脈挟鉗時点とした。

Fig. 2 Pharmacokinetic model among the uterine tissue



$$C_1 = \frac{(k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha) V_1} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta) V_1} e^{-\beta t} \dots\dots ①$$

$$C_3 = \frac{k_{13} (k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha) (k_{31} - \alpha) V_3} e^{-\alpha t} + \frac{k_{13} (k_{21} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta) (k_{31} - \beta) V_3} e^{-\beta t} + \frac{k_{13} (k_{21} - k_{31}) D_0}{(\alpha - k_{31}) (\beta - k_{31}) V_3} e^{-k_{31} t} \dots\dots ②$$

3. 濃度測定法

検体はゆっくり解凍後、血清はそのまま、組織は3~4倍量のM/10リン酸緩衝液(pH 7.0)を加えてホモジネイトした後、遠心分離し、その上清を測定に供した。本剤の濃度測定は*Escherichia coli* 7437を検定菌とする帯培養法により行なった。検定培地はTryptosoy agar(栄研)を用い、37℃で約20時間培養した。標準曲線は、血清用にはヒト凍結血清、組織用にはM/10リン酸緩衝液(pH 7.0)を用いて作成し、通常の標準曲線法により定量した。

4. 薬動力学的解析

6315-Sの血清中濃度推移についてはtwo compartment modelを用いて解析した。また、組織内濃度の解析についてはFig. 2に示すように、組織 compartment が peripheral compartment を構成する微小 compartment であり、しかも central compartment とは一次過程で結合されているという考え方<sup>6, 7)</sup>に基づいて行なった。なお、解析では各濃度における重みはいずれも1とし、NONLINプログラム<sup>8)</sup>による最小二乗法を用いた。

II. 試験成績

1. 血清中濃度

投与後15分の血清中濃度は肘静脈で平均52.0 μg/ml、子宮動脈で51.5 μg/mlであり、以後30分、1、2、4時間と時間経過とともに減少し、6時間後にはそれぞれ0.4 μg/ml、0.3 μg/mlとなった(Table 1)。

Two compartment modelによる肘静脈および子宮動脈の血清中濃度のsimulation curveをFig. 3、4に示したが、いずれもほぼ同様の推移曲線を示した。血清中濃度の半減期は肘静脈では1.2 hr、子宮動脈では1.0 hrであり、ほぼ一致した成績であった。また、投与直後の予測最高濃度もそれぞれ87.4 μg/ml、95.6 μg/mlと同レベルであった(Table 2)。

2. 子宮組織内濃度

子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部のいずれにおいても、投与後15分に採取した検体中の濃度が最も高く、平均29.1~29.6 μg/gを示した。投与後30分では17.4~23.8 μg/g、1時間では7.3~10.7 μg/gと漸減し、4~6時間後には検出限界以下になった(Table 1)。Two compartment modelによるsimulation curveをFig. 5~8に示したが、いずれの組織もほぼ同様の推移曲線を示した。各組織内濃度のpeak値はよく近似しており、29.4~33.7 μg/gであった。組織内濃度がpeakに達するまでの時間は投与後7~15分であり、子宮体部筋層(7.2分)、子宮頸部(13.2分)、子宮腔部(14.4分)、子宮内膜(15分)の順に早かった(Table 3)。

3. 子宮付属器組織内濃度

卵管、卵巣ともに投与後15分の濃度が最も高く、卵管では子宮組織よりやや高い31.5 μg/gを、逆に卵巣では子宮組織よりやや低い26.4 μg/gを示した(Table 1)。Two compartment modelによるsimulation curveでは、子宮組織とほぼ同様の推移曲線を示し、卵

Table 1 Serum and tissue concentration of 6315-S after intravenous injection of 1 g

Time (hrs)	Case No.	Age	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ )			
			Cubital vein	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
0.25	1	52	52.0	54.6	30.9	30.1	30.6	33.3	28.2	29.8
	2	47	53.6	51.6	25.6	27.6	35.2	34.0	24.6	26.8
	3	49	50.4	50.8	30.0	17.0	15.8	13.1	27.2	18.1
	4	48	52.1	48.9	30.0	33.3	35.4	38.0	45.8	20.9
	Mean $\pm$ SD			52.0 $\pm$ 1.3	51.5 $\pm$ 2.4	29.1 $\pm$ 2.4	29.5 $\pm$ 8.9	29.3 $\pm$ 9.2	29.6 $\pm$ 11.2	31.5 $\pm$ 9.7
0.5	5	49	41.4	33.8	27.8	28.6	36.3	35.4	22.1	26.9
	6	46	31.6	27.2	26.9	12.2	16.7	17.5	20.9	21.7
	7	51	29.2	25.4	13.7	10.9	15.8	17.0	22.5	15.8
	8	50	36.1	35.5	26.6	17.7	26.2	25.4	29.6	32.6
	Mean $\pm$ SD			34.6 $\pm$ 5.4	30.5 $\pm$ 4.9	23.8 $\pm$ 6.7	17.4 $\pm$ 8.1	23.8 $\pm$ 9.6	23.8 $\pm$ 8.6	23.8 $\pm$ 3.9
1	9	52	12.2	11.1	10.2	7.52	6.92	9.44	7.28	10.5
	10	52	13.3	10.5	12.6	5.36	7.12	9.32	8.88	9.04
	11	48	19.0	17.0	10.7	7.28	8.64	10.7	10.8	8.84
	12	46	18.5	16.1	9.4	8.84	8.84	12.9	12.3	12.8
	Mean $\pm$ SD			15.8 $\pm$ 3.5	13.7 $\pm$ 3.3	10.7 $\pm$ 1.4	7.3 $\pm$ 1.4	7.9 $\pm$ 1.0	10.6 $\pm$ 1.7	9.8 $\pm$ 2.2
2	13	52	7.60	6.40	6.12	3.00	3.32	5.32	4.16	6.00
	14	49	8.70	5.10	4.60	2.68	3.80	3.44	3.68	4.76
	15	45	11.6	9.95	6.40	4.20	6.40	7.40	6.52	8.04
	16	46	6.82	6.16	3.08	2.24	3.40	4.20	4.56	6.56
	Mean $\pm$ SD			8.7 $\pm$ 2.1	6.9 $\pm$ 2.1	5.1 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 1.7	4.7 $\pm$ 1.2
4	17	45	1.14	0.97	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	18	46	0.92	0.68	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	1.60
	19	50	2.29	2.06	0.84	0.88	0.92	1.16	1.20	1.04
	20	48	1.70	1.27	0.72	N. D.	0.64	ND	0.64	1.72
	Mean $\pm$ SD			1.5 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.6
6	21	47	0.28	0.20	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	22	48	0.41	0.38	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	23	50	0.50	0.32	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	24	46	0.52	0.49	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	Mean $\pm$ SD			0.4 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. : Not detected

Fig. 3 Cubital venous serum concentration of 6315-S following a bolus intravenous injection of 1 g

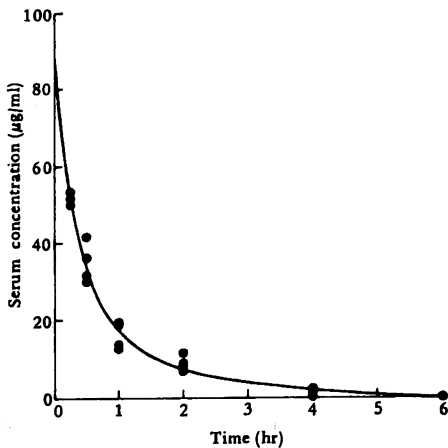


Fig. 4 Uterine arterial serum concentration of 6315-S following a bolus intravenous injection of 1 g

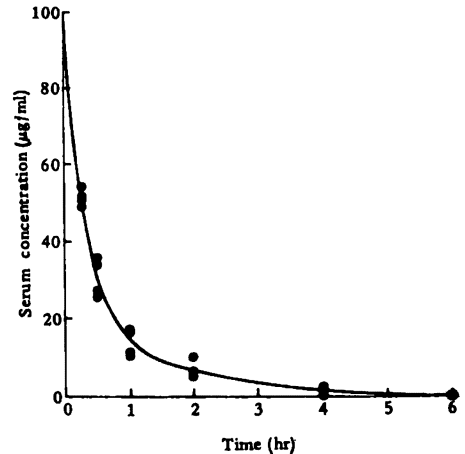


Table 2 Pharmacokinetic parameter of 6315-S for serum concentration following a bolus intravenous injection of 1 g

	$k_{12}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{21}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{10}$ hr <sup>-1</sup>	Vc L/kg	$\alpha$ hr <sup>-1</sup>	$\beta$ hr <sup>-1</sup>	t <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) hr	t <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) hr	C <sub>0</sub> μg/ml	AUC μg·hr/ml
Cubital vein	0.77	1.16	1.39	11.4	2.74	0.59	0.25	1.17	87.4	62.7
Uterine artery	0.95	1.30	1.72	10.5	3.29	0.68	0.21	1.02	95.6	55.6

Fig. 5 Tissue concentration of 6315-S in the endometrium following a bolus intravenous injection of 1 g

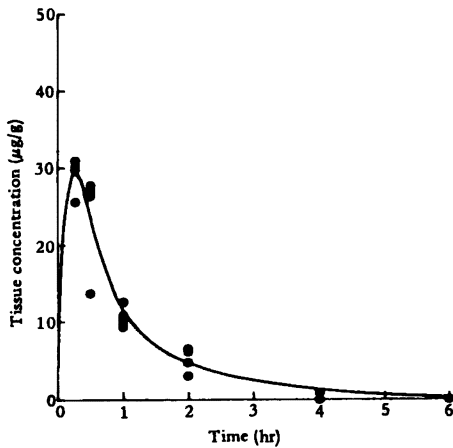


Fig. 7 Tissue concentration of 6315-S in the cervix uteri following a bolus intravenous injection of 1 g

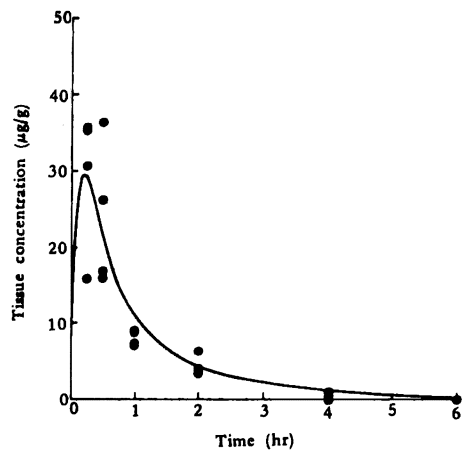


Fig. 6 Tissue concentration of 6315-S in the myometrium following a bolus intravenous injection of 1 g

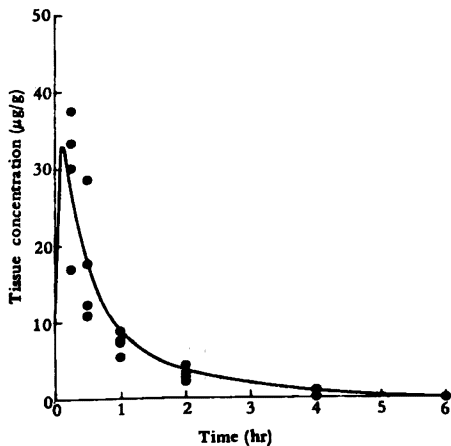


Fig. 8 Tissue concentration of 6315-S in the portio vaginalis following a bolus intravenous injection of 1 g

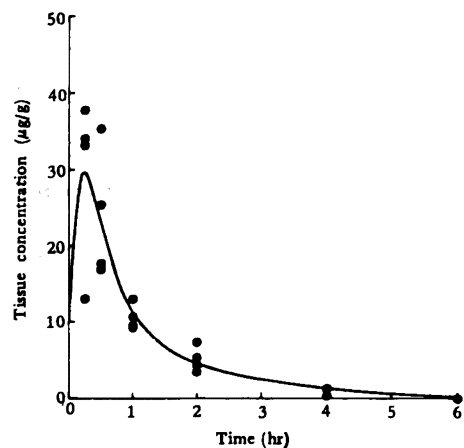
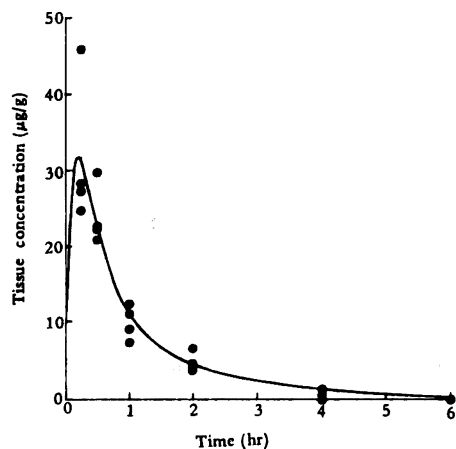


Table 3 Pharmacokinetic parameter of 6315-S for uterine tissue distribution following a bolus intravenous injection of 1 g

	$k_{31}$ hr <sup>-1</sup>	$C_{max}$ μg/g	$T_{max}$ hr
Endometrium	7.11	29.4	0.25
Myometrium	21.8	33.7	0.12
Cervix uteri	8.44	29.6	0.22
Portio vaginalis	7.34	29.8	0.24
Oviduct	9.05	31.8	0.21
Ovary	5.69	27.0	0.29

Fig. 9 Tissue concentration of 6315-S in the oviduct following a bolus intravenous injection of 1 g



管は投与後 12.6 分に 31.8 μg/g の、また卵巣は投与後 17.4 分に 27.0 μg/g の peak 濃度を示した後漸減した (Table 3, Fig. 9, 10)。

#### 4. 肘静脈血との濃度比

肘静脈血清中濃度に対する子宮動脈血清中濃度および各組織内濃度の比を Table 4 に示した。子宮動脈血清中濃度は、投与後 15 分で肘静脈血清中濃度とほぼ等しく 1.0 に近い濃度比を示し、その後も 0.8~0.9 の濃度比で推移した。組織内濃度は最も高濃度を示す投与後 15 分では血清濃度比 0.5~0.6 を示し、その後卵巣のみが 0.8 と一時的にやや上昇したが、それ以外の組織では 2 時間以上にわたって概ね 0.4~0.6 の濃度比で推移し、肘静脈血清中濃度に比例した推移を示した。

Fig. 10 Tissue concentration of 6315-S in the ovary following a bolus intravenous injection of 1 g

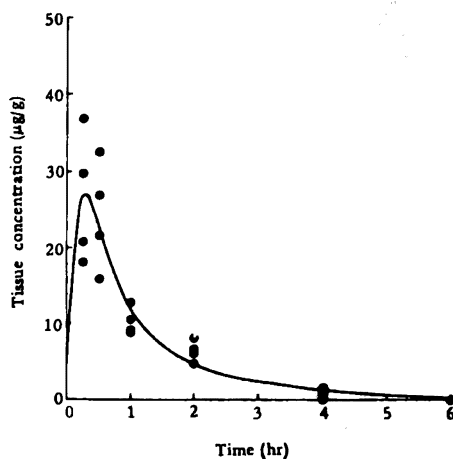


Table 4 The ratio of tissue concentrations to cubital venous serum concentrations of 6315-S following a bolus intravenous injection of 1 g

Time (hr)	Uterine arterial serum / Cubital venous serum	Tissue / Cubital venous serum					
		Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
0.25	0.99 ± 0.05	0.56 ± 0.06	0.57 ± 0.16	0.56 ± 0.17	0.57 ± 0.21	0.61 ± 0.19	0.51 ± 0.15
0.5	0.88 ± 0.07	0.68 ± 0.16	0.49 ± 0.15	0.67 ± 0.17	0.67 ± 0.14	0.70 ± 0.13	0.70 ± 0.15
1	0.87 ± 0.05	0.72 ± 0.21	0.47 ± 0.11	0.51 ± 0.05	0.68 ± 0.09	0.63 ± 0.05	0.68 ± 0.16
2	0.80 ± 0.14	0.59 ± 0.16	0.35 ± 0.04	0.48 ± 0.05	0.59 ± 0.13	0.55 ± 0.10	0.75 ± 0.17
4	0.81 ± 0.08	0.20 ± 0.23	0.10 ± 0.20	0.20 ± 0.23	0.13 ± 0.26	0.23 ± 0.27	0.8 ± 0.75
6	0.81 ± 0.15	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. : Not detected

### Ⅲ. 考 察

感染症治療の基本は、起炎菌に対して優れた抗菌力を有し、且つ感染病巣への移行が良好な薬剤を選択し、病態、病期に応じて使用することにあるといえる。今回、われわれは産婦人科領域感染症に対する6315-Sの有用性を確認する目的で、1g静注後の子宮組織および子宮付属器組織への移行性の検討を行なった。

一般に薬剤の血中動態は同一症例での経時的な検索が可能であるのに対し、組織移行については個々の症例のある1時点の成績の集積から類推することを余儀なくされる。本試験では、検体採取時点、すなわち両側の子宮動脈挾鉗時点を薬剤注入後15, 30分, 1, 2, 4, 6時間の6時点に規定し、薬剤注入時間とともに挾鉗時間を厳密に守った。また、検体の採取、取り扱いの上でも次の点に十分留意して行なった。第1に子宮動脈を全長にわたって分離展開し、穿刺採血を容易にしたこと、第2に摘出標本を室温放置することなく計量後直ちに冷蔵庫に保存し、2時間以内に組織を切り出して速やかに $-20^{\circ}\text{C}$ 以下に凍結したこと、第3に切り出しの際に組織表面の血液除去と組織内血液の圧出回避に細心の配慮をしたこと、第4に凍結から濃度測定までの保存並びに運搬中に不測の解凍を起さぬよう厳重に凍結状態を保ったことなどである。しかし、子宮摘出操作のために、円靭帯、卵管、卵巣固有靭帯の子宮附着部を両側とも開腹早々に鉗子で把持するため、子宮と付属器間の血流がその時点からほとんど途絶し、またこれに引続き円靭帯および骨盤漏斗靭帯を結紮切断するため、それらに含まされる内精動脈系や蔓状静脈叢の血行が途絶するという方法論的な宿命は明白である。したがって、これら一連の手術操作が、薬剤投与後早期の時点では組織移行に若干の影響を及ぼすことは否めない。

薬物体内動態の解析について、山元ら<sup>9)</sup>は血中濃度が2相性を示す場合には、血中濃度推移はtwo compartment modelを用いて解析し、組織内濃度推移に関しては、peripheral compartmentの一部である組織と、2相性濃度推移を示す血液間を薬物が移行するとして解析している。本試験の解析では、その理論にしたがい、まず血清中濃度についてtwo compartment modelによる解析を行ない、得られたパラメータを利用して各組織内濃度の解析を行なった。

6315-S 1g静注時における血清中濃度は肘静脈血、子宮動脈血ともによく似た推移を示し、two compartment modelによる解析では半減期は肘静脈血で1.2hr、子宮動脈血で1.0hrとほぼ一致し、投与直後の予測最高濃度も、それぞれ、87.4 $\mu\text{g/ml}$ 、95.6 $\mu\text{g/ml}$ と

ほぼ同レベルであった。各組織内濃度の解析では、いずれの組織においてもpeakに達する時間は早く、最も早い子宮体部筋層では投与後7分、最も遅い卵巣でも投与後17分であった。各組織内濃度のpeak値は、子宮体部筋層(33.7 $\mu\text{g/g}$ )、卵管(31.8 $\mu\text{g/g}$ )、子宮腫部(29.8 $\mu\text{g/g}$ )、子宮頸部(29.6 $\mu\text{g/g}$ )、子宮内膜(29.4 $\mu\text{g/g}$ )、卵巣(27.0 $\mu\text{g/g}$ )の順に高い値を示し、組織への拡散の問題は明らかではないものの、組織内血液供給の多寡を反映した結果と考えられた。肘静脈血からの消失半減期は1.2hrであり、健常成人での消失半減期45~50分<sup>10, 11)</sup>に比べやや大きな値を示したが、これには手術侵襲や麻酔薬の影響等についても考慮する必要がある。組織からの消失速度は、薬動力学的パラメータ $k_{21}$ の値が $\beta$ 値より大きく、Fig. 2の式(1), (2)より、血中からの消失速度に支配される。すなわち、消失相において組織内濃度は血清中濃度とパラレルになることを示している。肘静脈血との濃度比でみると各組織内濃度は概ね0.4~0.6と一定しており、血清中濃度に比例して減衰していくことが示された。

6315-S 研究会記録<sup>11)</sup>によると臨床分離株に対する6315-SのMIC<sub>90</sub>は、*Staphylococcus aureus* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* <0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* <0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、indole (+) *Proteus* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Bacteroides fragilis* <0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤は好気性グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌と幅広い菌に対して優れた抗菌力を有している。今回の検討で、6315-Sは1g静注により、投与直後より速やかに各組織に移行し、いずれの組織においても2時間以上にわたって3.13 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を維持することが示された。すなわち、本剤は産婦人科領域の感染症から分離される各種細菌の発育を阻止するに十分な濃度の移行を示し、優れた治療効果を期待できる薬剤であると推測された。

### 文 献

- 1) 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)
- 2) 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)

- 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) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of  $\beta$ -lactamase stability of 6315-S to its activity against cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8 ~ 10, 1984 (Washington)
- 5) 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)
- 6) 尾熊隆嘉, 山田秀雄 : Latamoxef の組織内動態に関する解析法の検討。第 2 回産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 93~98, Mar.18, 1984 (京都)
- 7) 岡田弘二, 金尾昌明, 山元貴雄, 保田仁介 : Latamoxef の組織内移行に関する Pharmacokinetics。臨床薬理 15 : 57~58, 1984
- 8) METZLER, C. M. ; G. L. ELFRING & A. J. McEWEN : A users manual for NONLIN and associated programs, The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., 1974
- 9) YAMAMOTO, T ; J. YASUDA, M. KANAO, H. OKADA, T. OGUMA & H. YAMADA : A Novel Pharmacokinetic Method for Analysis of Latamoxef in Humans : Clin. Pharmacol., 11 : 154~163, 1986
- 10) 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)
- 11) 6315-S 研究会の記録 (第 2 回 : 最終)。東京, 1984

## TRANSFER OF 6315-S (FLOMOXEF) INTO FEMALE GENITAL ORGANS

MOTOHIRO HONGO, REIKO SHIMIZU, KATSUYOSHI SAKAE  
TOSHIKATSU KOCHI and MASAOKI TANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Red Cross Hospital

One gram of 6315-S (flomoxef), a newly developed injectable oxacephem antibiotic, was given intravenously to 24 patients prior to abdominal total hysterectomy for uterine myoma. Bilateral uterine arteries were clamped at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 h after administration, and serum samples and uterine tissues were taken for the measurement of 6315-S concentration by bioassay.

We noted a slight difference in concentrations between cubital venous and uterine arterial serum, the half-lives being 1.2 and 1.0 h, respectively. The initial concentrations were estimated to be 87.4  $\mu\text{g/ml}$  and 95.6  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

Peak concentrations were obtained at 7.2 min in the myometrium and at c. 15 min in the other tissues, as follows : myometrium 33.7  $\mu\text{g/g}$ , oviduct 31.8  $\mu\text{g/g}$ , portio vaginalis 29.8  $\mu\text{g/g}$ , cervix uteri 29.6  $\mu\text{g/g}$ , endometrium 29.4  $\mu\text{g/g}$ , and ovary 27.0  $\mu\text{g/g}$ . Tissue concentrations thereafter decreased gradually in the same manner as did serum concentrations.

Judging from its favorable transfer into the uterine tissues and MIC's against clinical isolates often encountered in obstetrics and gynecology, 6315-S was evaluated as clinically useful in the treatment of obstetric and gynecological infections.