

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の組織移行性と 臨床効果の検討

原 鉄晃・内藤博之・正岡 亨・岩崎恭子
松尾光将・占部 武・藤原 篤
広島大学医学部産婦人科学教室

新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の婦人科領域における骨盤内臓器への組織移行性と臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 組織移行性: 6315-S 2 g 急速静注後、肘静脈血、子宮動脈血、および女性生殖器組織の薬物濃度を測定した。肘静脈血の $T_{1/2}$ (β 相) は 0.94 時間、AUC は $159.3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ であり、子宮動脈血の $T_{1/2}$ (β 相) は 0.77 時間、AUC は $180.7 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ であった。各組織の C_{max} は子宮体部筋層 $43.9 \mu\text{g/g}$ 、頸管 $40.5 \mu\text{g/g}$ 、膣部 $55.5 \mu\text{g/g}$ 、卵巣 $97.9 \mu\text{g/g}$ 、卵管 $28.4 \mu\text{g/g}$ であり、組織移行率はそれぞれ、54.9%、54.1%、51.8%、83.4%、69.8% であった。

2) 臨床効果: 婦人科感染症 21 例 (子宮内感染症 8 例、骨盤内感染症 6 例、付属器炎 4 例、外生殖器感染症 3 例) に、6315-S 1 回 1 g、1 日 2 回点滴静注を行ない、著効 4 例 (19.1%)、有効 15 例 (71.4%)、無効 2 例 (9.5%) で、有効率は 90.5% であった。検出菌 19 菌株に対する細菌学的効果は、陰性化 13 菌株 (68.4%)、減少 1 菌株 (5.3%)、不変 1 菌株 (5.3%)、菌交代 2 菌株 (10.5%)、不明 2 菌株 (10.5%) で消失率は 88.2% であった。

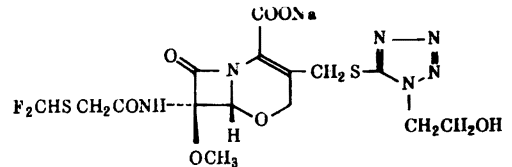
臨床検査値および副作用については、本剤によるとと思われる異常は全く認められなかった。

最近のセフェム系抗生物質の開発にはめざましいものがあり、グラム陰性菌に対する強い抗菌力は、感染症治療に多くの恩恵をもたらしてきた。しかし、生物エコロジーの一断面である感染症においては、グラム陽性菌に対する抗菌力が不十分な第三世代セフェム系抗生物質の普及に伴い、再び *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌が高率に検出されつつあり、新たな問題を提起しているのが現状である。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は、こうした宿主・菌種関係に対応するため、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る。本剤は Fig. 1 に示すように、LMOX と同一の 1-オキサセフェム骨格を有しており、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に対しても強い抗菌力を有し、アルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) のない新しい抗生物質とされている。

今回、6315-S を使用し、2 g 急速静注時の女性生殖器官組織への移行性を検討するとともに、1 g・1 時間点滴静注時の婦人科感染症に対する臨床効果についても検討する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



I. 材料と方法

1. 組織移行性の検討

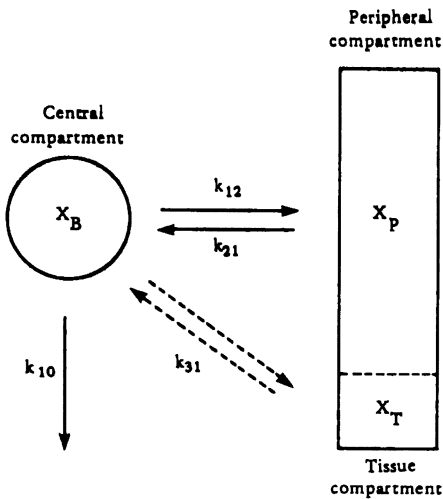
1) 対象

1985 年 12 月から 1986 年 3 月までの期間に、広島大学医学部附属病院で手術を行なった、32 才から 77 才の患者 10 例を対象とした。疾患の内訳は、子宮筋腫 2 例、子宮頸部腫瘍 7 例、子宮体部腫瘍 1 例であり、手術前に抗生物質の投与を受けておらず、術前検査で肝機能、腎機能に異常を認めない症例とした。

2) 薬物投与方法

投与前に 6315-S の皮内反応テストを実施し、本剤に対する過敏反応がないことを確認した後、手術前に 6315-S 2 g を生理食塩水 20 ml に溶解し、約 3 分で肘静脈より投与を行なった。

Fig. 2 Two-compartment model with an attached sub-compartment by a first-order process for tissue distribution



Glossary of Symbols

(C_B, C_T)	Drug concentration in the central compartment
C_B	Drug concentration in the central compartment
C_T	Drug concentration in the tissue compartment
D_0	Dose
k_{12}	Transfer rate constant from the central to peripheral compartment
k_{21}	Transfer rate constant from the peripheral to central compartment
k_{10}	Elimination rate constant from the central compartment
k_{13}	Transfer rate constant from the central to a particular tissue compartment
k_{31}	Transfer rate constant from the particular to central compartment
t	Time after drug administration
V_B	Distribution volume of the central compartment
V_T	Distribution volume of the tissue compartment
X_B	Drug amount in the central compartment
X_P	Drug amount in the peripheral compartment
X_T	Drug amount in the tissue compartment
α	Hybrid type rate constant
β	Hybrid type rate constant

3) 検体採取法

血液および組織採取までの時間は、薬物投与後、両側子宮動脈を結紮するまでの時間とした。肘静脈血と子宮動脈血は 5 ml 採取し、直ちに遠沈(3,000rpm, 10分間)を行なった後、血清 2 ml を濃度測定時まで -20°C で凍結保存した。次に子宮摘出後、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部ならび卵管と卵巣を症例に応じて 1~3 g 採取した。検体は、直ちに滅菌生理食塩水で軽く洗浄した後ガーゼで拭い、濃度測定時まで -20°C で凍結保存した。

4) 薬剤濃度測定方法

6315-S の血中濃度は、*Escherichia coli* 7437 を検定菌とし、トリプトソイ寒天培地(栄研 pH 7.3)を測定培地とする帯培養法(バンドカルチャー)により測定した。標準液は、ヒト凍結血清(大日本製薬)を用いて調製した。

組織濃度は、検体を解凍後 1/10M phosphate buffer (pH 7.0) を加えホモジネートした後、4800G 5分、 5°C にて遠心分離を行ない、抽出液を血清と同じ方法を用いて測定した。なお、組織濃度測定に際しては標準液として 1/10M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

5) 薬物速度論的解析方法

薬物速度論的解析は、YAMAMOTO らの方法¹⁾を用い、Fig. 2 に示すモデルに従って行なった。血中濃度推移は通常の Two-compartment open model と同じく式 (1) で示される。

$$C_B = \frac{(k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha) V_B} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{12} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta) V_B} e^{-\beta t} \dots\dots(1)$$

組織濃度推移は、式 (1) で求めたパラメーターを定数として、微分方程式 (2) に式 (1) を代入し式 (3) の関係を得た。

$$\frac{dX_T}{dt} = K_{13} X_B - K_{31} X_T \dots\dots(2)$$

$$C_T = \frac{k_{13} (k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha) (k_{31} - \alpha) V_T} e^{-\alpha t} + \frac{k_{13} (k_{21} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta) (k_{31} - \beta) V_T} e^{-\beta t} + \frac{k_{13} (k_{21} - k_{31}) D_0}{(\alpha - k_{31}) (\beta - k_{31}) V_T} e^{-k_{31} t} \dots\dots(3)$$

解析は、Nonlin プログラム²⁾を用い、濃度に対する重みづけ (weight) を 1 とした最小 2 乗法を用いて各パラメーターの最適値を求めた。

2. 臨床効果の検討

1) 対象

昭和 60 年 6 月から昭和 61 年 2 月までの 9 ヶ月間に、広島大学医学部産婦人科および関連病院に入院した 16 才以上の患者のうち、産婦人科性器感染症と診断した 21 例を対象とした。21 例の内訳は、子宮内感染症 8 例、骨盤内感染症 6 例、付属器炎 4 例、外性器感染症 3 例であった。

2) 投与方法および投与用量

6315-S 1 g (力価) を生理食塩水 200 ml に溶解し、

Table 1 Tissue concentration of 6315-S following 2g intravenous bolus injection

No.	Age	Time (hr)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			Ovary ($\mu\text{g/g}$)	Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Underlying disease
			Cubital vein	Uterine artery	Myometrium	Cervix	Portio			
1	77	0.17	162	165	—	—	—	—	—	Cancer of the uterine cervix
2	32	0.58	57.4	54.1	38.4	35.6	46.6	—	34.2	Cancer of the uterine cervix
3	44	0.92	55.8	58.9	44.8	44.2	30.9	—	24.0	Cancer of the uterine cervix
4	41	1.00	39.7	—	—	—	—	51.9	—	Myoma uteri
5	60	1.75	28.4	27.9	20.0	19.6	19.4	24.2	21.8	Cancer of the uterine endometrium
6	45	2.00	14.1	15.0	13.4	17.7	10.8	19.8	33.0	Cancer of the uterine cervix
7	40	2.03	5.7	5.8	4.4	4.4	4.6	5.3	4.9	Cancer of the uterine cervix
8	52	2.58	27.3	—	27.3	25.8	31.0	29.8	36.8	Cancer of the uterine cervix
9	45	6.13	0	5.4	2.4	2.6	2.8	2.4	2.7	Cancer of the uterine cervix
10	45	6.28	1.04	—	0	0	0	—	—	Myoma uteri

1日2回、60分かけて点滴静注を行なった。投与期間は3日以上とし、投与期間中は他の抗生剤や解熱剤の使用は行なわなかった。

3) 臨床的検討項目

本剤投与前後において自覚症状、熱型などの経過を観察するとともに、血液一般検査としては赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリック値、白血球数、血小板数を、肝機能検査としては、GOT、GPT、Al-Pを、腎機能検査としてはBUN、Crの測定を行ない、血沈やCRPについても適宜検査を行なった。また、アレルギー症状、消化器症状、神経症状などの副作用の有無も慎重に観察を行なった。

4) 細菌学的検査

本剤の投与前、投与中、ならびに投与後に、子宮内感染症では子宮内容物を、骨盤内感染症、付属器炎、外生殖器感染症では分泌物や穿刺液を検査材料とし、東京総合臨床検査センター研究部において菌の同定、MICの測定(日本化学療法学会法)を行なった。

5) 効果判定

臨床的効果の判定は、臨床症状の改善など主要自覚症状の経過から、次の判定基準に従って判定した。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、

治癒に至ったもの

有効：主要自覚症状が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒したもの

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善しない場合

ただし、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは、著効とせず有効とみなした。

II. 成績

1. 組織移行性に関する検討成績

1) 薬物濃度の推移

薬物濃度測定を行なった10例の年齢、検体採取時間、血液および組織の薬物濃度、疾患名はTable 1に示す通りであった。

(1) 血中濃度

前述の式(1)より得られた、肘静脈血と子宮動脈血の薬物濃度推移を示すパラメーターは、Table 2に示す通りであった。

半減期 $T_{1/2}$ (β 相)は、肘静脈血で0.94時間、子宮動脈血では0.77時間と肘静脈血がやや長く、AUC(Area Under Curve)は、肘静脈血 $159.3\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ 、子宮動脈血 $180.7\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ と肘静脈血がやや小さい

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in sera following 2 g intravenous bolus injection

	k_{12} (hr^{-1})	k_{21} (hr^{-1})	k_{10} (hr^{-1})	Vc (L)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$)
Cubital vein	3.06	2.36	2.13	5.9	6.81	0.74	0.94	159.3
Uterine artery	8.06	2.36	5.86	1.9	15.38	0.90	0.77	180.7

Fig. 3 Simulation curve of 6315-S in cubital vein following 2 g intravenous bolus injection

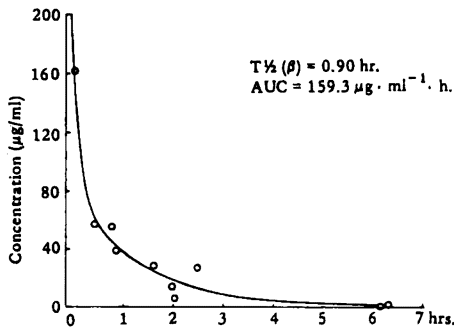


Fig. 4 Simulation curve of 6315-S in uterine artery following 2 g intravenous bolus injection

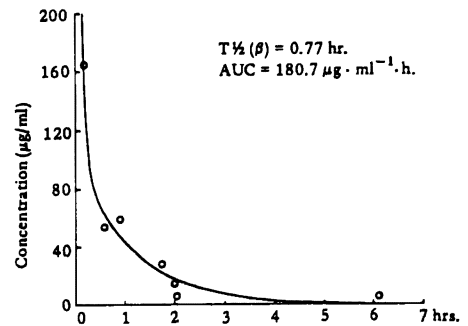


Table 3 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in female genital tissues following 2 g intravenous bolus injection

	k_{13}/V_T ($\text{hr}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$)	k_{31} (hr^{-1})	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{g}$)	$\text{AUC}_{\text{Tissue}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$)	$\text{AUC}_{\text{Tissue}}/\text{AUC}_{\text{Plasma}}$ (%)
Myometrium	0.18	1.91	0.42	43.9	87.5	54.9
Cervix	0.16	1.70	0.46	40.6	86.2	54.1
Portio	0.29	3.34	0.29	55.5	82.4	51.8
Ovary	0.57	4.01	0.26	97.9	132.8	83.4
Oviduct	0.07	0.59	1.09	28.4	111.3	69.9

値を示した。また、これらのパラメーターを用いた肘静脈血および子宮動脈血の simulation curve は Fig. 3, Fig. 4 に示す通りであった。

(2) 組織濃度

子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵巣、卵管の濃度推移は式 (3) で示され、得られたパラメーター、および各パラメーターより算出した最高濃度到達時間 (T_{max})、最高濃度 (C_{max})、AUC ならびに組織移行

率 ($\text{AUC}_{\text{tissue}}/\text{AUC}_{\text{plasma}}$) は Table 3 に示した。

また、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵巣、卵管の simulation curve は Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9 に示す通りであった。

子宮各部の濃度推移をみると、 C_{max} は子宮腔部が $55.5 \mu\text{g}/\text{g}$ と最も高く、以下子宮筋層 ($43.9 \mu\text{g}/\text{g}$)、子宮頸部 ($40.6 \mu\text{g}/\text{g}$) の順で、 T_{max} も子宮腔部が 0.29 時間と最も速く最高血中濃度に達し、以下子宮体

Fig. 5 Simulation curve of 6315-S in fundal myometrium following 2g intravenous bolus injection

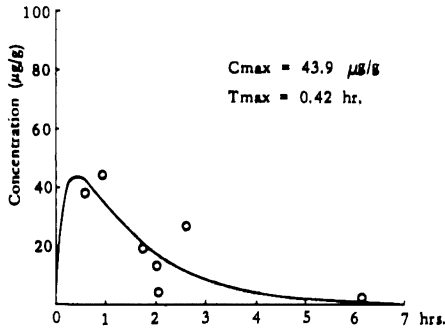


Fig. 8 Simulation curve of 6315-S in ovary following 2g intravenous bolus injection

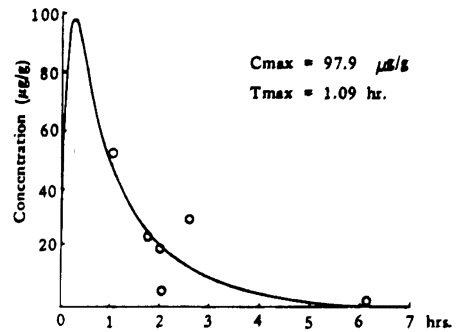


Fig. 6 Simulation curve of 6315-S in cervix following 2g intravenous bolus injection

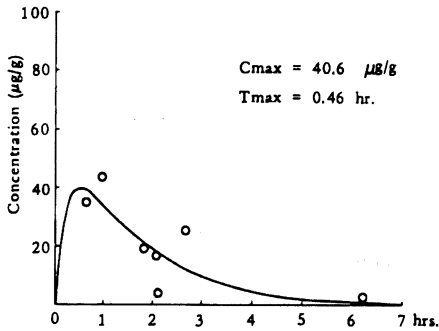


Fig. 9 Simulation curve of 6315-S in oviduct following 2g intravenous bolus injection

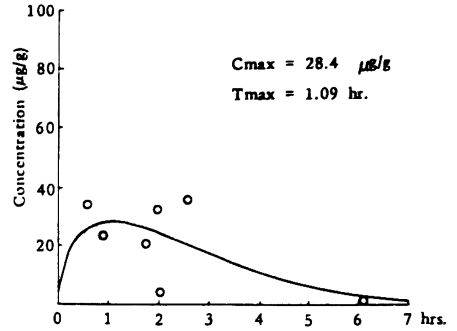
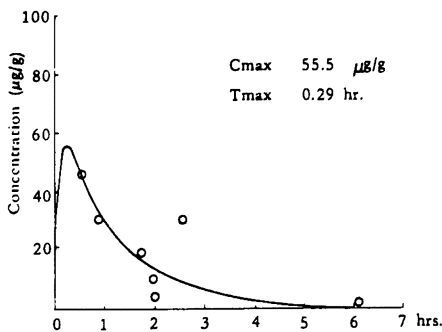


Fig. 7 Simulation curve of 6315-S in portio following 2g intravenous bolus injection



部筋層 (0.42 時間)、子宮頸部 (0.46 時間) の順に延長していた。薬物濃度は、各組織ともに C_{max} に達した後は以後ゆるやかに減少していた。卵巣の濃度推移は、 T_{max} では 0.26 時間と全組織中最も速く、 C_{max} では $97.9 \mu\text{g/g}$ と最も高値を示した。卵管の濃度推移は、 T_{max} では 1.09 時間と他の組織と比べ最も遅く peak に達し、 C_{max} でも $28.4 \mu\text{g/g}$ と最も低値を示していた。

子宮各部における AUC は膈部 ($82.4 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}$)、頸部 ($86.2 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}$)、体部筋層 ($87.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}$) とほぼ同様な値を示したが、卵巣、卵管では卵巣 $132.8 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}$ 、卵管 $111.3 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{h}$ と高値を示していた。

2. 臨床効果に関する検討

患者 21 例の年齢、感染症名、基礎疾患、投与量、投

Table 4 Clinical results after 1g I.V. drip infusion of 6315-S

No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration of 6315-S (g x times x days)	Organismus isolated *MIC (Before After)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	26	Intrauterine infection	C-Section	1 x 2 x 6	<u>P. aeruginosa >100</u> -	Excellent	Eradicated	-
2	28	Intrauterine infection	C-section	1 x 2 x 7	<u>S. marcescens 3.13</u> -	Excellent	Eradicated	-
3	24	Intrauterine infection	Uterine inversion	1 x 2 x 6	<u>S. intermedius 0.78</u> -	Excellent	Eradicated	-
4	42	Intrauterine infection	Cancer of the uterine cervix	1 x 2 x 5	- Unknown	Good	Not clear	-
5	70	Intrauterine infection	Cancer of the uterine endometrium	1 x 2 x 8	<u>Staphylococcus 0.1</u> -	Good	Eradicated	-
6	69	Intrauterine infection	Uterine sarcoma	1 x 2 x 4	<u>B. melaminogenicus 0.78</u> Unknown	Poor	Not clear	-
7	21	Intrauterine infection	PROM	1 x 2 x 6	<u>S. sanguis 1.56</u> <u>E. faecalis >100</u>	Poor	Replaced	-
8	29	Intrapelvic infection	-	1 x 2 x 9	<u>E. coli 0.2</u> <u>Anaerobic strepto 1.56</u> -	Excellent	Eradicated	-
9	26	Intrapelvic infection	Placenta accreta	1 x 2 x 5	<u>E. coli 0.1</u> <u>E. coli 0.1</u>	Good	Decreased	-
10	29	Intrapelvic infection	Cancer of the uterine cervix	1 x 2 x 8	- Unknown	Good	Not clear	-
11	70	Intrapelvic infection	Cancer of the uterine endometrium	1 x 2 x 7	<u>E. faecalis >100</u> <u>E. faecalis >100</u>	Good	Unchanged	-
12	53	Intrapelvic infection	Myoma uteri	1 x 2 x 5	<u>Peptostreptococcus 0.39</u> Unknown	Good	Not clear	-
13	56	External genital infection	-	1 x 2 x 5	<u>S. intermedius 0.78</u> -	Good	Eradicated	-
14	27	External genital infection	-	1 x 2 x 5	<u>E. coli 0.1</u> -	Good	Eradicated	-
15	32	External genital infection	-	1 x 2 x 4	- Unknown	Good	Not clear	-
16	63	Adnexitis	Post hysterectomy	1 x 2 x 4	<u>S. aureus 0.78</u> -	Good	Eradicated	-
17	29	Adnexitis	-	1 x 2 x 3	<u>T. glabrata</u> <u>T. glabrata</u>	Good	Not clear	-
18	21	Adnexitis	-	1 x 2 x 9	<u>Staphylococcus 1.56</u> <u>Enterococcus >100</u>	Good	Replaced	-
19	17	Adnexitis	Ovarial cyst	1 x 2 x 8	- -	Good	Not clear	-
20	41	Intrauterine infection	-	1 x 2 x 4	<u>Staphylococcus coag (-), 0.2</u> <u>P. magnus</u> <u>B. asaccharolyticus 0.2</u> -	Good	Eradicated	-
21	25	Intrapelvic infection	Uterine endometritis	1 x 2 x 3 1 x 1 x 2	<u>E. faecalis</u> -	Good	Eradicated	-

与日数，検出菌，MIC，臨床効果，細菌学的効果，副作用については Table 4 に一覧表で示した。

1) 臨床的効果

臨床的効果は Table 5 に示すように，全体では著効 4 例 (19.1%)，有効 15 例 (71.4%)，無効 2 例 (9.5%) で，著効と有効を合わせた有効率は 90.5% (19例/21例)

であった。

各疾患別の有効率を検討すると，子宮内感染症では 75% (6例/8例)，骨盤内感染症では 100% (6例/6例)，付属器炎では 100% (4例/4例)，外性器感染症では 100% (3例/3例) と極めて優れた効果が認められた。

著効と判定した 4 例は，産切後の子宮内感染症 2 例，

Table 5 Clinical effects after 1g I.V. drip infusion of 6315-S

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate
Intrauterine infection	8	3	3	2	75 %
Intrapelvic infection	6	1	5		100 %
Adnexitis	4		4		100 %
External genital infection	3		3		100 %
Total	21	4	15	2	90.5 %

子宮内反症後の子宮内感染症1例、骨盤内感染症の1例であるが、いずれも本剤投与後1～2日目より急速に解熱傾向を示し、臨床症状も改善が認められた。特に症例2は、帝王切開術後の子宮内膜炎でCEZ無効例であったが、本剤投与により下腹部痛や圧痛は著明に改善し発熱も3日目には平熱に復し、細菌学的検査においても、本剤投与前には *Serratia marcescens* (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$) が検出されたが、投与終了日には消失しており、菌交代現象も認められなかった。

なお、無効であった2例は、子宮肉腫に子宮内溜膿腫を合併した症例6と、妊娠40週で早期破水に子宮内感染症を合併した症例7であった。

症例6は、術前も白色帯下が増殖し、37.5°C程度の発熱が続き、*Bacteroides melaninogenicus* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) が検出されたので、6315-S 1回1g、1日2gの点滴静注を4日間行なったが、帯下、微熱ともに寛解せず、臨床効果としては無効と判定した。

症例7は早期破水の症例で、38°C以上の発熱を認め、ABPC 1000 mg/dayの経口投与が行なわれたが、羊水混濁をきたし胎児仮死のため帝王切開術を施行、手術直後より6315-S 2g/dayの投与を開始、投与後1日には一時解熱したが、翌日より再び38°C以上に発熱し、5日間投与でも寛解せず、臨床的效果としては無効と判断した。細菌学的には、投与前は *Streptococcus sanguis* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) が検出されていたが、投与中止日の細菌学的検査においては、*Enterococcus faecalis* (MIC > 100 $\mu\text{g/ml}$) が検出され、菌交代現象が認められた。

2) 細菌学的効果

21症例中、6315-S投与前に起炎菌が分離同定された症例は16例で、11菌種19菌株が検出された。その内訳は、Table 6に示すように *E. coli*, *Staphylococcus* が各3菌株で最も多く、*Streptococcus intermedius*,

E. faecalis, *Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp が2菌株、他はそれぞれ1菌株であった。好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別に検討すると、19菌株のうちグラム陽性菌は9菌株、グラム陰性菌は5菌株であり、嫌気性菌は5菌株であった。

6315-Sの細菌学的効果を検出菌種別に検討すると、陰性化13菌株(68.4%)、減少1菌株(5.3%)、不変1菌株(5.3%)、菌交代2菌株(10.5%)、不明2菌株(10.5%)であった。好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別に菌の陰性化率をみると、グラム陽性菌は88.9%(8菌株/9菌株)、グラム陰性菌は80%(4菌株/5菌株)、嫌気性菌は100%(3菌株/3菌株)と、嫌気性菌が最も高い消失率を示した。菌の消失、減少が認められなかった不変例は、*E. faecalis* 1菌株のみであった。また、投与終了後交代菌として出現した菌は *Enterococcus* 1菌株と *E. faecalis* 1菌株であった。

次に、検出菌と臨床的效果の関係をみると、Table 7に示すように全体でみると著効5例(26.3%)、有効12例(63.2%)、無効2例(10.5%)で、著効と有効を合わせた有効率は89.5%(17例/19例)であった。

好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別に有効率をみると、グラム陽性菌では88.9%(8例/9例)、グラム陰性菌では100%(10例/10例)、嫌気性菌では80%(4例/5例)と、グラム陰性菌が最も高い有効率を示した。

無効であった2例は、*S. sanguis*を検出菌とし、投与後 *E. faecalis* に菌交代をおこした1例と、本剤投与前 *Bacteroides* sppを検出したが、投与後の細菌学的検討を行なえなかった1例であった。

3) 臨床検査成績

本剤投与前後における各臨床検査値はTable 8に示した。

Table 6 Bacteriological effects on strains isolated after 1 g I.V. drip infusion of 6315-S

Isolated organisms	Bacteriological effect					Eradication rate
	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Not clear	
Gram-positive bacteria: Total 9 strains	6		1	2		88.9 %
<i>S. aureus</i>	1					100 %
<i>Staphylococcus</i> spp	2			1		100 %
<i>S. intermedius</i>	2					100 %
<i>S. sanguis</i>				1		100 %
<i>E. faecalis</i>	1		1			50 %
Gram-negative bacteria: Total 5 strains	4	1				80 %
<i>E. coli</i>	2	1				66.7 %
<i>P. aeruginosa</i>	1					100 %
<i>Serratia marcescens</i>	1					100 %
Anaerobic bacteria: Total 5 strains	3				2	100 %
<i>Peptococcus</i>	1					100 %
<i>Peptostreptococcus</i> spp	1				1	100 %
<i>Bacteroides</i> spp	1				1	100 %
Total	13	1	1	2	2	88.2%

Table 7 Relationship between organisms isolated and clinical effects after 1 g I.V. drip infusion of 6315-S

Isolated organisms	Clinical effect		
	Excellent	Good	Poor
Gram-positive bacteria: Total (%)	1 (11.1 %)	7 (77.8 %)	1 (11.1 %)
<i>S. aureus</i>		1	
<i>Staphylococcus</i> spp		3	
<i>S. intermedius</i>	1	1	
<i>S. sanguis</i>			1
<i>E. faecalis</i>		2	
Gram-negative bacteria: Total (%)	3 (60 %)	2 (40 %)	
<i>E. coli</i>	1	2	
<i>P. aeruginosa</i>	1		
<i>Serratia marcescens</i>	1		
Anaerobic bacteria: Total (%)	1 (20 %)	3 (60 %)	1 (20 %)
<i>Peptococcus</i>	1		
<i>Peptostreptococcus</i> spp		2	
<i>Bacteroides</i> spp		1	1
Total (%)	5 (26.3%)	12 (63.2%)	2 (10.5%)

投与前後における臨床検査値の平均値は、白血球が 11,312 から 7,412, CRP が 3+ から 1+ と有意の低下が認められ、本剤の有効性が首肯された。その他、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値などの血液一般検査や、GOT, GPT, BUN, Cr などの肝腎機能検査については、投与前後に有意差は認められなかった。症例

別に検討すると、1例(4.8%)において軽度な肝機能異常、GOT (26→66), GPT (16→48)の上昇が認められた(症例 11)が、本症例は術中 400 ml の輸血が行なわれていた。

4) 副作用

本剤投与中、本剤によると考えられるアレルギー症状、

Table 8 Laboratory findings (before and after) 1g I.V. drip infusion of 6315-S

No.		RBC x10 ⁴	Hb g/dl	Ht %	WBC	Plt x10 ⁴	GOT U	GPT U	Al-P	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	CRP	Note
1	before	412	13.9	41.3	9,100	37.4	8	8	226	6	0.6	6+	
	after	360	12.4	34.9	9,200	35.5	7	6	111	9	0.6	-	
2	before	348	8.6	28.7	12,600	32.8	22	9	6.7	7.9	0.7	3+	
	after	397	10.1	32.4	11,800	58.7	17	19	5.8	11.0	0.7	2+	
3	before	275	8.5	25.1	13,700	23.8	52	26	14.7	10.8	1.0	3+	
	after	291	9.5	28.1	5,100	54.1	23	10	9.4	12.9	0.9	-	
4	before	352	6.6	21.8	18,500	43.1	30	6	~	10	*1.0	-	
	after	417	11.2	10.6	7,800	31.0	32	10	~	13	1.2	-	
5	before	364	11.3	33.4	9,000	17.6	21	10	170	7	0.6	+	
	after	412	10.7	37.5	6,700	16.2	25	7	116	14	0.5	-	
6	before	391	12.7	38.1	6,300	17.2	27	18	70	9	0.8	~	
	after	374	11.8	35.9	6,400	18.6	31	20	~	13	0.9	~	
7	before	424	13.0	39.2	19,400	27.8	13	8	143	10	0.6	6+	
	after	366	11.3	33.5	10,400	36.0	12	10	98	10	0.8	6+	
8	before	477	14.6	41.0	20,000	24.7	19	41	100	8.6	0.7	6+	
	after	440	13.4	38.4	12,100	33.9	17	39	136	11.5	0.6	-	
9	before	319	11.1	33.0	22,100	28.0	16	8	202	8.1	0.2	4+	
	after	298	10.0	30.2	9,300	41.2	15	13	213	6.5	0.5	~	
10	before	377	10.9	33.3	5,000	36.0	9	5	7.5	6.6	0.8	+	
	after	415	11.9	36.9	7,200	18.3	16	16	7.9	10.1	0.7	+	
11	before	349	11.1	33.8	6,900	17.7	26	16	86	12	0.8	6+	Post transfusion hepatic disturbance
	after	338	11.1	33.0	5,500	19.9	66	48	~	12	0.8	2+	
12	before	424	11.5	34.6	5,100	19.5	35	30	3.1	15.1	0.8	2+	
	after	471	12.4	41.5	4,300	32.3	28	24	3.6	14.3	0.9	-	
13	before	433	13.7	40.4	14,600	24.7	24	24	6.7	13.2	0.9	3+	
	after	432	13.7	40.0	7,700	36.8	21	23	7.3	10.8	1.0	-	
14	before	443	12.9	38.3	9,900	23.7	16	8	4.7	8.6	1.1	+	
	after	415	12.2	35.7	6,000	19.3	22	14	5.4	9.3	1.1	-	
15	before	447	13.1	39.5	5,600	16.7	14	6	4.6	10.4	0.8	-	
	after	440	12.9	39.2	4,100	16.7	14	7	4.1	10.4	0.8	-	
16	before	374	12.3	36.3	8,500	29.1	30	13	6.9	7.0	0.9	3+	
	after	338	10.6	32.6	6,200	28.0	21	10	5.4	8.7	0.7	2+	
17	before	470	14.3	41.2	14,000	35.6	15	16	5.0	12	0.7	-	
	after	444	13.1	39.2	7,800	30.2	13	12	3.9	11	0.8	-	
18	before	465	14.8	43.4	16,680	23.1	13	8	4.1	15	0.7	-	
	after	440	14.2	41.8	7,930	18.1	17	16	3.7	10	0.8	-	
19	before	454	10.9	34.3	5,770	41.8	12	5	3.2	8	0.7	+	
	after	429	10.9	33.1	3,630	28.7	14	5	3.0	7	0.7	-	
20	before	400	11.9	36.9	11,100	30.5	19	13	7.2	11	0.8	~	
	after	427	13.0	39.0	8,900	~	17	15	5.5	10	0.7	~	
21	before	478	13.5	40.9	3,700	22.0	21	23	~	12.3	1.0	2+	
	after	456	13.0	38.6	7,600	18.6	14	11	4.2	15.2	0.9	5+	
Average	before	402	12.0	35.9	11,312	27.3	21	14	56.4	9.9	0.8	3+	
	after	400	11.9	34.9	7,412	29.6	21	16	41.3	10.9	0.8	1+	

消化器症状、神経症状などの副作用は1例も観察されなかった。

Ⅲ. 考 察

6315-Sは、第三世代セフェム系抗生物質のもつ特徴

である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欠点とされるグラム陽性菌に対する抗菌力と、アルコールとの相互作用(Disulfiram様作用)の改良を目的として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る³⁾。本剤

の抗菌スペクトルは広範囲にわたり、好気性菌では、グラム陽性菌に対し、CEZと同等、グラム陰性菌では、*Pseudomonas aeruginosa*を除きLMOXと同等の強い抗菌力を有し、またメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)にも他のセフェム系薬剤に比較してより強い抗菌力が認められている。嫌気性菌に対しては、グラム陽性菌および陰性菌ともに強い抗菌力を示し、特に*Bacteroides fragilis*に強く*Clostridium difficile*にも抗菌力を示すことが認められている³⁾。

今回われわれは、6315-Sの体内動態と組織移行性について検討したが、体内動態については、肘静脈より本剤2gを急速静注した結果、Table 2に示すように肘静脈血における $T_{1/2}$ (β 相)は0.94時間、AUCは $159.3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ の値を示していた。1g静注時における $T_{1/2}$ (β 相)は0.83時間と報告されており⁴⁾、1g投与と2g投与における $T_{1/2}$ (β 相)については差異は認められなかった。また他の第三世代抗生物質の $T_{1/2}$ (β 相)と比較すると、CPZ(2.09時間)、LMOX(1.45時間)、CZX(1.74時間)より短く、CTX(0.92時間)、CMX(0.85時間)⁵⁾とほぼ同様の値を示していた。AUCは $159.3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ の値を示し、既報の1g急速静注時の値 $73.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ ⁴⁾に比較して約2倍の値を示しており、投与量と血中濃度にはdose-dependentな関係が認められた。

本剤の排泄に関しては極く少量(2%以下)の活性代謝産物を除き大部分が未変化体として尿中または胆汁中に排泄され、1g静注時の尿中排泄率は2時間で65%、6時間後で85%を示し腎排泄型の薬剤とされている³⁾。またプロベネシド投与により血中濃度は有意に上昇し尿中排泄が遅延することから、本剤は尿細管分泌型であることが示唆されている³⁾。したがって、本剤は排泄性の良い薬剤であり、今回は腎機能の正常な症例について検討したが、腎機能の低下している症例においては臨床上一十分な注意が必要と考えられた。

子宮動脈血における $T_{1/2}$ (β 相)は、0.77時間、AUCは $180.7 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ の値を示し、子宮動脈血濃度は肘静脈血濃度と類似した推移を示すものと考えられた。

組織内濃度の解析については、compartment modelを用いた解析方法がいくつか報告されているが、今回はYAMAMOTOらの方法¹⁾を用いて解析を行なった。子宮および付属器組織における C_{max} は体部筋層 $43.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、頸部 $40.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、膈部 $55.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ と子宮各組織においてほぼ同様の値を認めたが、卵巣では $97.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、卵管では $23.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低値を示していた。これを6315-S婦人科領域研究会におい

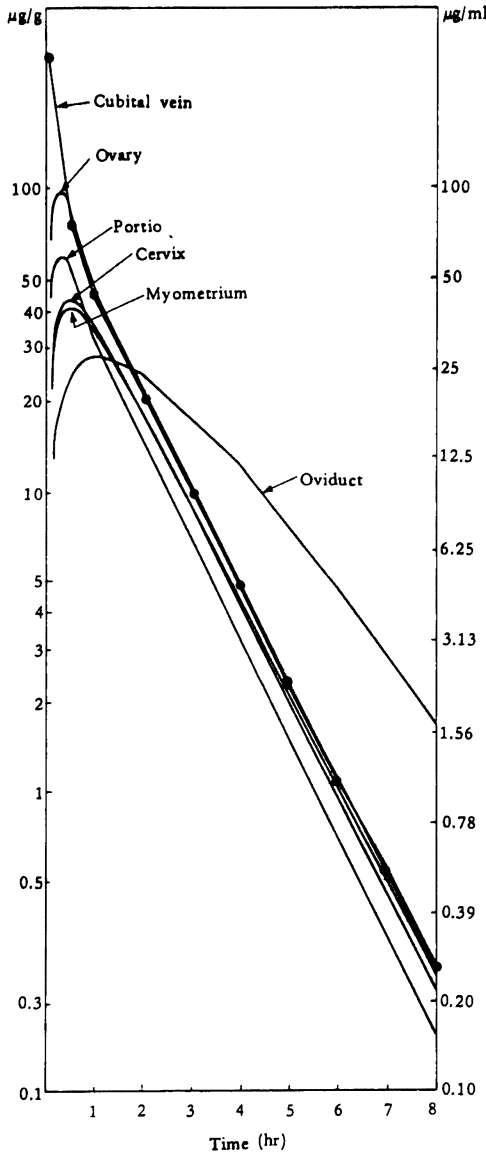
て発表された⁶⁾、1g急速静注時の C_{max} と比較すると、体部筋層、頸管、膈部については、1.3倍から1.9倍とほぼdose-dependentな関係がみられた。 T_{max} に関しては卵管が1.1時間と遅延したが、その他の組織においては、0.28時間から0.48時間と速やかに移行することが示唆された。また、組織と静脈血のAUC比から算出した組織への移行率は51.8%から83.4%と本剤の極めて良好な骨盤内組織移行性が示唆された。

抗生物質の有効性を評価する場合は、血中濃度推移のみならず、感染の場である組織内薬物濃度が細菌のMICを何時間上回って維持できるかが重要な因子となる。そこで、婦人科領域でよく分離される菌種のMICと、6315-S 2g、急速静注時の各組織における薬物濃度との関係をFig.10に示した。なお、使用したMICは他科領域で集積されたデータ⁷⁾を使用した。

まず、好気性グラム陽性菌について検討してみると、*S. aureus*と*Streptococcus agalactiae*に対しては、 MIC_{80} 以上の濃度が約6~7時間維持され、本剤の有効性が示された。第三世代セフェム剤は、一般にブドウ球菌ことに最近話題になっているメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対する活性が低下している⁷⁾。本剤は、*S. aureus*に対して強い抗菌力を示し、特にMRSAに対しても抗菌力を有することから⁴⁾、本剤の臨床効果が期待されている。しかし、*E. faecalis*に対しては、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度においても MIC_{25} であり、*P. aeruginosa*では、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で発育阻止できる菌株は認められなかった。好気性グラム陰性菌では、*E. coli*、*Klebsiella* sp.に対しては、投与後8時間においても MIC_{80} を上回る濃度が維持されているが、*Enterobacter*では MIC_{80} を上回る濃度は約1~2時間であり、本剤1~2g点滴静注や1g急速静注では有効血中濃度に達しえないものと考えられた。嫌気性菌に対しては、*B. fragilis*の MIC_{80} は約5~6時間維持され本剤の有効性が示唆された。

以上の知見をまとめ、6315-Sの標準用量、投与時間を検討すると、 MIC_{80} を得るためには、*S. aureus*、*S. agalactiae*、*E. coli*、*Klebsiella* sp.、*B. fragilis*に対しては、1回1g、1日2回の急速静注または点滴静注で十分な効果が期待できるものと考えられた。*Enterobacter*に対しては MIC_{80} の値(25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)からみて、1回2g、1日4回の急速静注で効果が期待できる可能性が推測された。しかし、*E. faecalis*と*P. aeruginosa*に対しては、本剤2g静注では有効血中濃度を得ることは困難であり、他剤との併用について検討する必要があるものと考えられた。

Fig. 10 Relationship between simulated tissue levels of 6315-S following 2g I.V. bolus injection and cumulative percent of strains inhibited by each concentration



<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Enterobacter</i> sp.	<i>B. fragilis</i>
264	28	20	18	30	30	58	30
(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
100	100	25	0	100	100	84.5	100
98.1	100		0	100	100	82.8	100
	100		0	100	100	75.9	100
	100	10	0	100	100	74.2	100
96.6	100		0	100	100	63.8	100
95.1	100		0	100	100	48.3	96.7
84.5	100		0	100	100	29.3	76.7
60.6	100		0	100		27.6	46.7
50.8	75		0	100	96.7	17.2	6.7
			0	100	86.7	6.8	
			0	93.3	80	3.4	

本剤の臨床的効果は、婦人科感染症の患者 21 例に、1 日 1g、1 日 2 回の点滴静注を行ない検討したが、著効 4 例、有効 15 例（有効率 90.5%）、無効 2 例と満足すべき結果が得られた。これを疾患別に検討すると、有効

率は子宮内感染症 75%（6 例/8 例）、骨盤内感染症 100%（6 例/6 例）、付属器炎 100%（4 例/4 例）、外生殖器感染症 100%（4 例/4 例）といずれも極めて良好な臨床的効果が認められ、本剤の高い有効性が窺われた。

著効と判定した4例ではいずれも本剤投与後急速に解熱し、臨床症状の改善が認められ極めて切れ味のよい速効的な効果がみられ、本剤の有効性が首肯された。細菌学的にもいずれも菌の陰性化が認められた。

無効であった2例をみると、症例6の子宮肉腫における子宮内感染症例では、検出菌が *Peptostreptococcus* (MIC 1.56) であり臨床効果が期待されたが、自覚症状が寛解せず無効と判定した。本症例は、69才の compromised host であり、このような場合には、投与量の増量や投与方法などについて適宜変更すれば、効果が期待されるものと考えられた。症例7は早期破水、子宮内感染症例で、21才と若く、検出菌も *S. sanguis* (MIC 1.56) で、本剤の組織濃度推移から考えて、十分な効果が期待された。細菌学的には *S. sanguis* は消失したが、MIC>100の *E. faecalis* に菌交代現象をおこし臨床的には症状の改善が得られず無効と判定した。

臨床分離菌別の細菌学的消失率は、好気性グラム陽性菌 88.9% (8菌株/9菌株)、好気性グラム陰性菌 80% (4菌株/5菌株)、嫌気性菌 100% (3菌株/3菌株) であり、全体では 89.5% (17菌株/19菌株) であった。これを、これまで教室で検討した他の第三世代抗生物質の細菌学的消失率と比較すると、CPZ では 62.5% (10菌株/16菌株)⁸⁾、CTX では 86.7% (13菌株/15菌株)⁹⁾ であり、本剤はこれら薬剤と同等以上の成績を示し、本剤の優れた細菌学的効果が確認された。

検出菌別にみた臨床の有効率は、グラム陽性菌で 88.9% (8菌株/9菌株)、グラム陰性菌で 100% (5菌株/5菌株)、嫌気性菌で 80% (4菌株/5菌株) と、グラム陽性菌にも強い抗菌力を有することが確認された。今回、MIC>100の *P. aeruginosa* が検出されたにもかかわらず、臨床的に著効を呈し、細菌学的にも菌の陰性化を示した1例(症例1)が認められた。この点に関しては、26才の帝切後子宮内感染症をおこした患者で、悪露の排泄が良好であったことが大きな役割を果たしたことも考えられた。

臨床検査成績では、他科領域の6315-S研究会の集計(738例)において⁴⁾、11.4%の検査値異常が報告されており、GOT上昇(6.4%)、GPT上昇(18.0%)、好酸球増多(1.4%)、Al-P異常(0.9%)が認められている。今回の成績では、本剤投与後1例(症例11)において、GOT(23→66)、GPT(19→48)と軽度上昇を示したが、投与終了2ヶ月後もGOT 80、GPT 32とGOTは軽度上昇を維持しており、これは本剤によるというよりは、術中輸血(約400ml)による影響が大きいものと考えられた。

他科領域の6315-S研究会の集計(738例)では⁴⁾、副作用は全体で2.2%にみられ、その内訳は、発疹(1.2%)、発熱(0.5%)、下痢(0.3%)と報告されているが、今回の検討では本剤によると思われる副作用の発生は1例も認められなかった。

以上の成績から、6315-Sは近年再びグラム陽性菌による感染症が予想されている婦人科感染症領域において高い有効性を示し、極めて安全に使用しうる薬剤で、今後期待される薬剤であると考えられた。

稿を終わるに臨み、6315-Sの臨床治験に御協力頂いた坪倉千鳥(福島生協病院)、中尾行憲(広島総合病院)、上田正典(広島記念病院)、山根公尊(尾道総合病院)、大浜紘三(国立呉病院)、宮川和康(呉共済病院)、宮岡繁樹(マツダ病院)、砂堀公二(中国労災病院)、河野美代子(あかね会土谷病院)、埴岡豊(広島鉄道病院)、岸田秀夫(国立大竹病院)、松本幸嗣(県立安芸津病院)の各医長ならびに関連諸先生方に深謝致します。

文 献

- 1) YAMAMOTO, T.; J. YASUDA, M. KANAOKA, H. OKADA, T. OGUMA & H. YAMADA: A Novel Pharmacokinetic Method for Analysis of Placental Transfer of Latamoxef in Humans. *Clinical Pharmacokinetics* 11: 154~163, 1986
- 2) METTLER, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. McEwen: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., 1974
- 3) 6315-Sの概要。塩野義製薬資料, 1984
- 4) 6315-S研究会の記録(第2回:最終)。塩野義製薬資料, 1984
- 5) 嶋田甚五郎, 他: 抗生剤の体内動態に関する研究。 *Chemotherapy* 32: 164~172, 1984
- 6) 6315-S産婦人科領域研究会(第2回:最終)。塩野義製薬資料, 1984
- 7) 松田静治: 抗生剤の進歩。産科と婦人科 52: 31~39, 1985
- 8) 内藤博之, 他: 産婦人科領域における Cefoperazone の臨床的研究。産婦中四国会誌 34: 34~41, 1985
- 9) 田中慎一郎, 他: 産婦人科領域における Cefotaxime の使用成績。産婦中四国会誌 33: 221~230, 1985

6315-S (FLOMOXEF) : PENETRATION
INTO FEMALE GENITAL TISSUES AND CLINICAL EFFECTS
IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TETSUAKI HARA, HIROYUKI NAITO, TOHRU MASAOKA,
KYOKO IWASAKI, MITSUMASA MATSUO, TAKESHI URABE
and ATSUSHI FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University, School of Medicine

We studied 6315-S (flomoxef), a new cephem antibiotic, for penetration into female genital tissues and for clinical effects in the field of obstetrics and gynecology, and obtained the following results :

1) Penetration rate : 6315-S was administered in a dose of 2 g by i. v. single-dose injection to 10 patients. Drug concentrations were determined in the cubital vein, uterine artery, and genital tissues by bioassay. Half-lives (β -phase) for 6315-S in the cubital vein and uterine artery were 0.94 hr. and 0.77 hr., and AUC values were 159.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and 180.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$. C_{max} in tissues was 43.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in fundal myometrium, 40.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in cervix, 55.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in portio, 97.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in ovary, and 28.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in oviduct. Penetration rate in each tissue was 54.9%, 54.1%, 51.8%, 83.4%, and 69.9%.

2) Clinical effects : 6315-S was administered at a dose of 1 g by i. v. drip infusion twice daily to 21 patients : 8 with intrauterine infection, 6 with intrapelvic infection, 4 with adnexitis, and 3 with external genital infection. Clinical response was excellent in 4, good in 15, and poor in 2 patients. Eradication rate (including replacement) on 19 isolated organisms was 88.2%. No abnormal clinical laboratory findings or side effects related to administration of 6315-S were observed.

We conclude that 6315-S is useful for the treatment of obstetrical and gynecological infections.