

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の 基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原道久・三好敏裕
中山雅人・河本義之・白藤博子
川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) 6315-S の MIC の peak 値 (10^8 cells/ml 接種時) は、グラム陽性菌では *S. aureus* 0.39 μ g/ml, *E. faecalis* 100 μ g/ml であり、グラム陰性菌では *E. coli* 0.05~0.10 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.05 μ g/ml, *P. mirabilis* 0.39 μ g/ml, *P. vulgaris* 1.56 μ g/ml, *S. marcescens* 0.39~1.56 μ g/ml といずれも低値を示すが、*P. aeruginosa* では全株 100 μ g/ml 以上と高度耐性であった。

2) 母児間移行を検討した結果、母体に 6315-S 1 g 静注した際の母体血清中濃度は、6 分後に 86.0 μ g/ml の peak 値を示し、臍帯血清中濃度は、50 分後に 36.0 μ g/ml の peak 値を示した。また、羊水中濃度は、4 時間 31 分後に 50 μ g/ml の peak 値を示した。

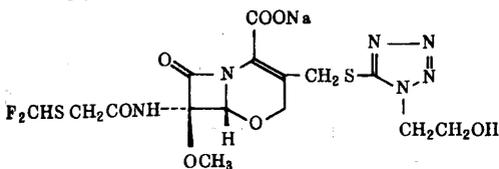
新生児血中残存濃度は、分娩後 3 時間で 2.80~1.05 μ g/ml を示した。また、母乳中移行濃度は、3 時間後に平均 0.43 μ g/ml の peak 値を示した。

3) 臨床的検討を産褥子宮内膜炎、左子宮付属器炎、術後創感染の各々 1 例および急性膀胱炎 2 例の計 5 例について行なったが、6315-S 1 回 0.5~1.0g を 1 日 2 回、3~12 日間 one-shot 静注または点滴静注により施行し、著効 2 例、有効 3 例と全例有効以上の成績であった。なお、本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で開発された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質であり、Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する (Fig. 1)。本剤は 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、多くの第三世代セフェム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) を改良したものである¹⁾。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行ない、いささかの知見を得たので以下に報告する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



I. 材料と方法

1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株 (*Staphylococcus aureus* 50 株, *Enterococcus faecalis* 40 株, *Escherichia coli* 50 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Proteus mirabilis* 50 株, *Proteus vulgaris* 28 株, *Serratia marcescens* 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株) について、日本化学療法学会標準法²⁾に従い、寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml とした。また、*P. aeruginosa* を除いた 7 菌種に対して、LMOX, Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefazolin (CEZ) の MIC を同時測定し、比較検討した。

2. 母児間移行性の検討

6315-S 500 mg または 1 g を母体に one-shot 静注した際の母体血清、臍帯血清、羊水、新生児血および母乳中への移行について検討した。

濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とする paper disk 法で行ない、培地にはトリプトソイ寒天培地を用い、標

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (50 strains)

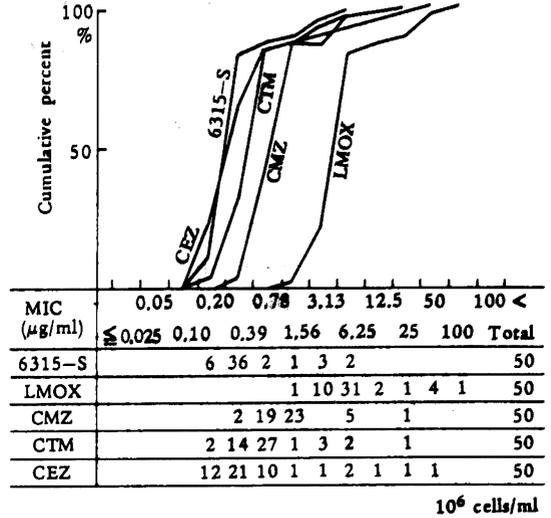
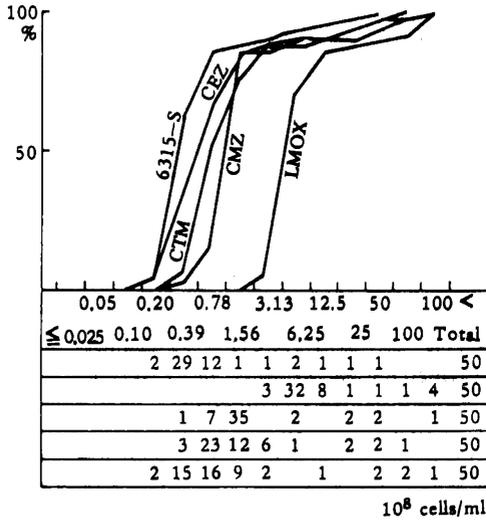
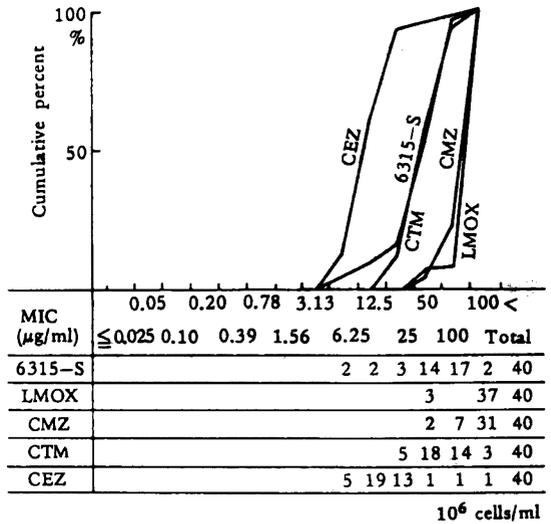
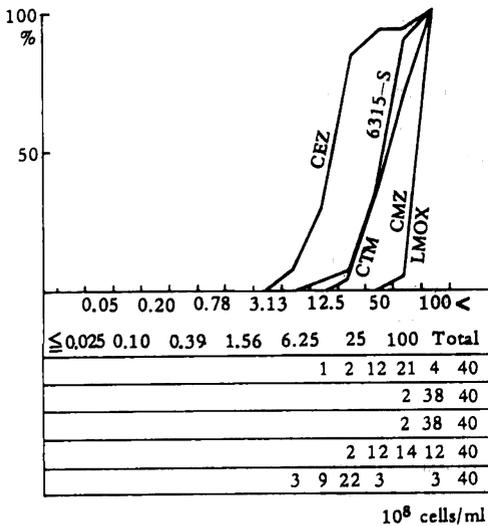


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* (40 strains)



準曲線の作成には0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)を用いた。なお、測定限界値は母体血清、臍帯血清、羊水および母乳においては0.1µg/mlであるが、新生児血は全血で測定したので0.2µg/mlである。

3. 臨床的検討

対象患者は、昭和59年8月から昭和60年6月までの間に当科に入院した患者5名で、年齢は29~45歳にわたっている。

対象疾患は産褥子宮内膜炎1例、左子宮付属器炎1例、術後創感染1例および術後の急性膀胱炎2例の計5例で

あった。

投与方法は6315-S 1回0.5~1.0gを1日2回、3~12日間 one-shot 静注または点滴静注した。なお、one-shot 静注は生食20mlに、点滴静注はソリクT₂またはラクテック500mlに溶解し、点滴時間は60分とした。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 2~8 に示した。

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)

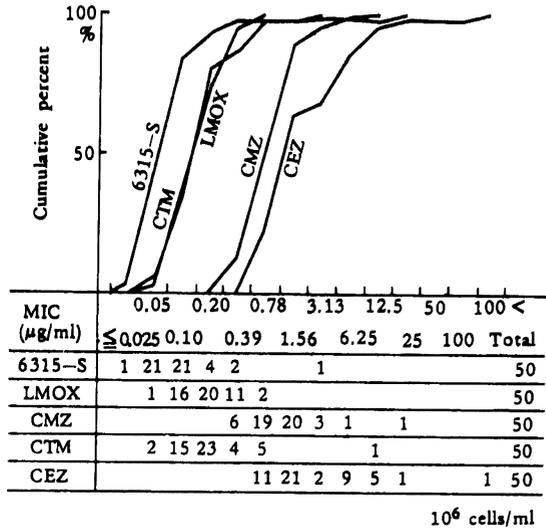
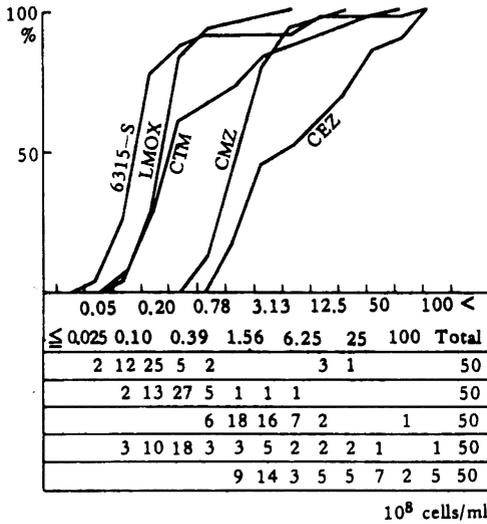
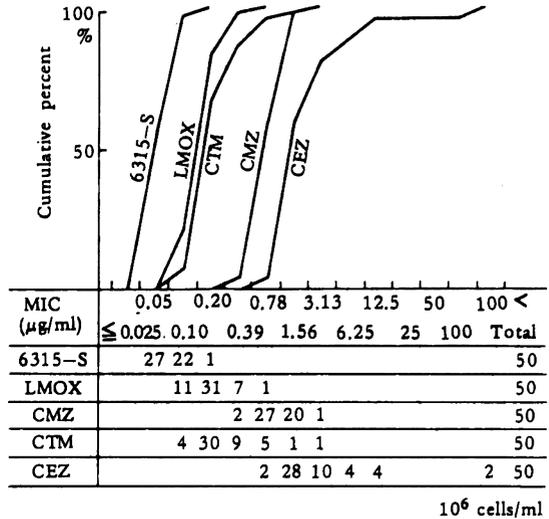
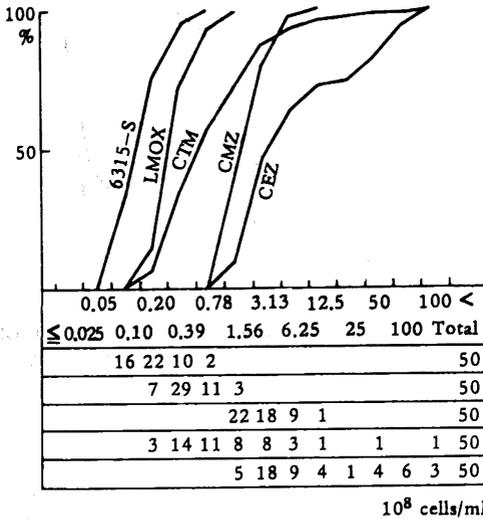


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (50 strains)



1) *S. aureus* に対する本剤の MIC の peak 値は、10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種時とも 0.39 μg/ml で、CEZ とほぼ同程度であり、LMOX, CMZ, CTM より優れていた。

2) *E. faecalis* に対する本剤の MIC の peak 値は、10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種時とも 100 μg/ml であった。

3) *E. coli* に対する本剤の MIC の peak 値は、10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種でそれぞれ 0.20 μg/ml, 0.05~0.10 μg/ml で、他の比較薬剤より優れてい

た。

4) *K. pneumoniae* に対する本剤の MIC の peak 値は、10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種でそれぞれ 0.20 μg/ml, 0.05 μg/ml で、他の比較薬剤より優れていた。

5) *P. mirabilis* に対する本剤の MIC の peak 値は、10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種でそれぞれ 0.39 μg/ml, 0.20 μg/ml で、LMOX とほぼ同程度であり、CMZ, CTM, CEZ より優れていた。

6) *P. vulgaris* に対する本剤の MIC の peak 値は、

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)

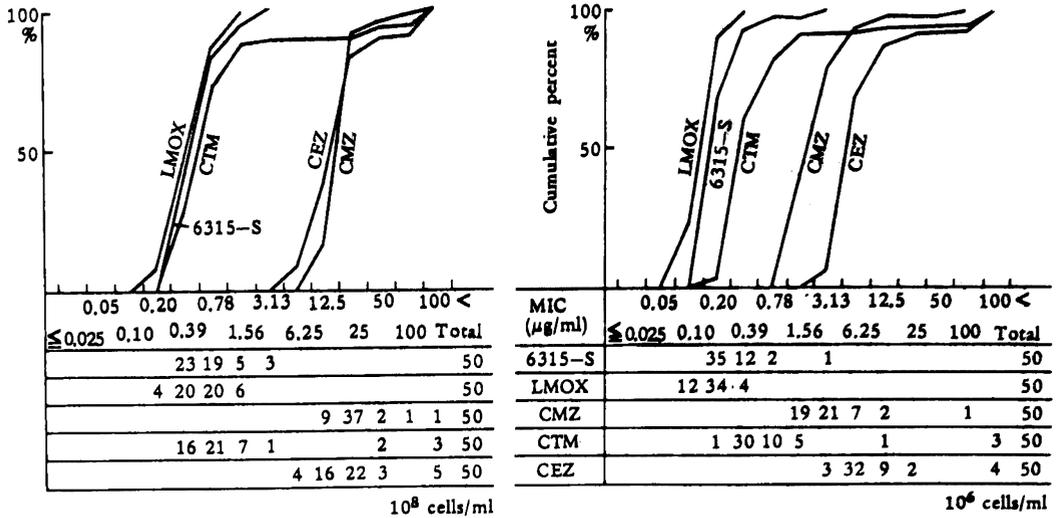
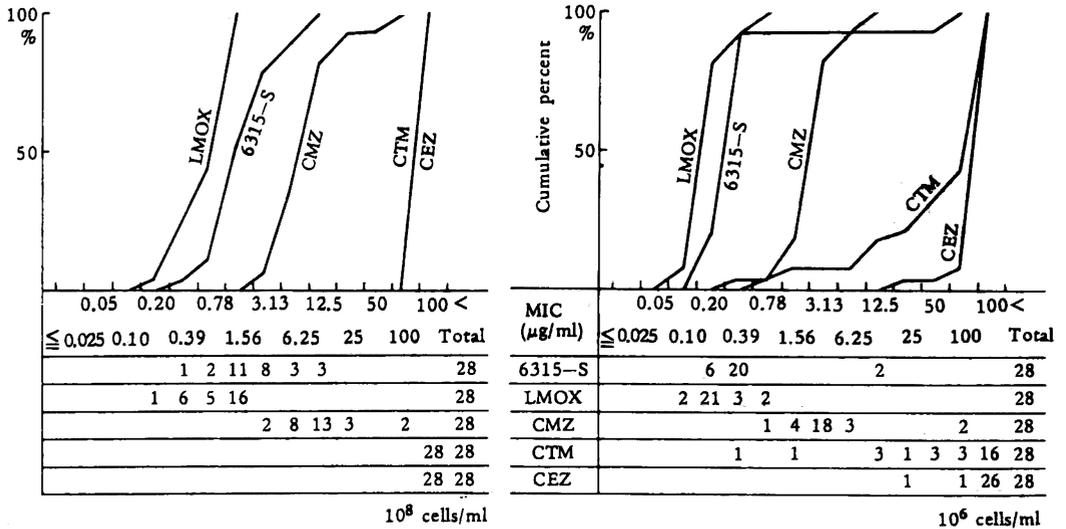


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (28 strains)



10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種でそれぞれ 1.56 μg/ml, 0.39 μg/ml で, LMOX とほぼ同程度であり, CMZ, CTM, CEZ より優れていた。

7) *S. marcescens* に対する本剤の MIC の peak 値は, 10⁸cells/ml 接種時では 100 μg/ml 以上であったが, 10⁶cells/ml 接種時では 0.39~1.56 μg/ml に分布し, LMOX よりやや劣り, CMZ, CTM, CEZ より優れていた。

8) *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は, 図には示していないが, 10⁸cells/ml および 10⁶cells/ml 接種

時ともに全株 100 μg/ml 以上であった。

2. 母児間移行性

母体に 6315-S 500 mg を one-shot 静注した4例の母体血清中濃度, 臍帯血清中濃度および羊水中濃度の成績を Table 1 に示した。

母体血清中濃度は本剤投与 17 分後に 30.0 μg/ml の peak 値を示し, 以後漸減して 3 時間 7 分後には 1.4 μg/ml を示した。

臍帯血清中濃度は本剤投与 17 分後に 6.7 μg/ml の peak 値を示し, 3 時間 7 分後には 2.4 μg/ml を示した。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (50 strains)

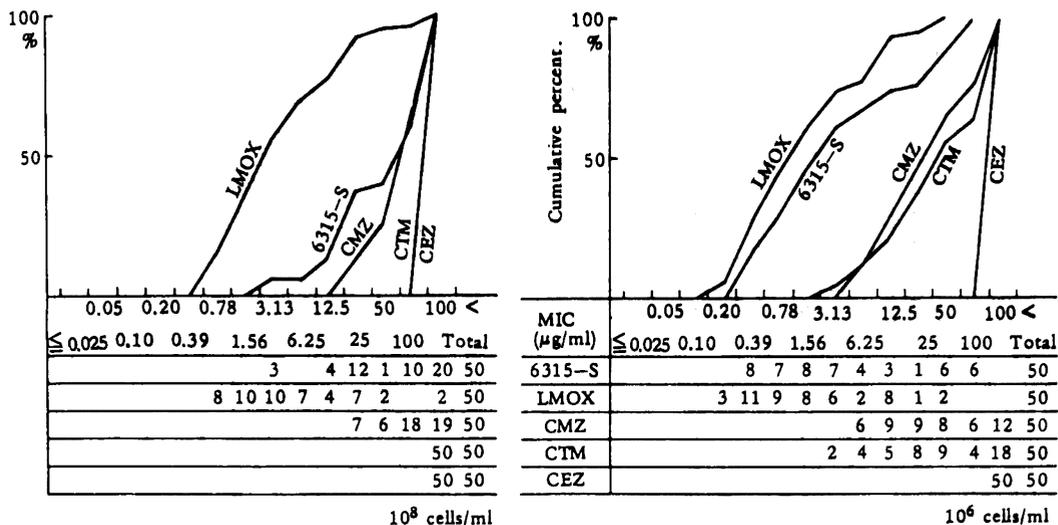


Table 1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration 6315-S 500 mg

Case No.	Time after administration	(µg/ml)		
		Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	17'	30.0	6.7	0.31
2	39'	7.5	3.0	trace
3	1° 12'	5.2	3.3	1.5
4	3° 07'	1.4	2.4	7.5

Table 2 Transference to neonatal blood after intravenous administration of 6315-S 500 mg

Time	Umbilical cord serum	(µg/ml)				
		Time after birth				
		3°	6°	9°	12°	24°
17'	6.7	0.47	0.35	0.24	trace	0

羊水中濃度は17分後に0.31 µg/mlを示し、3時間7分後には7.5 µg/mlに達した。

母体に6315-S 500 mgをone-shot静注した際の新生児血中残存濃度は、Table 2に示した1例のみであ

る。臍帯血清中濃度は6.7 µg/mlであり、分娩後3時間後の新生児血中残存濃度は0.47 µg/mlであった。以後漸減し、12時間後には測定限界値以下となった。

母体に6315-S 1 gをone-shot静注後、6分~9時間25分までの32例についての、母体血清中濃度、臍帯血清中濃度および羊水中濃度の成績をTable 3に示した。なおNo.31の9時間18分の症例およびNo.32の9時間25分の症例は、それぞれ12時間毎に3回投与および2回投与を行ない、最終投与からの時間を記載してある。また、各時間帯における数値にはバラツキがみられるので、近似時間帯での平均値をとりグラフ化したものをFig. 9に示した。

母体血清中濃度は本剤投与6分後に86.0 µg/mlのpeak値を示し、以後漸減傾向を示し、9時間25分後には測定限界値以下となった。

Table 3 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration of 6315-S 1g ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	Time	Maternal	Serum	Umbilical cord serum		Amniotic fluid	
		Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean
1	6'	86.0	60.3	12.5	17.8	0.44	0.43
2	19'	50.0		21.0		0.17	
3	22'	55.0		12.5		0.66	
4	28'	50.0		25.0		0.44	
5	32'	42.0	36.0	30.0	21.4	0.56	4.7
6	38'	39.0		18.0		6.0	
7	40'	31.0		14.0		7.6	
8	49'	45.0		8.9			
9	50'	23.0		36.0			
10	1° 01'	25.0	17.0	12.0	11.9	7.6	7.4
11	1° 04'	18.0		11.0		0.67	
12	1° 05'	19.0		18.0			
13	1° 18'	18.0		16.0			
14	1° 26'	12.0		6.6		14.0	
15	1° 27'	9.8		7.5			
16	1° 30'	11.0	7.2	12.5	7.5	3.6	3.5
17	1° 41'	5.2		5.7			
18	1° 48'	6.25		4.2		3.4	
19	2° 00'	11.5	4.3	8.8	5.4	4.4	15.0
20	2° 45'	1.75		4.3		14.0	
21	2° 54'	2.2		4.9		29.0	
22	2° 58'	1.65		3.5		12.5	
23	3° 07'	4.6		4.6		6.7	
24	3° 18'	0.78	1.8	6.25	4.3		19.0
25	3° 20'	0.93		2.1		5.1	
26	3° 23'	1.2		2.8		19.0	
27	3° 45'	1.56		5.7		45.0	
28	4° 22'	1.4		6.25			
29	4° 25'	0.34	1.2	1.56	3.1	5.7	27.9
30	4° 31'	2.0		1.5		50.0	
31	9° 18'	0.16		0.08		0.42	
32	9° 25'	0.0	0.22		6.25		

臍帯血清中濃度は本剤投与 50 分後に $36.0 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、以後漸減傾向を示して、9 時間 25 分後に $0.22 \mu\text{g/ml}$ を示した。

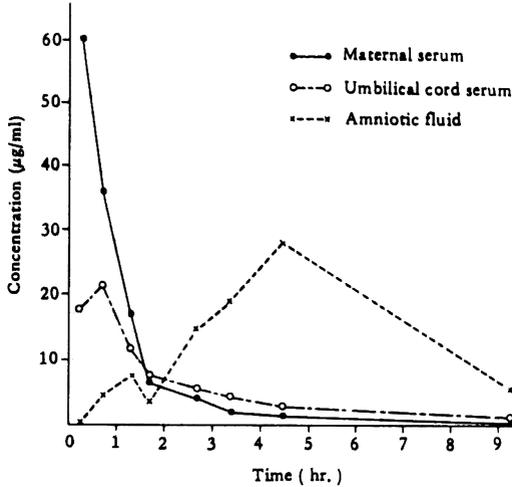
羊水中濃度は測定できた症例数が少なく、また、バラツキも大きい、3 時間 45 分後に $45.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間 31 分後には $50.0 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示した。

母体に 6315-S 1g を one-shot 静注した際の新生児

血中残存濃度 5 例の成績を Table 4 に示した。臍帯血清中濃度は $4.6 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ で、分娩 3 時間後の新生児血中残存濃度は $1.05 \sim 2.80 \mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、12 時間後には $0.20 \sim 0.53 \mu\text{g/ml}$ となり、24 時間後には全例測定限界値以下であった。

母体に 6315-S 1g を one-shot 静注した際の母乳中移行濃度 5 例の成績を Table 5 に示した。本剤投与 1

Fig. 9 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration of 6315-S 1g



時間後に平均 0.25 µg/ml の値を示し、3 時間後に平均 0.43 µg/ml に達し、6 時間後には平均 0.27 µg/ml の値を示した。

3. 臨床成績

産婦人科領域における感染症 5 例に 6315-S を投与した成績を Table 6 に示した。

効果の判定は以下の基準に従った。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治療に至った場合

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治療に至った場合

無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合

以上の判定基準による臨床効果は著効 2 例、有効 3 例でその有効率は 100% であった。

細菌学的には産褥子宮内膜炎より *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* を、尿路感染症より *E. coli*, *S. epidermidis* の計 4 株が検出されたが、本剤投与により全株消失した。

また、本剤投与によると思われる副作用は認められな

Table 4 Transference to neonal blood after intravenous administration of 6315-S 1g

Case No.	Time	Umbilical cord serum	Time after birth				
			3°	6°	9°	12°	24°
1	46'	6.7	1.05	0.60	0.30	0.20	0
2	48'	12.5	1.70	1.30	0.87	0.53	0
3	1° 30'	4.9	2.80	1.40	0.72	0.47	0
4	2° 54'	4.6	1.56	1.30	0.80	0.45	trace
5	3° 07'		1.30	0.78	0.47	0.30	0

Table 5 Transference to mother's milk after intravenous administration of 6315-S 1g

Case No.	Time	Concentration (µg/ml)					
		1°	2°	3°	4°	5°	6°
1		0.39	0.62	0.60	0.48	0.46	0.39
2		0.25	0.35	0.35	0.34	0.27	0.24
3		0.18	0.39	0.50	0.50	0.37	0.34
4		0.23	0.39	0.37	0.32	0.27	0.17
5		0.20	0.32	0.34	0.33	0.23	0.19
Mean		0.25	0.42	0.43	0.39	0.32	0.27

Table 6 Clinical effect of 6315-S

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Administration				Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Route	Duration (days)	Total dose (g)			
1	33	Puerperal endometritis	1 <i>E. faecalis</i>	CBZ (+) CMZ (-) CMX (-) CPZ (+)	0.5 x 2	I.V.	12	11.5	(+)	(-)	Bacterial effect : Eradicated CRP : 19.5 → 0.3mg/dl
			2 <i>S. epidermidis</i>	(+) (+++) (+++) (++)							
2	29	Rt adnexitis	/	/	0.5 x 2	I.V.	5	4.5	(+)	(-)	Tenderness : (+) → (-)
3	42	Infection of the Op. wound (Post Op. Myoina Ut.)	/	/	0.5 x 2	I.V.	7	7.0	(+)	(-)	WBC : 10,500 → 4,000 CRP : 4.5 → 0.3 ↓ mg/dl
4	34	Acute cystitis (Post Op. Adenomyosis)	<i>E. coli</i>	CBZ (+++) CMZ (+++) CMX (+++) CPZ (+++)	0.5 x 2	D.I.	5	5.0	(++)	(-)	Colony count : 10 ⁸ ↑ → 0
5	45	Acute cystitis (Post Op. Myoina Ut.)	<i>S. epidermidis</i>	/	1.0 x 2	D.I.	3	5.0	(++)	(-)	Colony count : 10 ⁸ ↓ → 0

Table 7 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

Case No.	B or A	Hematology									Liver function				Renal function		
		RBC x10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	WBC fraction (%)					Plate. x10 ⁴ /mm ³	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	T-Bil. mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl
						Eosino.	Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono.							
1	B	368	10.2	31.9	6800	0	0	86	5	9	35.3	62	34	91	0.8	13	0.7
	A	352	9.7	30.9	4600	0	0	66	27	6	39.2	19	17	71	0.4	11	0.7
2	B	434	-	38.5	7900	2	0	72	26	0	32.0	12	8	61	0.6	12	0.8
	A	440	13.0	39.4	7000	3	0	54	43	0	-	11	6	57	0.5	12	0.7
3	B	233	7.2	23.0	10500	3	0	77	16	4	52.1	7	8	42	0.3	9	0.6
	A	323	9.8	31.4	4000	10	2	41	44	3	35.3	15	17	40	0.2	7	0.8
4	B	425	9.9	32.0	6600	1	2	69	28	0	37.6	11	11	64	0.4	13	0.7
	A	432	10.2	33.3	5100	7	1	60	31	1	-	12	12	60	0.3	9	0.8
5	B	444	11.5	36.2	5800	1	1	66	32	0	28.0	-	-	-	-	-	-
	A	501	12.9	40.5	6600	2	0	59	39	0	29.4	13	14	58	0.4	9	0.5

かった。また本剤投与前後の臨床検査値を Table 7 に示したが、本剤投与によると思われる異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 按

6315-S は塩野義製薬株式会社研究所で開発されたオキサセフェム系抗生物質で、既存の LMOX と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し、またセファマイシン様構造をも有し、ほとんどの型の β-ラクタマーゼに極めて安定である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌力を示すといわれている¹⁾。

当教室保存の臨床分離株に対する MIC (10⁶cells/ml

接種時) の peak 値は、グラム陽性菌の *S. aureus* に対しては、0.39 μg/ml で第一世代セフェム剤の CEZ と同程度であるが、*E. faecalis* に対しては 100 μg/ml と耐性を示した。グラム陰性菌に対しては、*P. aeruginosa* が 100 μg/ml 以上の高度耐性を示す他はいずれの菌種においても高い感受性を示し、LMOX とほぼ同程度で、第一、第二世代セフェム剤より優れていた。今回 LMOX の *P. aeruginosa* に対する MIC を測定していないが、以前の LMOX のデータでは MIC の peak 値 (10⁶cells/ml 接種時) は 25 μg/ml であり³⁾、本剤は LMOX の *P. aeruginosa* に対する感受性は無くなったものの、*E. faecalis* を除いたグラム陽性菌に感受性が拡大しており、より広域なスペクトラムを有する薬剤となった。

母体に 6315-S 1g を one-shot 静注した際の臍帯血、羊水、新生児血および母乳への移行性の検討結果では、臍帯血への移行は良く、臍帯血清中濃度の peak 値は 50 分後に $36.0 \mu\text{g/ml}$ となり、母体血清中濃度の peak 値の約 42% であった。また、羊水中濃度の peak 値は、4 時間 31 分後に $50.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、母体血清中濃度の peak 値の約 58% と高く、胎児感染、羊水感染の予防や治療に有用であると思われる。一方新生児血中残存濃度は、分娩 3 時間後に $1.05 \sim 2.80 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、以後漸減した。また母乳中への移行は、3 時間後に平均 $0.43 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、量的には新生児への影響はないものと思われる。

臨床成績では 5 例に本剤を投与し、100% の有効率であり、検出された 4 菌種すべてが消失した。なお、本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。なお、本剤によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

以上少数例ではあるが、産婦人科領域における 6315-S の基礎的・臨床的検討の知見を報告したが、産婦人科領域の感染症においてもグラム陰性桿菌や嫌気性

菌の分離頻度が高くなっており⁴⁾、好気性、嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に抗菌力を有する薬剤が望まれる。本剤の広範囲な抗菌スペクトラムからすれば、本剤の産婦人科領域での有用性は高いものと思われる。

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. *J. Antibiotics* 38 (4) : 466~474, 1985
- 2) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 (1) : 76~79, 1981
- 3) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏 : 産婦人科領域における 6059-S の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-7) : 924~934, 1980
- 4) 高瀬善次郎 : 各科領域の抗生物質療法の将来, 3. 産婦人科。 *日本臨床* 42 (3) : 587~597, 1984

6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, MICHIIHISA FUJIWARA, TOSHIHIRO MIYOSHI
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOHMOTO and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

We conducted basic and clinical studies on 6315-S (flomoxef), a new oxacephem, in the field of obstetrics and gynecology, and obtained the following results :

1) MIC's (10^8 cells/ml) for *S. aureus* and *E. faecalis* were 0.39, and $100 \mu\text{g/ml}$, while MIC's for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens* were 0.05~0.10, 0.05, 0.39, 1.56, 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, respectively. All MIC's for *P. aeruginosa* were $>100 \mu\text{g/ml}$.

2) When pregnant women were injected i. v. with 1.0 g, maximum level in mothers and in umbilical serum was $86 \mu\text{g/ml}$ 6 min, and $36 \mu\text{g/ml}$ 50 min, and in amniotic fluid $50 \mu\text{g/ml}$ 4 h 31 min after injection. At 3 h after injection, the level of in neonatal blood reached $2.8\sim 1.05 \mu\text{g/ml}$ 3 h and in maternal milk $0.43 \mu\text{g/ml}$ (mean value).

3) In the clinical study, 6315-S was administered i. v. 0.5~1.0 g by single-dose i. v. injection or i. v. drip injection twice daily for 3~12 days to 5 patients (puerperal endometritis, 1 ; adnexitis, 1 ; operative wound infection, 1 ; and acute cystitis, 2). Clinical efficacy was excellent in 2 patients and good in 3. No side-effects or abnormal laboratory findings due to 6315-S were observed.