

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

平林光司・岡田悦子

国立福山病院産婦人科

新しい oxacephem 系抗生物質、6315-S (Flomoxef) について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

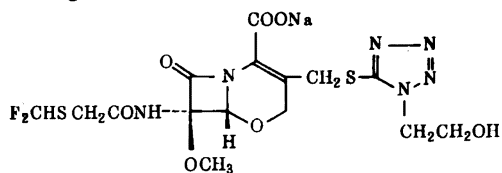
1) 6315-S 1 g および 2 g を点滴静注し、子宮および子宮付属器の組織内濃度を測定した。1 g 点滴静注後 1 時間で、血清  $8.3 \mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜  $4.0 \mu\text{g/g}$ 、子宮筋層  $4.0 \mu\text{g/g}$ 、子宮頸部  $4.0 \mu\text{g/g}$ 、卵巣  $6.0 \mu\text{g/g}$ 、卵管  $3.4 \mu\text{g/g}$  であった。また 2 g 点滴静注後  $77 \pm 28.9$  分で、血清  $12.7 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$ 、子宮内膜  $4.9 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ 、子宮筋層  $3.7 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ 、子宮頸部  $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ 、卵巣  $6.7 \pm 2.7 \mu\text{g/g}$ 、卵管  $4.8 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$  でいずれも良好な移行性が認められた。

2) 産婦人科領域の感染症患者 11 例に、本剤 1 回 1 g 1 日 2 回、5～8 日間点滴静注した。子宮溜膿腫 3 例、骨盤死腔炎 3 例、骨盤腹膜炎 2 例、膣断端炎、膿瘍各 1 例と産褥熱 1 例の計 11 例の臨床効果は、著効 1 例、有効 8 例、無効 2 例であり、有効率は 81.8% であった。

副作用は特記すべきものはなく、臨床検査値については、1 例に S-GOT、S-GPT の軽度上昇が認められた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、既に市販されている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し、Fig. 1 に示すような構造式を有している。本剤の抗菌スペクトルはグラム陰性菌と嫌気性菌には LMOX と同様の強い抗菌力を示すが、多くの第三世代抗生物質の弱点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力を改良した幅広い抗菌力を示す。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



臨床試験は、産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和 60 年 7 月から 61 年 3 月までの間に国立福山病院産婦人科に入院した 11 例の産婦人科感染症に使用した。症例は Table 1 に示す通り、子宮溜膿腫 3 例、骨盤死腔炎 3 例、骨盤腹膜炎 2 例、膣断端炎、膣断端、膿瘍各 1 例、産褥熱 1 例の合計 11 例である。投与方法は、1 回 1 g 1 日 2 回、5～8 日間の点滴静注とした。

効果判定は、起炎菌の消長、自他覚所見の推移、検査所見の変化から総合的に判定し、主要自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し治癒に至った場合を著効とし、主要自他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効とし、3 日経過しても改善しない場合は無効とした。また、手術や切開などの外科的療法を併用して著効であったものは、著効とはせず有効とした。

## II. 成績

## 1. 骨盤内臓器移行

子宮、子宮付属器、卵巣および卵管などの骨盤内臓器各部位への組織移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術を行なう症例 11 例に術前 6315-S を 1 g または 2 g を点滴静注し、一定時間後臓器を摘出し、同時に肘静脈より採血して血清中濃度を比較した。検体は採取後生理食塩液で洗浄し、血液を完全に取り除き、凍結保存した。

組織内濃度は Table 2 に示す通りであるが、卵巣が

今回、この 6315-S について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績を以下に報告する。

## I. 材料と方法

体液内濃度測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする band culture 法により測定し、標準曲線には血液検体ではモニター I を用い、組織では 1/10M phosphate buffer (pH 7) を用いた。

Table 1 Clinical summary treated with 6315-S

| No. | Age | Diagnosis                                     | Underlying disease  | Organism<br>Before<br>After  | Antibiotics<br>before 6315-S<br>treatment  | Treatment                   |                    |                      | Clinical<br>effect | Bacterio-<br>logical<br>effect | Adverse<br>effect |
|-----|-----|---|---|--|--|-----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|
|     |     |   |   |  |  | Daily<br>dose<br>(g x time) | Duration<br>(days) | Total<br>dose<br>(g) |                    |                                |                   |
| 1   | 59  | Pelvic<br>peritonitis                         | Metroprosis   | None   | CTX 2g x 5days<br>(poor)   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Unknown                        | None              |
| 2   | 42  | Pelvic<br>peritonitis                         | Myoma uteri   | <i>E. coli</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>B. fragilis</i><br>N.D                    | None   | 1 x 2                       | 8                  | 16                   | Poor               | Unknown                        | None              |
| 3   | 75  | Infection of<br>retroperitoneal<br>dead space | Cancer of the<br>uterine body                             | <i>E. faecalis</i><br><i>C. freundii</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>C. freundii</i> | None   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Unchanged                      | None              |
| 4   | 36  | Infection of<br>retroperitoneal<br>dead space | Uterocervical<br>cancer<br>(Ib stage)                     | <i>E. coli</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>S. epidermidis</i><br>(-)                 | None   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Eradicated                     | None              |
| 5   | 46  | Infection of<br>retroperitoneal<br>dead space | Uterocervical<br>cancer                                   | <i>E. faecalis</i><br><i>S. epidermidis</i><br>(-)                                   | CZX 2g x 3days<br>(poor)   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Eradicated                     | None              |
| 6   | 76  | Pyometra                                      | Uterocervical<br>cancer (IIIb<br>stage), Heart<br>failure | C.N.S<br><i>E. faecalis</i>  | None   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Replaced                       | None              |
| 7   | 59  | Pyometra                                      | Uterocervical<br>cancer                                   | <i>P. anaerobius</i><br>(-)  | None   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Poor               | Eradicated                     | None              |
| 8   | 70  | Pyometra                                      | Uterocervical<br>cancer, R.A.                             | <i>E. coli</i><br><i>C. freundii</i><br><i>B. thetaiotaomicron</i><br>(-)            | None   | 1 x 2                       | 6                  | 12                   | Good               | Eradicated                     | None              |
| 9   | 25  | Puerperal fever                               | Phlegmasia<br>albadolens                                  | N.D  | CEZ 4g x 6days<br>(poor)   | 1 x 2                       | 8                  | 16                   | Excellent          | Unknown                        | None              |
| 10  | 41  | Abscess of vagi-<br>nal stump                 | Megalo myoma<br>uteri                                     | (-)<br>(-)   | CPZ 2g x 5days<br>CZX 2g x 3days<br>TIPC 4g x 3days<br>TOB 120mg x 3days<br>(poor) | 1 x 2                       | 8                  | 16                   | Good               | Unknown                        | None              |
| 11  | 34  | Inflammation<br>of vaginal stump              | Myoma uteri   | <i>S. epidermidis</i><br>(-)   | None   | 1 x 2                       | 5                  | 10                   | Good               | Eradicated                     | GOTT<br>GPTT      |

Table 2 Concentrations of 6315-S in genital organ tissues after a bolus intravenous administration

| Case No. | Age | Dose       | Time  | Serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                | Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) |             |        |       |         |
|----------|-----|------------|-------|----------------------------|----------------|--|-------------|--------|-------|---------|
|          |     |            |       | Ante-cubital vein          | Uterine artery | Uterus                                   |             |        | Ovary | Oviduct |
|          |     |            |       |                            |                | Endo-metrium                             | Myo-metrium | Cervix |       |         |
| 1. T.M.  | 41  | 1 g I.V.D. | 56'   | 8.8                        | 8.9            | 3.1                                      | 4.4         | 3.9    | 6.6   | 4.1     |
| 2. R.F.  | 61  | 1 g I.V.D. | 1°13' | 7.8                        | 8.1            | 4.9                                      | 3.6         | 4.1    | 5.3   | 2.6     |
| 3. T.M.  | 33  | 1 g I.V.D. | 4°23' | 0.4                        | 0.3            | 0  | 0           | 0      | 0     | 0       |
| 4. H.F.  | 43  | 1 g I.V.D. | 4°55' | 0.4                        | 0.3            | 0  | 0           | 0      | 0     | 0       |
| 5. K.M.  | 38  | 2 g I.V.D. | 35'   | 15.2                       | 14.6           | 4.8                                      | 4.1         | 4.2    | 7.4   | 5.7     |
| 6. H.N.  |     | 2 g I.V.D. | 1°23' | 4.2                        | 4.2            | 3.3                                      | 1.5         | 2.6    | 2.6   | 1.9     |
| 7. T.S.  | 37  | 2 g I.V.D. | 1°30' | 14.7                       | 14.5           | 5.9                                      | 5.2         | 5.0    | 8.3   | 6.1     |
| 8. F.H.  | 38  | 2 g I.V.D. | 1°40' | 16.6                       | 15.6           | 5.7                                      | 3.9         | 4.3    | 8.3   | 5.4     |
| 9. S.H.  | 42  | 2 g I.V.D. | 2°39' | 6.5                        | 5.2            | 2.1                                      | 1.3         | 0.8    | 3.5   | 1.4     |
| 10. N.K. | 58  | 2 g I.V.D. | 2°45' | 9.4                        | 9.4            | 2.3                                      | 4.7         | 4.9    | 5.4   | 4.6     |
| 11. M.N. | 52  | 2 g I.V.D. | 4°18' | 1.4                        | 0.8            | <0.03                                    | <0.03       | <0.03  | <0.03 | <0.03   |

最も高く、ついで卵管、子宮内膜、子宮頸部、子宮筋層の順であった。子宮動脈を結紮した時期が4時間を経過すると、各臓内濃度はほぼ0になり、血清中濃度とほぼ似た減衰を示した。血清比をみると30.4~52.2%で良好な移行を示した。

## 2. 疾患別臨床効果

Table 1に示す通り、骨盤腹膜炎2例のうち第1例目は、CTX 2gを5日使用して無効であったが本剤2g5日間使用し有効であった。他の1例は無効であった。骨盤死腔炎3例は全例有効で、*E. coli*、*Staphylococcus epidermidis*、*Enterococcus faecalis*が消失し、*Citrobacter freundii* + *E. faecalis*の1例は不変であった。子宮溜膿腫3例のうち2例有効、1例無効であった。産褥熱の1例は、40°Cの発熱、左足に浮腫を認め来院したtypicalな産褥白股腫で、3日後に解熱し、症状も著しく改善したので著効とした。膣断端炎および膣断端膿瘍の1例は有効であった。

以上の成績より、著効1例、有効8例、無効2例で、有効率81.8%であった。

## 3. 細菌学的効果

治療前に検出された菌は16株であり、その細菌の消長をみると、*S. epidermidis*は3株中3株消失、*E. coli*は3株中2株消失、*E. faecalis*は4株中2株消失、*C. freundii*は2株中1株消失、*Bacteroides*属は2株中1株消失、*Peptostreptococcus*属1株消失、Coagulase Negative *Staphylococcus* (CNS)は1株消失であり、16株中11株が消失し、消失率は68.7%であった。また単独菌感染は3例、複数菌感染は5例であった。

## 4. 副作用・臨床検査値異常

副作用は全例に認められなかったが、1例にS-GOT (24→85→25)、S-GPT (18→74→28)の上昇がみられたが、2週後には正常に復しており、本剤との関係は可能性大と考えられた。その他には臨床検査値の異常は認めなかった(Table 3)。

Table 3 Laboratory findings of the cases treated with 6315-S

| Case No.                      |   | No.1  | No.2  | No.3  | No.4  | No.5  | No.6   | No.7   | No.8   | No.9   | No.10  | No.11 |
|-------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| RBC<br>( $\times 10^4$ )      | B | 425   | 370   | 446   | 378   | 350   | 333    | 448    | 467    | 433    | 361    | 344   |
|                               | A | 468   | 372   | 367   | 397   | 389   | 322    | 421    | 403    | 500    | 391    | 363   |
| Hb<br>(g/dl)                  | B | 10.5  | 11.1  | 13.0  | 11.7  | 10.2  | 10.4   | 13.6   | 12.2   | 9.6    | 10.0   | 10.1  |
|                               | A | 11.9  | 11.4  | 11.0  | 12.1  | 11.6  | 9.8    | 12.8   | 10.8   | 11.3   | 10.9   | 10.8  |
| WBC                           | B | 9,700 | 9,900 | 8,100 | 8,100 | 9,600 | 10,500 | 10,700 | 11,600 | 10,400 | 10,700 | 9,100 |
|                               | A | 6,600 | 9,200 | 6,200 | 4,700 | 7,900 | 9,500  | 6,900  | 6,000  | 6,500  | 7,900  | 5,600 |
| Eosin<br>(%)                  | B | 3     | 3     | 2     | 0     | 2     | 5      | 1      | 1      | 1      | 5      | 1     |
|                               | A | 0     | 1     | 1     | 1     | 1     | 2      | 4      | 3      | 0      | 9      | 2     |
| Platelet<br>( $\times 10^4$ ) | B | 21.9  | 38.2  | 18.2  | 22.6  | 28.3  | 33.1   | 32.9   | 38.1   | 60.8   | 30.2   | 23.8  |
|                               | A | 31.3  | 55.1  | 27.4  | 30.9  | 31.8  | 38.7   | 42.4   | 23.1   | 55.3   | 49.7   | 36.5  |
| GOT<br>(KU)                   | B | 20    | 21    | 19    | 26    | 19    | 17     | 18     | 10     | 14     | 42     | 24    |
|                               | A | 49    | 13    | 21    | 32    | 27    | 11     | 13     | 7      | 34     | 25     | 85    |
| GPT<br>(KU)                   | B | 11    | 16    | 13    | 19    | 14    | 4      | 10     | 4      | 5      | 31     | 18    |
|                               | A | 22    | 7     | 17    | 37    | 22    | 11     | 8      | 3      | 26     | 25     | 74    |
| Al-p<br>(KU)                  | B | 20.2  | 5.6   | 6.3   | 4.5   | 4.2   | 4.1    | —      | 5.3    | 9.0    | 6.4    | 4.7   |
|                               | A | —     | 3.7   | 4.2   | 5.3   | 5.2   | 4.1    | 4.3    | 5.3    | 9.2    | 7.8    | 6.6   |
| BUN<br>(mg/dl)                | B | 11    | 8     | 19    | 8     | 10    | 8      | 13     | 12     | 10     | 5      | 13    |
|                               | A | 21    | 7     | 13    | 8     | 5     | 6      | 33     | 16     | 19     | 7      | 6     |
| Cr<br>(mg/dl)                 | B | 0.8   | 0.8   | 1.0   | 0.7   | 0.6   | 0.7    | 0.9    | 0.8    | 0.8    | 1.0    | 1.0   |
|                               | A | 0.9   | 0.8   | 0.7   | 0.8   | 0.6   | 0.7    | 1.9    | 0.8    | 0.9    | 0.8    | 0.6   |

B : Before A : After

### Ⅲ. 考 案

抗生物質の組織移行は極めて重要で、感染巣部位での組織内濃度が、投与量投与方法との関連で明らかになれば、感染症の治療に大いに役立つものと思われる。

そこで今回我々は、骨盤臓器内の各組織移行を検討し、6315-Sを1gと2g点滴静注した場合の女性性器組織内濃度を測定した。

1g点滴終了後約1時間では、血清中濃度は $8.3\mu\text{g/ml}$ に対し、子宮および卵巣、卵管で $2.6\sim 6.6\mu\text{g/g}$ であり、対血清比は31.3~79.5%の高い移行を示した。この数値はいずれも主な感染症起炎菌のMICを上廻っており、本剤の1回量は1gで充分効果が期待してよいものと考えられる。一方、点滴静注後4時間30分以後になると、組織内濃度は測定限界値以下であり、本剤が血中濃度半減期が約50分と早いことと考えると、投与回数は1日2回以上が必要と考えられる。また、本剤の体内動態は第二世代のCTM<sup>1)</sup>と極めて類似しており、抗菌スペクトルでは、グラム陽性、陰性のみならず、嫌気性菌にも巾広く抗菌力<sup>2)</sup>を有し、抗菌力の増強および耐性菌にも有効<sup>3)</sup>と報告されている点より、産婦人科感染症、周産期感染症、尿路感染症などに対する適応価値があるものと考えられる。

臨床成績では、産婦人科感染症に対し、全例1回1g、1日2回の点滴静注を行なったが、有効率は81.8%であった。とくに産婦人科的特徴のある骨盤内感染症には良い成績であった。

副作用は1例も認めず、臨床検査値では、1例にS-GOT、S-GPTの上昇を認めた。

以上の成績から、6315-Sは1日2g(朝夕2分割)点滴静注で産婦人科領域感染症に治療効果が期待できる抗生物質であると考えられた。

### 文 献

- 1) 清水喜八郎, 熊田徹平, 奥住捷子: Cefotiam に関する基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-3): 255~262, 1979
- 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) 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム6315-S. 1986(倉敷)

## 6315-S (FLOMOXEF) IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

KOJI HIRABAYASHI and ETSUKO OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

We conducted basic and clinical studies on the new oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef).

1) One gram or 2 g of 6315-S were administered by i. v. drip infusion and concentrations in the uterus and accessory organs were measured. Tissue concentrations 1 hr after administration of 1 g were : serum  $8.3 \mu\text{g/ml}$ , endometrium  $4.0 \mu\text{g/g}$ , myometrium  $4.0 \mu\text{g/g}$ , uterine cervix  $4.0 \mu\text{g/g}$ , ovary  $6.0 \mu\text{g/g}$ , and ovarian duct  $3.4 \mu\text{g/g}$ . Concentrations at  $77 \pm 28.9$  min. after administration of 2 g were : serum  $12.7 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$ , endometrium  $4.9 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ , myometrium  $3.7 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ , uterine cervix  $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ , ovary  $6.7 \pm 2.7 \mu\text{g/g}$  and ovarian duct  $4.8 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$ . Tissue transfer of 6315-S therefore proved satisfactory.

2) 6315-S was administered to 11 patients with gynecological and obstetric infections by i. v. drip infusion at a dose of 1 g, twice daily for 5~8 days. Diagnoses were pyometra in 3 patients, pelvic dead space inflammation in 3, pelvic peritonitis in 2, and vaginal cuff inflammation, vaginal abscess and puerperal fever in 1 patient each. Treatment was markedly effective in 1 patient, effective in 8 patients, and ineffective in 2, the efficacy rate being 81.8 %.

No remarkable side effects were found. Regarding laboratory values, slight elevation of S-GOT and S-GPT was found in one case.