

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

山本和喜・牧野康男・岡田 理・白川光一
福岡大学産婦人科学教室

Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の産婦人科領域の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

単純子宮全摘術を施行した 11 例に本剤 1 g を点滴静注し、肘静脈血、子宮動脈血濃度および子宮の各組織移行濃度を測定した。

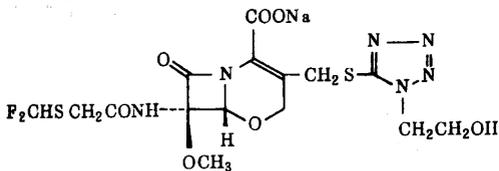
肘静脈血、子宮動脈血の濃度は、投与終了後 1 時間 36 分から 2 時間でそれぞれ 4.6~5.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3.3~4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。卵巣、卵管移行濃度は 2 時間後および 4 時間 15 分では、卵巣が 4.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 1.62 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵管が 1.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 2.76 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。子宮の各組織移行濃度は、投与終了後 1 時間 36 分から 2 時間では 1.47~3.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

骨盤腹膜炎 2 例、子宮内感染 2 例、子宮溜膿腫、卵巣溜膿腫と汎発性腹膜炎、卵管炎、不明熱の各 1 例づつ計 8 例に本剤を 1 回 1 g を 1 日 2 回 3~6 日間点滴静注した。臨床効果は有効 6 例、無効 2 例で有効率は 75.0% であった。

副作用は下痢と発疹が 1 例、好酸球増多 1 例が認められた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、Fig. 1 に示すような化学構造式を有する oxacephem 系の注射用抗生物質であり、塩野義製薬研究所で開発され、既に発売されている Latamoxef (LMOX と略) に次ぐものである。本剤の抗菌力は、グラム陰性菌および嫌気性菌に対しては LMOX と同等であるが、グラム陽性菌には強い抗菌作用を有するようになった¹⁾。また、ほとんどの型の β -lactamase に対して LMOX と同様極めて安定である²⁾。さらにアルコールとの相互作用 (Disulfiram 作用) も改良された薬剤である。毒性は弱く LMOX とほぼ同等とされている。今回、我々は本剤の子宮付属器および子宮各組織への移行濃度と産婦人科領域感染症の検討を行なったので、その成績を報告する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



I. 子宮付属器・子宮各組織内濃度の検討

1. 試験方法

対象は主に子宮筋腫で単純子宮全摘術を施行した 11

例に、手術前本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注した。検体採取時間は、投与終了後より子宮動脈を結紮した時点とした。11 例の採取時間は、1 時間 36 分から 6 時間にわたった。検体の測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌として Band culture 法で測定した。標準曲線は血清がモニター I、組織が 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) で稀釈して作成した。

2. 試験成績

肘静脈血および子宮動脈血の濃度は、投与終了後 1 時間 36 分から 2 時間でそれぞれ 4.6~5.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3.3~4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあり 6 時間では、測定限界以下であった (Table 1, Fig. 2)。卵巣、卵管は 3 例で検討し、その濃度は 2 時間後と 4 時間 15 分後では卵巣 1.62 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 4.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵管 1.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 2.76 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、6 時間後にはいずれも測定限界以下であった。子宮各組織 (内膜、筋層、頸部、腔部) への移行濃度は、投与終了後 1 時間 36 分から 2 時間で 1.47~3.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲にあり、4 時間 30 分以降はすべて測定限界以下であった (Table 1, Fig. 3)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

昭和 60 年 7 月から昭和 61 年 1 月まで福岡大学病院産婦人科に入院した骨盤腹膜炎 2 例、子宮内感染症 2 例、

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

Case No.	Name	Age	Time after injection	Venous Serum	Uterine artery serum	Oviduct	Ovary	Uterine			
								Endometrium	Myometrium	Cervix	Vaginalis
1	K. Y.	47	1° 36'	5.6	3.3			2.52	1.70	2.36	3.00
2	E. U.	40	1° 54'	5.7	4.3			1.47	1.98	2.7	2.64
3	S. N.	43	2° 00'	4.6	4.3	1.83	4.83	1.65	2.61	1.53	2.88
4	F. M.	38	2° 15'	3.9	3.8			1.17	1.26	2.19	2.07
5	H. T.	44	2° 20'	1.8	0.6			N.D	N.D	N.D	N.D
6	M. N.	49	2° 53'	2.9	1.7			N.D	N.D	N.D	1.38
7	J. K.	48	3° 32'	1.0	1.2			N.D	N.D	N.D	N.D
8	I. S.	48	4° 15'	1.4	1.2	2.76	1.62	2.76	N.D	1.83	2.28
9	M. S.	46	4° 30'	0.7	N.D			N.D	N.D	N.D	N.D
10	M. S.	43	4° 32'	0.7	0.7			N.D	N.D	N.D	N.D
11	M. F.	49	6° 02'	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

μg/ml or μg/g

N.D : Not detected

Fig. 2 Serum concentration of 6315-S after intravenous drip injection of 1g/1 hour

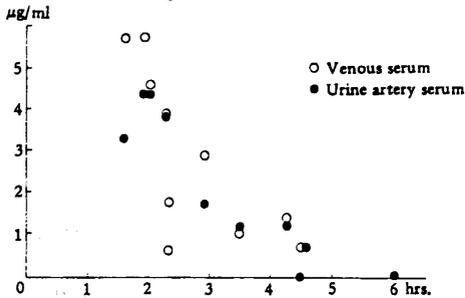
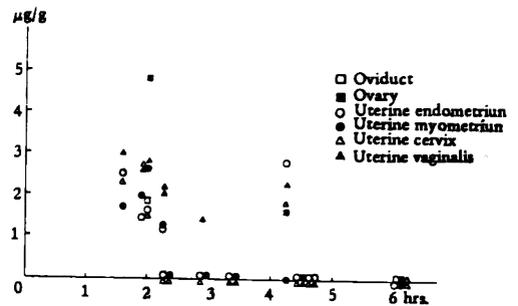


Fig. 3 Tissue concentration of 6315-S after intravenous drip injection of 1g/1 hour



子宮溜膿腫 1 例, 卵巣溜膿腫と汎発性腹膜炎 1 例, 卵管炎 1 例, 不明熱 1 例の計 8 例である。投与法は, 1 回 1 g を 1 日 2 回, 3 ~ 6 日間, 点滴静注した。

年齢は 27 ~ 78 才で平均 42.7 才である。

2. 効果判定

臨床効果判定は発熱, 疼痛, 白血球数, CRP, 赤沈など主要自他覚症状の改善により次のような基準で判定した。

善効: 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。

有効: 主要自他覚症状が 3 日以内に改善傾向を示し, その後治癒した場合。

無効: 主要自他覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

手術, 切開などの外科的療法を併用した時著効であっても, すべて有効とした。

3. 臨床成績

検討した 8 例の臨床成績を Table 2 に, 投与前後に実施した臨床検査値を Table 3 に示した。各症例の経過を例示し, 簡単に述べる。

症例 1. E. K. 51 才 骨盤腹膜炎 (Fig. 4)

下腹痛と発熱を主訴として当院内科より紹介され, 骨盤腹膜炎と診断し, 6315-S を 2 g/日, 3 日間点滴静注後, 3 日目に下腹痛消失, 解熱傾向, CRP の改善にて,

Table 2 Clinical effects of 6315-S

Case No.	Name	Age	B. W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Daily dose (g x)	Duration	Total dose (g)	Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	E. K.	51	53.0	Pelvic peritonitis (Ovarian tumor)	N. T.	1.0 x 2	3	6.0	D. I	Good	Unknown	None
2	H. T.	40	55.0	Pelvic peritonitis	N. T.	1.0 x 2	5	10.0	D. I	Good	Unknown	None
3	A. M.	32	60.0	Intrauterine infection (Premature rupture of membranes) (After cesarean section)	N. T.	1.0 x 2	6	12.0	D. I	Poor	Unknown	None
4	Y. N.	42	44.3	Intrauterine infection (Abortion)	Negative	1.0 x 2	4	8.0	D. I	Good	Unknown	None
5	K. K.	78	41.0	Pyometra (Cervix cancer) (Anemia)	N. T.	1.0 x 2	5	10.0	D. I	Good	Unknown	None
6	H. Y.	27	47.0	Salpingitis	N. T.	1.0 x 2	3	6.0	D. I	Good	Unknown	None
7	K. K.	38	47.5	Pyovarium Panperitonitis	Anaerobic streptococcus	1.0 x 2	3	6.0	D. I	Poor	Unknown	Diarthoea Eruption
8	K. N.	34	56.0	F. U. O. Myoma uteri (Ovarian tumor)	Negative	1.0 x 2	4	6.0	D. I	Good	Unknown	None

F. U. O.: Fever of Undetermine origin

N. T. : None test

Table 3 Laboratory findings of 6315-S

Case No.	Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	E. K.	341	9.7	29.5	9,700		49.9	10	7	6.4*	15	0.9
		376	10.7	33.9	9,000	14.9	47.9	6	6	132	10	0.7
2	H. T.	394	12.2	35.1	15,100	1.0	17.7	7	6	104	11	0.4
		427	13.1	37.7	5,300	5.0	32.1	7	11		11	0.5
3	A. M.	393	12.1	34.4	17,500		20.1	24	10		5	0.9
		330	9.9	29.8	21,100		45.6	14	18		9	0.8
4	Y. N.		12.4		6,400		25.7	12	9			
		378	11.4	34.4	5,100		27.3					
5	K. K.	374	10.7	35.2	15,500	3	51.6	8	3	153	5	0.4
		325	9.3	30.1	10,500	0	43.6	11	6	147	6	0.4
6	H. Y.	445	13.5	38.5	6,800	0	20.2	19	11	5.7*	14	1.0
		431	12.9	36.2	7,100	0	22.3	17	13	5.3*	13	0.9
7	K. K.	417	12.0	35.3	11,500		38.0	53	38		12	1.0
		401	11.3	34.0	17,700	0	32.5	15	19	359		
8	K. N.	451	9.7	31.9	9,500		13.9	16	9	3.4*	8	0.6
		441	9.6	32.1	5,800	1.0	11.9	18	13	3.6*	8	0.7

Before
After * : KING-ARMSTRONG UNIT

Fig. 4 Case 1 E. K. 51 years 53.0 kg Pelvic peritonitis

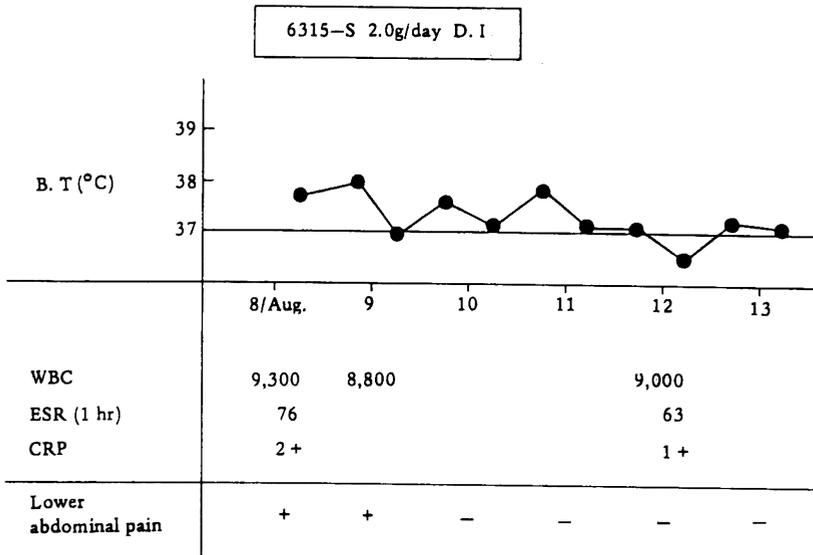


Fig. 5 Case 2 H. T. 40 years 55.0 kg Pelvic peritonitis

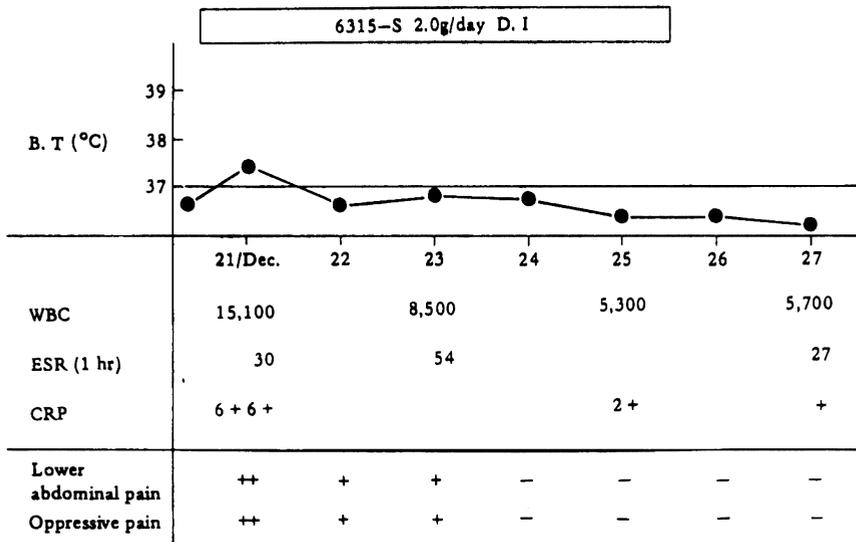
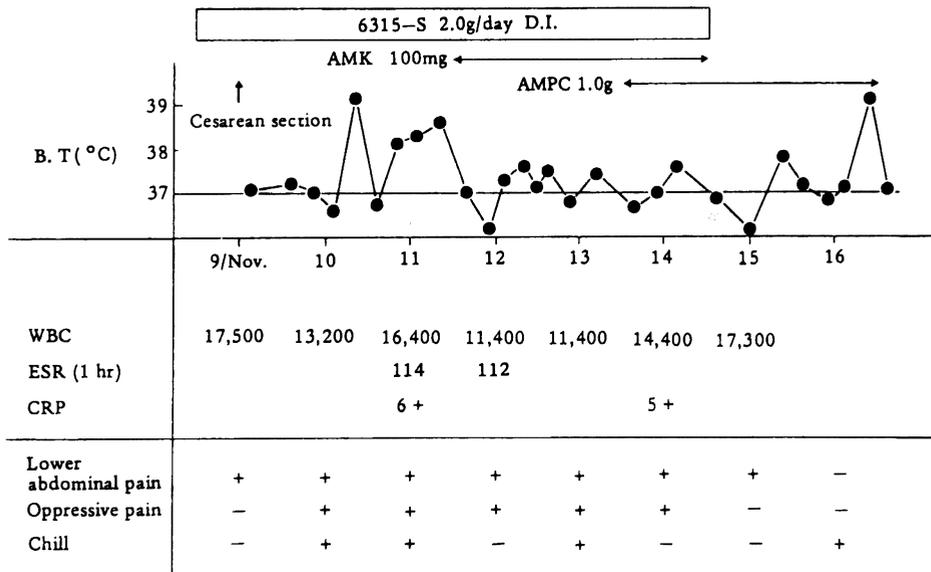


Fig. 6 Case 3 A. M. 32 years 60.0 kg Intrauterine infection



臨床効果は有効とした。但し、本剤投与中好酸球 5.0% から投与終了後 14.9% と上昇し、本剤によるものと思われた。

症例 2. H. T. 40 才 骨盤腹膜炎 (Fig. 5)

下腹痛と発熱のため、某産婦人科を受診し、抗生剤の点滴と鎮痛剤の投与を受けたが、下腹痛消失せず、当科に緊急入院した。入院後 6315-S 2g/日を 5 日間投与

し、4 日目に下腹痛消失、解熱し、白血球数 15100 → 5300 と正常化、CRP 6 + → 2 + となり、臨床効果は有効とした。

症例 3. A. M. 32 才 子宮内感染症 (Fig. 6)

妊娠 25 週でかなりの出血と発熱、下腹痛、破水感にて当科入院し、直ちに帝王切開を施行した。羊水混濁があり子宮内感染として術後より 6315-S, 2g/日、3 日

Fig. 7 Case 4 Y. N. 42 years 44.3 kg Intrauterine infection

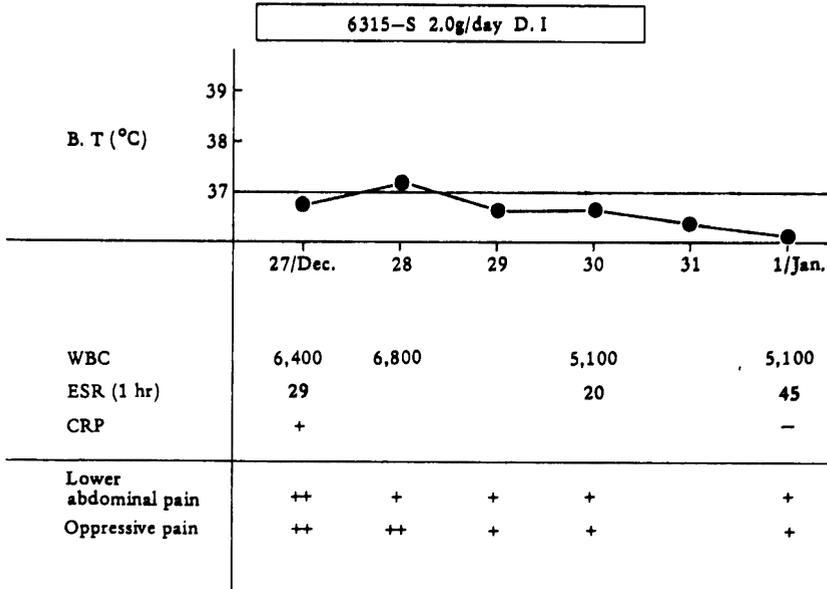
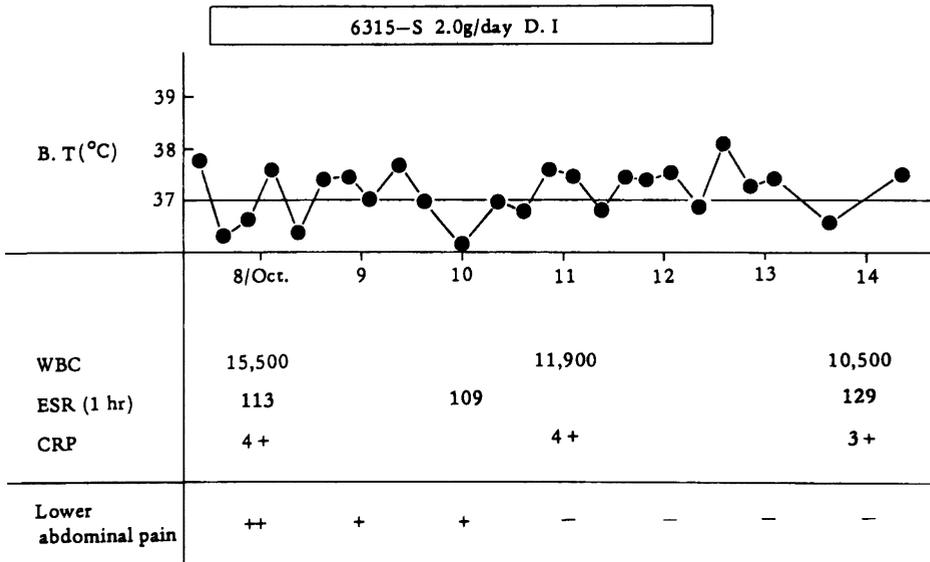


Fig. 8 Case 5 K. K. 78 years 41.0 kg Pyometra



間投与したが、下腹痛持続、白血球数増多、解熱傾向なく、無効と判定した。

症例4. Y. N. 42才 子宮内感染症 (Fig. 7)

他院にて流産の診断をうけ、子宮内容除去術を受け、

1週間後発熱、下腹痛出現し当科入院となる。6315-S

2g/日、4日間投与し、下腹痛の軽減、CRPの陰性化により、有効とした。

なお子宮内容物からの菌は検出されなかった。

症例5. K. K. 78才 子宮溜膿腫 (Fig. 8)

子宮頸癌にて放射線療法中、下腹痛、発熱出現し、子

Fig. 9 Case 6 H. Y. 27 years 47 kg Salpingitis

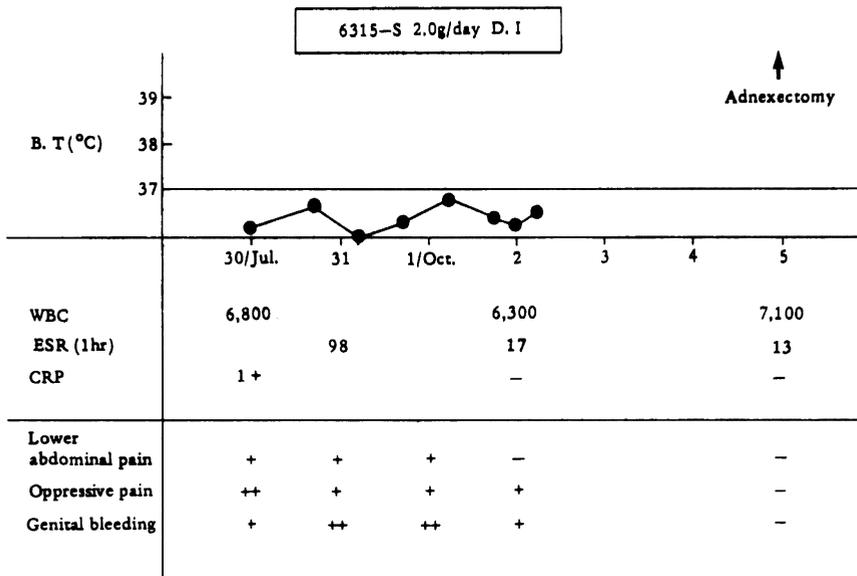
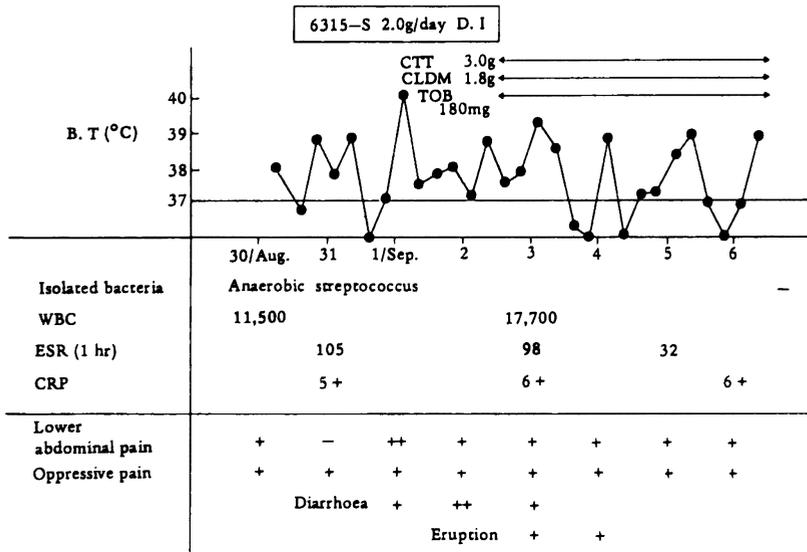


Fig. 10 Case 7 K. K. 38 years 47.5 kg Pyovarium, Panperitonitis



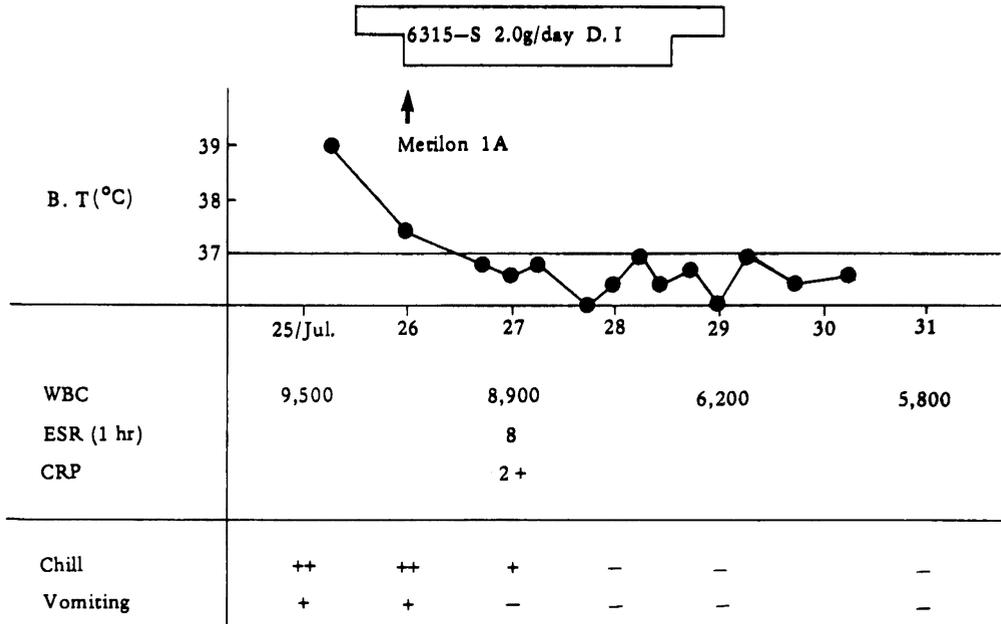
宮溜膿腫の診断にて6315-S 2g/日、5日間投与し、下腹痛消失、白血球数減少傾向により有効とした。

症例6. H. Y. 27才 卵管炎 (Fig. 9)
下腹痛を主訴に当科入院し、卵管炎の診断にて6315-S 2g/日、3日間投与した。下腹痛消失とCRPの陰性化により有効とした。

症例7. K. K. 38才 卵巢溜膿腫、汎発性腹膜炎 (Fig.10)

他院にて子宮内膜炎の診断で抗生剤の投与を受けるも、改善せず当科紹介入院となる。6315-S 2g/日3日間投与 下痢、発疹が出現したため本剤を中止した。中止後下痢発疹は消失した。また自覚症状の改善もなく

Fig. 11 Case 8 K.N. 34 years 56.0 kg F.U.O.



無効とした。なお子宮内容物から Anaerobic streptococcus が検出された。

症例 8. K. N. 34 才 不明熱 (Fig. 11)

他院にて卵巣腫瘍の診断を受け精査目的当科受診し子宮筋腫と卵巣腫瘍の診断された。翌日より発熱出現し当科入院し、6315-S 2g/日、4日間投与した。下熱、白血球数正常化により有効とした。

以上、産婦人科領域感染症 8 例について検討し、有効 6 例、無効 2 例で有効率は 75.0% であった。また副作用は 1 例に下痢と発疹が認められた。臨床検査値異常は好酸球増多 1 例のみが認められた。

Ⅲ. 考 察

我々は過去に産婦人科における LMOX の検討を行ない、その成績を報告した³⁾。6315-S は LMOX と同一骨格を持つ oxacephem 系の注射用抗生剤である。LMOX はグラム陰性菌、嫌気性菌に強い抗菌活性があるがグラム陽性菌には抗菌活性は弱いとされている。6315-S のグラム陰性菌および嫌気性菌の抗菌活性は、LMOX と同程度でありグラム陽性菌には極めて強い抗菌活性があり、すなわち 6315-S は LMOX より抗菌活性域が拡大された薬剤である。

我々は、6315-S の産婦人科領域の子宮付属器および

子宮の各組織への移行濃度と臨床的検討を行なった。6315-S、1g を 1 時間点滴静注し、終了後 2 時間と 4 時間 15 分では卵巣が 4.83 $\mu\text{g/g}$ と 1.62 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 1.83 $\mu\text{g/g}$ と 2.76 $\mu\text{g/g}$ であり、また子宮の各組織(内膜、筋層、頸部、腔部)への移行濃度は、投与後 1 時間 36 分から 2 時間で 1.47~3.0 $\mu\text{g/g}$ の範囲にあり 4 時間 30 分以降はすべて測定限界以下であった。本剤の臨床分離株の MIC₉₀ と組織移行濃度の関係をみてみると *Enterobacter* 属、*Citrobacter freundii*、*Serratia* 属、*Pseudomonas* 属などを除くグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して十分カバーできることが示唆された。

臨床的には骨盤腹膜炎 2 例、子宮内感染症 2 例、子宮溜膿腫 1 例、卵管炎 1 例、卵巣溜膿腫と汎発性腹膜炎 1 例、不明熱 1 例の計 8 例について検討し、有効 6 例、無効 2 例で有効率 75.0% であった。近年、抗生物質は cephem 系抗生物質を中心に次々と開発発売されている。その反面各種感染症の起炎菌として弱毒菌による感染症が増加傾向にあるとされている。産婦人科領域感染症の検出菌の頻度は、グラム陰性菌が多く次いで嫌気性菌でグラム陽性菌は少ないがいずれも単独感染は少なく、複数菌感染として検出される^{4, 5)}。

6315-Sの抗菌力と今回の組織移行性および臨床成績から考えて、産婦人科領域感染症において、有用性のある抗生剤といえる。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA & Y. HARADA : 6315-S, a Novel Oxacephem for parenteral : Antibacterial activity and pharmacology, 23rd. ICAAC, Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas. Hilton)
- 2) 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)
- 3) 鬼木寛二, 山本和喜, 白川光一 : 産婦人科領域における 6059-S の使用経験. Chemotherapy 28 (S-7) : 948~952, 1980
- 4) 高瀬善次郎 : 各科領域の抗生物質療法の将来 産婦人科. 日本臨床 42 (3) : 87~97, 1984
- 5) 松田静治 : 各科における難治性感染症 産婦人科感染症. 最新医学 38 (9) : 1790~1796, 1983

BASIC 6315-S IN GYNECOLOGY

KAZUYOSHI YAMAMOTO, YASUO MAKINO, OSAMU OKADA
and KOICHI SIRAKAWA

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

6315-S, a new oxacephem antibiotic, was studied in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

6315-S was injected i. v. at a dose of 1 g to 11 patients to prior simple hysterectomy, and its concentrations were determined in uterine venous blood and tissues. These were : 4.6-5.7 $\mu\text{g/ml}$ and 3.3 $\mu\text{g/ml}$ -4.3 $\mu\text{g/ml}$ c. 30-60 min after administration, respectively.

Concentrations in the ovary and fallopian tubes were 4.83 $\mu\text{g/g}$, 1.62 $\mu\text{g/g}$ and 1.83 $\mu\text{g/g}$, 2.76 $\mu\text{g/g}$ at 2 h 15 min and 4 h, respectively.

Tissue concentrations in the uterus were 1.47-3.0 $\mu\text{g/g}$ at 36-60 min after administration.

In 2 patients with pelvic peritonitis, 2 with intrauterine infection, 1 with pyometra, 1 with pyovarium and panperitonitis, 1 with salpingitis and 1 with fever of undetermined origin, 6315-S was administered by i. v. drip infusion for 3-6 days at a daily dose of 1 g in divided doses twice daily.

Clinical effects were good in 6 patients and poor in 2. Clinical efficacy rate was 75.0%. No side-effects were noted, except for diarrhoea and eruption in one patient.