

6315-S (Flomoxef) の産婦人科領域における 体内動態と臨床的検討

出口晴彦・今村定臣・山辺 徹

長崎大学産婦人科教室

中野龍夫・加瀬泰昭

健康保健課早総合病院産婦人科

新しい注射用オキサセフェム系抗生剤 6315-S (Flomoxef) の産婦人科領域における骨盤死腔液および性器組織の移行濃度と各種感染症に対する臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注後の平均血中濃度は、点滴終了時に 43.3 $\mu\text{g/ml}$ で以降減少した。骨盤死腔液中の最高濃度は、点滴終了後 2 時間で 15.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

子宮動脈血および肘静脈血の最高値は、いずれも 9.6 $\mu\text{g/ml}$ 、卵巣および卵管ではそれぞれ 7.9 $\mu\text{g/mg}$ 、9.9 $\mu\text{g/g}$ であった。子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部では、それぞれ 5.2 $\mu\text{g/g}$ 、7.0 $\mu\text{g/g}$ 、9.6 $\mu\text{g/g}$ 、9.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

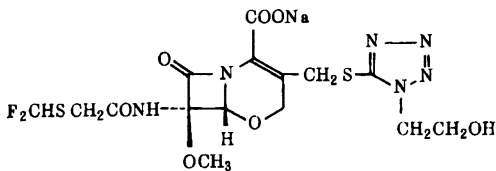
一方、本剤の臨床効果は、骨盤死腔炎 4 例は著効 2 例、有効 2 例であり、産褥熱、子宮溜膿腫の各 1 例は共に著効、リンパ腫瘍 1 例は無効であった。全症例の有効率は、85.7% と優れた成績を得た。

細菌学的効果は、6 例中菌陰性化 4 例、不変 1 例、不明 1 例であり、菌陰性化率は、80.0% であった。

副作用については、自覚的副作用はなく、また血液一般検査、肝機能検査および腎機能検査などには本剤によると思われる異常値は、特に認めなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、塩野義製薬研究所で合成された新しい注射用オキサセフェム系抗生剤で、既に発売されている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有しており、その化学構造式は、Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



本剤は、LMOX のもつグラム陰性菌と嫌気性菌の強い抗菌力を保持しながら第三世代系抗生剤の欠点であるグラム陽性菌に強い抗菌力とアルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) を改良した抗生剤である¹⁾。

われわれは産婦人科領域における 6315-S の体内動態ならびに臨床的検討を行ない、その成績について

報告する。

I. 体内動態

1. 材料および方法

(1) 血中および骨盤死腔液中濃度

子宮癌の根治手術を施行した 6 例について、6315-S 1 g を 1 時間かけて点滴静注後、血液 (4 例)、骨盤死腔ドレーン排液 (6 例) を経時的に採取した。

(2) 血中・子宮および付属器組織内濃度手術前に 6315-S 1 g (3 例) または 2 g (1 例) を 1 時間かけて点滴静注し、子宮動脈結紮の時点で組織内濃度の測定時間とし、同時に肘静脈血および子宮動脈血を採取した。子宮組織 (内膜、筋層、頸部、腔部) 付属器 (卵巣、卵管) を分割採取し、各組織をホモジナイズしたものを遠沈し、その上澄液を検体とした。

濃度測定は、*Escherichia coli* 7437 を band culture method で行なった。標準曲線は、血清は、モニターロール I を用い、骨盤死腔ドレーン排液および組織液は 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成した。

Table 1 Serum levels of 6315-S after intravenous drip infusion of 1g/1 hour

No.	Case	Age	Serum levels of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$)								
			0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	9 h
1	S.N.	49	54.0	22.1	10.1		2.3		0.2		
2	T.N.	65			21.0	9.4		2.0	0.6	0.3	N.D
3	T.H.	65	46.0	17.1	7.8	4.2	2.0	1.1			
4	K.S.	40	30.0	14.0	5.7	2.5		1.5	0.5		
Mean \pm SD			43.3 \pm 9.9	17.7 \pm 3.3	11.1 \pm 5.9	5.4 \pm 2.9	2.2 \pm 0.2	1.5 \pm 0.4	0.4 \pm 0.2	0.3	

Table 2 Retroperitoneal space exudate levels of 6315-S after intravenous drip infusion of 1g/1 hour

No.	Case	Age	Retroperitoneal space exudate levels ($\mu\text{g/ml}$)							
			0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	S.N.	49	3.6		5.3		7.1		13.2	
2	T.N.	65	N.D	9.0	13.0	19.1		15.1		
3	T.H.	65	5.1	16.1	24.2	20.1	9.5	8.8		
4	K.S.	40	N.D	2.9	18.8	24.0		15.0	11.1	
5	N.N.	38	7.4	7.0	12.6	3.1	7.9	7.4	1.8	
6	Y.Y.	58	N.D	9.9	15.8	13.3	10.3	8.2	6.8	3.2
Mean \pm SD			2.7 \pm 2.9	9.0 \pm 4.3	15.0 \pm 5.8	15.9 \pm 7.3	8.7 \pm 1.3	10.9 \pm 3.4	8.2 \pm 4.4	3.2

2. 成績

(1) 血中および骨盤死腔液中濃度 (Table 1, 2, Fig. 2)

① 血中濃度

本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注した 4 例の平均血中濃度は、点滴静注終了直後に 43.3 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以降減少し、6~8 時間後には 0.4~0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

② 骨盤死腔液中濃度

6 例の骨盤死腔液の平均濃度は、本剤点滴終了後 2 時間に 15.9 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以降緩徐に減少し、6~8 時間でそれぞれ 8.2 $\mu\text{g/ml}$, 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中の濃度は点滴静注直後の最高値から減少するが、一方骨盤死腔液中濃度は、徐々に増加し点滴静注終了後 1 時間以降は、骨盤死腔液中濃度が高い値を維持した。

(2) 血中および組織内濃度 (Table 3)

本剤 1 g 投与 3 例の 1 時間 15 分から 2 時間までの子宮動脈血および肘静脈血の最高濃度は、いずれも 9.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。卵巣および卵管ではそれぞれ 7.9

$\mu\text{g/g}$, 9.9 $\mu\text{g/g}$ であった。子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部では、5.2 $\mu\text{g/g}$, 7.0 $\mu\text{g/g}$, 9.6 $\mu\text{g/g}$, 9.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

本剤 2 g 投与 1 例は、点滴終了後 2 時間 20 分で子宮動脈血 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 肘静脈血 10.8 $\mu\text{g/ml}$, 卵管 8.4 $\mu\text{g/g}$, 卵巣 17.4 $\mu\text{g/g}$, 子宮内膜 4.2 $\mu\text{g/g}$, 子宮筋層 7.3 $\mu\text{g/g}$, 子宮頸部 6.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は、長崎大学と健康保健諫早総合病院の産婦人科に入院した患者のうち、子宮頸癌術後セフェム系第二世代抗生剤投与にもかかわらず発生した骨盤死腔炎 4 例および産褥熱 1 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮頸癌術後に発生したリンパ膿瘍 1 例の計 7 例で、年齢は 28~71 才であった。投与方法は、1 日量 2 g が 6 例、4 g が 1 例でいずれも生理食塩液 250 ml に溶解し、1 日 2 回にわけて約 1 時間で点滴静注した。投与期間は 1 例が 8 日間、他は 7 日間以内であった。

Fig. 2 Serum and retroperitoneal space exudate levels of intravenous drip infusion of 1g/1 hour

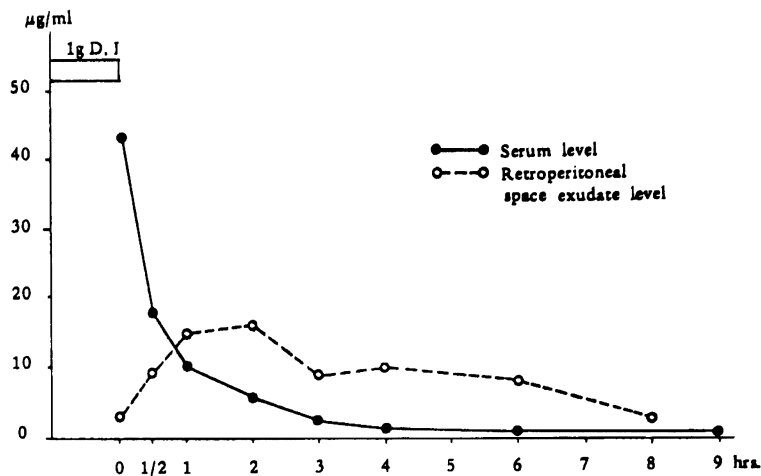


Table 3 Serum and genitalia levels of 6315-S after intravenous drip infusion of 1g/1 hour

No.	Case	Age	Time after injection	V. cubiti	A. uterina	Oviduct	Ovary	Uterus			
								Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio vaginalis
1	Y.I.	43	1° 15'	9.6	6.5	6.9	7.9	4.6	5.8	8.4	8.4
2	K.N.	48	1° 30'		9.6	7.9	9.9	5.2	7.0	9.6	9.1
3	M.K.	39	2° 00'	1.5	1.4	0.7		1.3	0.6	0.9	0.8
4*	S.D.	42	2° 20'	11.2	10.8	8.4	17.4	4.2	7.3	6.9	

* : 2g/60' D.I

µg/ml, µg/g

2. 判定基準

臨床効果の判定は次のような基準にしたがって行なった。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、その後治癒したもの。

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もの。

ただし、外科的療法を併用した場合は、著効であっても有効とした。

3. 臨床成績

本剤投与例の一覧表を Table 4 に、血液一般検査、

肝機能検査および腎機能検査の推移を Table 5 に示した。

各疾患の臨床効果は、骨盤死腔炎 4 例 (No. 1, 2, 3, 4.) では、著効 2 例、有効 2 例であり、産褥熱 (No. 5)、子宮溜膿腫 (No. 6) は、共に著効であった。リンパ腫瘍 (No. 7) 1 例は抗生剤のリンパ腫瘍への移行が悪いためか無効であり、今回検討した 7 例の有効率は、著効 4 例、有効 2 例、無効 1 例の 85.7% と優れた成績であった。

細菌学的には、7 例中 6 例に菌が検出され、その内訳は、*S. aureus* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例、*S. constellatus* 1 例、*Peptostreptococcus* 1 例の単独感染 5 例と *E. coli* と *Bacteroides fragilis* が検出された複数菌

Table 4 Clinical effects of 6315-S

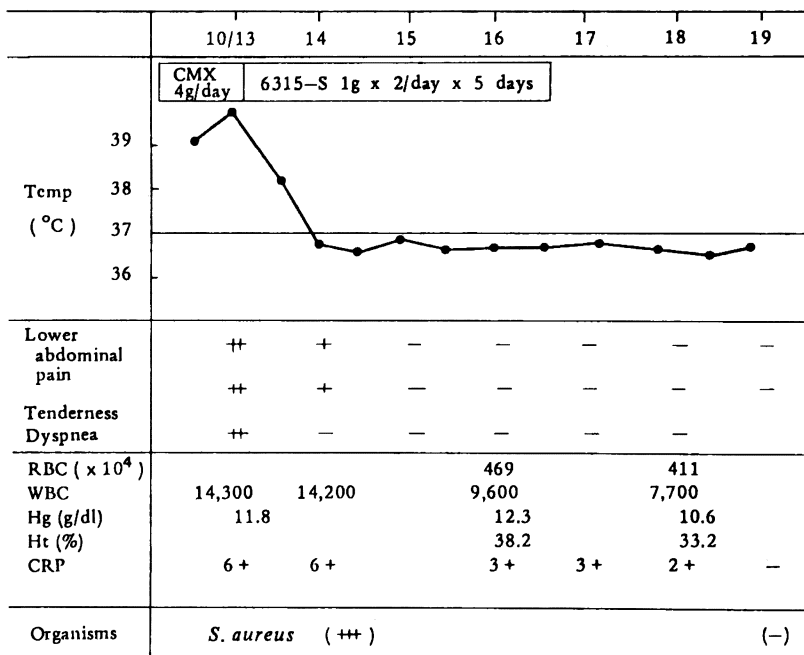
Case	Age (years)	B.W. (kg)	infection (Underlying disease)	Organisms	Treatment of 6315-S				Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (g x time)	Duration (days)	Total dose	Route			
1. K. S.	71	50.0	Retroperitoneal space infection (Cervical cancer)	N.T.	1.0 x 2	8	16.0	D.I	Good	Unknown	None
2. T. T.	52	39.0	Retroperitoneal space infection (Endometrial cancer & Icterus)	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 x 2	6	12.0	D.I	Good	Unknown	None
3. T. K.	65	45.0	Retroperitoneal space infection (Cervical cancer)	<i>S. constellatus</i>	1.0 x 2	5	10.0	D.I	Excellent	Eliminated	None
4. T. N.	62	41.0	Retroperitoneal space infection (Cervic cancer)	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	1.0 x 2	5	10.0	D.I	Excellent	Eliminated	None
5. S. H.	28	52.0	Puerperal fever	<i>S. aureus</i>	1.0 x 2	5	10.0	D.I	Excellent	Eliminated	None
6. K. M.	59	36.0	Pyometra	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1.0 x 2	4	8.0	D.I	Excellent	Eliminated	None
7. S. N.	42	51.0	Abscess of lymphheyste	<i>S. aureus</i>	2.0 x 2	7	28.0	D.I	Poor	Unchanged	None

Table 5 Laboratory findings

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
1	B	372	10.8	32.8	5,000	13	7	130	13	1.0
	A	363	10.5	32.0	4,500	17	17	144	15	1.0
2	B	278	8.1	24.2	3,900	21	8	169	9	0.6
	A	415	12.0	36.5	4,300	23	7	183	18	0.8
3	B	341	10.0	33.5	7,800	20	19	9.3	6	0.5
	A	363	11.1	36.6	5,700	24	17	8.6	7	0.5
4	B	325	10.5	32.3	6,400	16	11	5.9	7	0.5
	A	316	10.0	31.3	5,200	19	10	5.8	7	0.6
5	B		11.8		14,300	70			8.5	
	A	411	10.6	33.2	7,700	17	20	336	8	0.7
6	B	384	11.9	37.2	11,700	18	12	11.3*	14	0.7
	A	404	12.5	39.8	4,700	10	7	10.4*	12	0.7
7	B	376	10.5	32.0	10,500					
	A	338	9.4	28.0	16,600	37	26	468	19	0.9

* K-A

Fig. 3 Case 3 S. H. 28y. o 52 kg Puerperal fever



感染 1 例であった。除菌効果は、*S. aureus* 1 例の不変と *K. pneumoniae* 1 例の不明を除いて、すべて菌陰性化した。

なお、本剤によると思われる自他覚の副作用および血

液一般検査、肝機能検査、腎機能検査の異常は、特に認めなかった。

ここに良好な経過をとった 1 例を例示する。

症例 5. S. H 28 歳 52 kg 産褥熱 (Fig. 3)

某医にて10月9日感染の可能性なく正常分娩す。

10月10日午後より発熱し、Cefmenoxim 4 g/dayを投与するも軽快しないため10月13日当科紹介入院となる。入院時、発熱(39.9°C)、下腹部痛、圧痛、呼吸困難あり、本剤を1回1 g 1日2回生理食塩液250 mlに溶解し、点滴静注を5日間行なった。子宮内分泌物より*S. aureus*を検出した。翌日より主要症状が軽減し、その後消失した。臨床検査にて白血球数14,300から7,700、CRP 6+から2+となり、その後陰性になり、また細菌学的にも菌の消失をみた。よって著効とした。

Ⅲ. 考 案

6315-Sは、新しい注射用オキサセフェム系抗生物質であり、既に発売されているLMOXと同一骨格をもっている。LMOXについては、以前当科において基礎的、臨床的検討を行ない優れた成績をえた²⁾。本剤は、緑膿菌を除いたグラム陰性菌にはLMOXと同程度であるが、グラム陽性菌ならびに嫌気性菌には更に強い抗菌力があり、LMOXより抗菌域が拡大され、またアルコールとの相互作用も改良された薬剤である。

われわれは、産婦人科領域における本剤の骨盤死腔液の移行、各子宮付属器および各子宮組織への移行、各種感染症の臨床的検討を行なった。本剤1 gを1時間かけて点滴静注し、その最高平均骨盤死腔液中濃度は、15.9 μg/mlであった。また卵管、卵巣の最高値は、それぞれ7.9 μg/g、9.9 μg/gであった。一方、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部では5.2~9.6 μg/gであり、本剤の抗菌力からみて、産婦人科領域感染症で多く

検出されるグラム陰性菌、グラム陽性菌および嫌気性菌に対し^{3,4)}、充分臨床効果が期待されることが示唆された。

今回、骨盤死腔炎4例、産褥熱1例、子宮溜膿腫1例、リンパ膿瘍1例の計7例の性器感染症に対し臨床的検討を行ない、著効4例、有効2例、無効1例で有効率は、85.7%と優れた成績であった。

細菌学的にも6例に菌が証明され、菌陰性化4例、不変1例、不明1例で、除菌率は80.0%であった。

本剤の骨盤死腔液および各性器組織への移行性と臨床効果から本剤は、産婦人科領域の各感染症に対し、有用性のある抗生剤と思われる。

文 献

- 1) YOSHIDA, T.; T. TSUJI, S. MATSUURA & 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) 本村龍太郎, 中西和枝, 寺元千香子, 一瀬休生, 西村幸洋, 山辺 徹: 産婦人科領域における6059-Sに関する基礎的ならびに臨床的研究: Chemotherapy 28 (S-7): 948~952, 1980
- 3) 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
- 4) 松田静治: 第1, 2, 3世代のセフェム剤の使い分け, 産婦人科: 日本臨床 42 (3): 223~224, 1984

PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES
ON 6315-S (FLOMOXEF) IN THE FIELD OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

HARUHIKO DEGUCHI, SADAOMI IMAMURA and TOORU YAMABE
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

TATSUO NAKANO and YASUAKI KASE
Department of Obstetrics and Gynecology, Isahaya Health Insurance Hospital

6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotics, was evaluated in pharmacological and clinically, and the following results were obtained.

6315-S was administered by intravenous drip infusion of 1g for one hour.

The maximum serum level of 6315-S was $43.3 \mu\text{g/ml}$ at the end of infusion, which there after gradually decreased.

The peak of 6315-S concentration in the retroperitoneal exudate was $15.9 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours after the end of infusion.

The Peak of 6315-S concentration in the serum of uterine artery and cubital vein were both $9.6 \mu\text{g/ml}$.

The Peak tissue levels of 6315-S was $7.9 \mu\text{g/g}$ in the ovary, $9.9 \mu\text{g/g}$ in the oviduct, $5.2 \mu\text{g/g}$ in endometrium, $7.0 \mu\text{g/g}$ in myometrium, $9.6 \mu\text{g/g}$ in the cervix and $9.1 \mu\text{g/g}$ in the portio vaginalis, respectively.

The clinical effect of 6315-S was excellent 2 cases and good in 2 cases out of 4 cases of retroperitoneal space infection, excellent in a case of puerperal fever, excellent in a case of pyometra and poor in a case of abscess of lymphcyst.

Conclusively, clinical response rate was 85.7%.

Concerning to the bacteriological effect of 6315-S elimination was observed in 4 cases, unchanged in 1 case, and unknown in 1 case and elimination rate was 80.0%.

No side effects nor adverse reaction on laboratory findings were observed.