

産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の 体内動態と臨床成績について

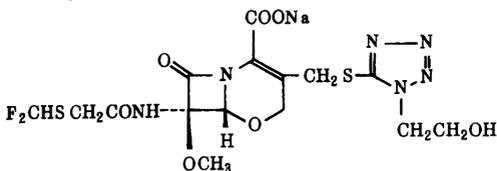
沖 利貴・上田哲平・永田行博
鹿児島大学医学部産婦人科学教室

われわれは、産婦人科領域における 6315-S (Flomoxef) の体内動態の検索とともに臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 6315-S を 1 時間かけて点滴静注後骨盤死腔滲出液中濃度は、3 時間後に最高値 27.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でその後緩やかに減少した。
2. 子宮、子宮付属器組織内平均濃度は、本剤投与後約 2~2.5 時間において肘静脈血 6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、子宮動脈血 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、子宮内膜 2.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮筋層 4.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮頸部 4.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮腔部 4.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵巣 4.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、卵管 4.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。
3. 産婦人科性器感染症 4 例に 6315-S 2 g/日、3~4 日間投与し、著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例を得た。
4. 本剤にもとずくと考えられる副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

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 Oxacephem 系注射用抗生物質で、既に市販されている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-oxa-cephem 骨格を有している。その化学構造式は、Fig. 1 に示す通りである。本剤の抗菌力は、グラム陽性菌には Cefazolin (CEZ) と同等だが、CEZ 耐性の *Staphylococcus aureus* に強い抗菌力があるとされている。グラム陰性菌には、緑膿菌を除き LMOX と同等、嫌気性菌には LMOX と同等かそれ以上の強い抗菌力があるとされている¹⁾。しかし、血中濃度のピークは LMOX より低く、血中半減期も LMOX より短いとされる²⁾。アルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) は、認められない¹⁾。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回、塩野義製薬から 6315-S の供与を受け、本剤について体内動態並びに臨床的検討を行なったので報告する。

I. 体内動態の検討

1. 対象

1) 骨盤死腔滲出液中濃度

子宮頸癌で広汎性子宮全摘術を施行した 4 例について、6315-S 1 g を 1 時間かけて点滴静注を行ない、点滴終了時から 12 時間にわたって骨盤死腔ドレーン排液を経時的に採取し、同時に肘静脈血も採取した。

2) 子宮組織、子宮付属器組織濃度

子宮筋腫で単純子宮全摘術を施行した 5 例について、本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注を行ない、子宮動脈結紮時における肘静脈血および子宮動脈血、子宮、子宮付属器各組織を採取した。各血液は血清に分離し、各組織はホモジナイズし、その上清液を検体にした。

2. 測定方法

6315-S の濃度測定は、*Escherichia coli* 7437 を検定菌とする Band culture 法で測定した。血清はモニター I を用い、骨盤死腔浸出液および組織は 0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0) を用いて標準曲線を作製した。

3. 結果

骨盤死腔滲出液中濃度および血清濃度は Table 1, 2 および Fig. 2 に示すように、骨盤死腔滲出液中濃度は、血清濃度より 2~3 時間遅れて移行し、最高値は 27.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、以後漸減し 8 時間後で 4.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、12 時間後で 1.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示した。

一方、5 例の子宮、子宮付属器各組織内平均濃度は、

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

Case	Age (years)	Serum levels of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$)										
		0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h
1. K.A.	57	42.0	19.5	9.5	5.2	2.05	0.9	0.33	0.22	n.d.	n.d.	n.d.
2. T.K.	53	86.0	30.0	16.4	7.3	3.6	1.84	1.12				
3. H.K.	61	54.0	23.2	14.0	4.9	3.1	1.68	0.81	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4. M.N.	55	66.0	19.2	11.6	3.9	1.58	1.18	0.52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mean \pm S.D.		62.0 \pm 18.8	23.0 \pm 5.02	12.9 \pm 3.0	5.33 \pm 1.43	2.58 \pm 0.93	1.39 \pm 0.43	0.70 \pm 0.35				

Table 2 Retroperitoneal exudates levels of 6315-S after intravenous infusion of 1g/1 hour

Case	Age (years)	Retroperitoneal exudates levels of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$)										
		0	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h
1. K.A.	57	6.4	14.6	23.0	23.0	21.2	12.6	5.8	4.2	2.6		
2. T.K.	53	1.9	4.25	13.4	44.0	49.0	32.0	22.0	15.8	11.7		
3. H.K.	61	9.0	12.0	14.1	17.2	12.2	11.6	9.2	8.6	2.5	1.28	0.81
4. M.N.	55	0.97	10.2	9.9	22.6	25.5	16.5	8.6	5.1	2.3	2.2	1.54
Mean \pm S.D.		4.56 \pm 3.79	10.26 \pm 4.40	15.1 \pm 5.58	26.7 \pm 11.83	27.0 \pm 15.7	18.2 \pm 9.45	11.4 \pm 7.22	8.43 \pm 5.27	4.83 \pm 4.72	1.74 \pm 0.65	1.18 \pm 0.52

Fig. 2 Serum and retroperitoneal exudates levels of 6315-S after intravenous drip infusion of 1g/1 hour N = 4

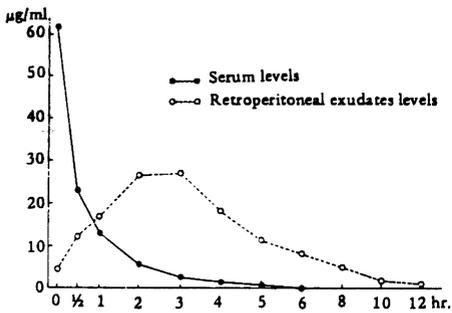


Table 3 に示すように本剤投与終了後約 2~2.5 時間で肘静脈血 $6.0 \mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血 $7.2 \mu\text{g/ml}$ 、子宮内臓 $2.6 \mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 $4.3 \mu\text{g/g}$ 、子宮頸部 $4.4 \mu\text{g/g}$ 、子宮腔部 $4.5 \mu\text{g/g}$ 、卵巣 $4.5 \mu\text{g/g}$ 、卵管 $4.7 \mu\text{g/g}$ であり、子宮内臓への移行がやや低い傾向にあるものの良好な組織移行性を示した (Table 3)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は昭和 60 年 9 月から昭和 61 年 3 月まで入院加療した子宮内臓炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、子宮内感染症 1 例、子宮溜膿腫 1 例の計 4 例である。投与方法は、いずれも 1 回 1g を 1 日 2 回、1 時間の点滴静注で 3~4 日間投与した。本剤の臨床効果および副作用の検討と

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

No.	Case	Age	Time after injection	Venous Serum	Uterine artery serum	Oviduct	Ovary	Uterine			
								Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio vaginalis
1	S.G.	36	1° 50'	4.0	5.6			2.9	4.2	3.8	
2	H.T.	35	2° 00'	5.1	5.6		4.9	1.2	2.6		
3	T.S.	69	2° 05'	10.2	13.2	6.3	5.5	4.6	7.5	6.1	
4	T.I.	46	2° 20'	5.6	6.0	5.3	4.2	2.8	4.3	4.6	5.8
5	M.K.	47	2° 35'	5.3	5.6	2.5	3.3	1.3	2.7	3.0	3.2
Mean				6.0	7.2	4.7	4.5	2.6	4.3	4.4	4.5

Table 4 Clinical effect of 6315-S

Case	Age (years)	B.W. (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organisms	Daily dose (g/day x time)	Duration (days)	Route	Effect		Side effect
								Clin.	Bact.	
1 N. N.	18	64	Acute Endometritis (Abortion)	<i>Staphylococcus</i> sp. (+) coage (-) Negative	1.0 x 2	4	D.I	Excellent	Eliminated	(-)
2 M. S.	32	61	Bartholin's abscess	<i>S. aureus</i> (+++) Negative	1.0 x 2	4	D.I	Good	Eliminated	(-)
3 M. K.	24	52	Puerperal Intrauterine infection (Stillbirth)	<i>S. aureus</i> (++) <i>S. aureus</i> (+)	1.0 x 2	3	D.I	Good	Decreased	(-)
4 T. S.	83	44	Pyometra (Cervical cancer)	<i>E. coli</i> (+++) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (++) <i>B. distasonis</i> (+++) <i>E. coli</i> (+)	1.0 x 2	4	D.I	Poor	Decreased	(-)

Table 5 Laboratory findings of 6315-S

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht %	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 N. N.	386	12.1	36.1	7,100	33.5	21	28	7.1	270	7.9	0.5
	403	12.2	37.5	5,900	30.3	35	35	8.1	251		
2 M. S.	400	13.0	40.0	8,600	18.8	10	8	4.1	175	20.9	0.7
	432	13.8	42.5	4,500	19.1	5	14	4.6	232	15.4	0.9
3 M. K.	452	11.4	36.3	19,100		20	12	18.0		8.2	0.5
	462	11.8	37.8	6,700	23.3	7	7	13.8		8.8	0.7
4 T. S.	374	10.3	32.5	11,400	21.0	13	10	8.0	196	10.2	0.9
	368	10.0	31.7	12,300	18.6	17	9	8.4	196	19.9	1.3

ともに本剤投与前後の血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査を実施し、本剤の影響の有無について検討した。

2. 臨床効果判定基準

次の判定基準に従って3段階に判定した。すなわち、主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒にいたった場合を著効、3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合を有効、3日経過しても改善されない場合を無効とした。しかし、外科的処置を行なって著効であったものは、著効とせず全て有効とした。

3. 臨床成績

臨床成績を検討した4症例をTable 4に、本剤投与前後の臨床検査値をTable 5に示した。

各症例の治療経過をFig. 3~6に示す。

症例 1. N. N. 18歳 急性子宮内膜炎

最終月経は昭和60年10月13日より7日間で、12月7日某医にて妊娠の診断を受けた。12月23日より10日間性器出血あるも放置。昭和61年1月6日発熱(37.6℃)とともに下腹部痛、性器出血あり流産の診断で当科受診。子宮内容物より*Staphylococcus coag* (-)分離した。6315-S 1gを2回4日間で発熱消失、下腹部痛消失、白血球数も減少し菌も陰性化した。6315-Sの著効例である。

症例 2. M. S. 32歳 バルトリン腺膿瘍

昭和60年12月17日頃より外陰部異和感あり、18日

Fig. 3 Case 1 acute Endometritis, N.N. 18y. o 64 kg

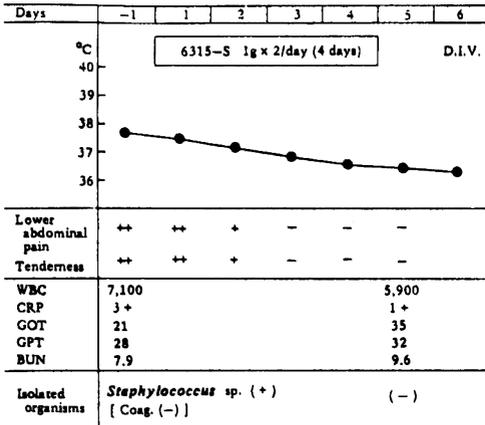
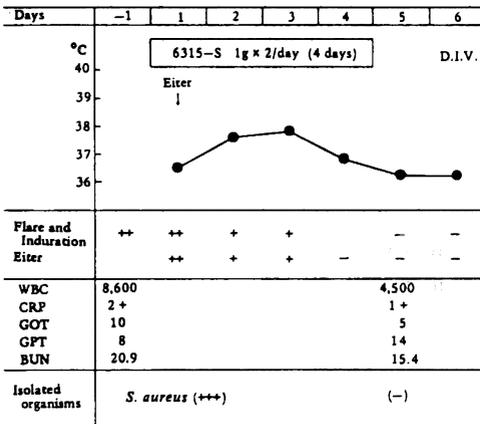


Fig. 4 Case 2 Bartholin abscess, M.S. 32y. o 61 kg



より腫脹感あり、19日当科初診。発赤に富んだ鶏卵大の左バルトリン腺膿瘍が存在し、診察中に破裂、自然排膿した。

その内容物より *S. aureus* を分離した。6315-S 1 gを2回、4日間で発熱、発赤の消失、白血球数の減少、菌も陰性化した。6315-Sの有効例である。

症例 3. M. K. 24歳 産褥子宮内感染症

昭和60年12月17日妊娠39週の原因不明の死産。翌日より発熱、膿性の悪露出現、悪露より *S. aureus* を分離した。6315-S 1 gを2回、3日間の投与で、発熱消失、悪露も正常化し、白血球数も減少し、菌も減少した。6315-Sの臨床効果は有効とした。

症例 4. T. S. 83歳 子宮溜膿腫

昭和60年8月頃より性器出血あるも放置。昭和60年

Fig. 5 Case 3 puerperal Intrauterine infection, M.K. 24y. o 52 kg

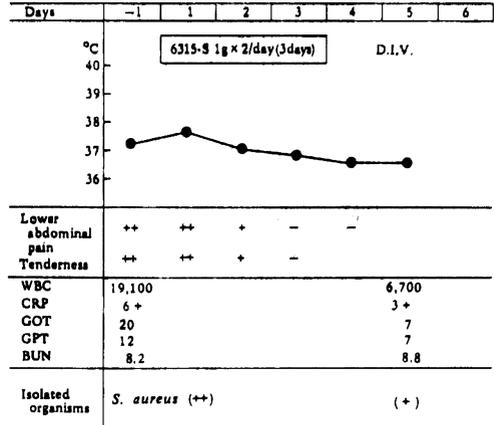
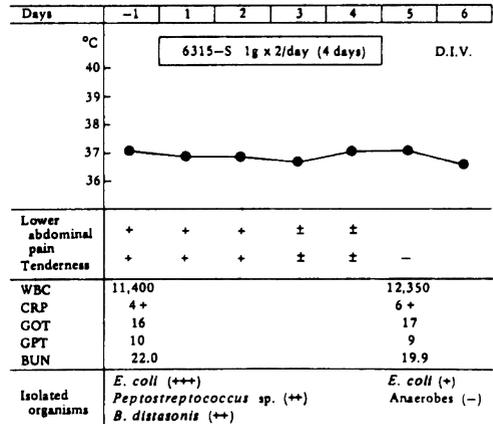


Fig. 6 Case 4 Pyometra, T.S. 82y. o 44 kg



11月20日頃より発熱あり、某医受診し、抗生剤の投与(薬剤名は不明)を受けるも発熱は持続し、原因不明熱として当科紹介される。血性膿性の頸部粘液より *E. coli*, *Peptostreptococcus* sp. *Bacteroides distasonis* を分離した。6315-S 1 g 2回、4日間で発熱、膿性頸管粘液は消失したものの、白血球数、CRPの不変または増強、2菌種の嫌気性菌は消失したが、*E. coli* は存続したので6315-Sの無効例とした。しかし、この症例ではあと3~4日間持続投与していたら、効果が発現したのではないと思われる。

以上産婦人科性器感染症4例のうち著効1例、有効2例、無効1例であった。自覚的、他覚的に副作用は認められず、また本剤投与前後において臨床検査値に異常を認めたものはなかった。

Ⅲ. 考 察

ここ数年、抗生剤、抗菌剤の開発は盛んに行なわれているが、その中で特にセフェム系抗生剤は、第一世代抗生剤以降抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大、 β -ラクタマーゼにより安定なものとして第二、第三世代抗生剤が数多く開発され登場してきた。

6315-SはLMOXに次ぐOxacephem系抗生剤として塩野義製薬研究所で合成されたものである。本剤はLMOXを含め第三世代抗生剤が弱いとされているグラム陽性菌に対し、強い抗菌力があり、また最近、話題になっているMethicillin耐性の*S. aureus*に対し、本剤は感受性があるとされている³⁾。産婦人科領域の分離菌の頻度は、多種の抗生剤の登場により、いくらか変貌がおきていることが指摘されている。すなわち、*E. coli*以外の弱毒菌のグラム陰性菌や嫌気性菌である*Bacteroides*が増加の傾向にある。嫌気性菌は単独で検出されることは少なく、好気性菌との複数菌として分離されることが多い⁴⁾、さらに第三世代抗生剤の使用により当領域でも β -lactam剤に抵抗性のある*S. aureus*を見逃してはならない。今回、本剤投与例は4例と少ないが、分離菌は*S. aureus* 2例、*Staphylococcus sp. coag (-)* 1例、*E. coli*、*Peptostreptococcus sp. B. distasonis*の複数菌感染1例が検出された。*S. aureus* 1例(case No. 2)と*Staphylococcus sp. coag (-)* 1例(case No. 1)は消失したが、他の*S. aureus* 1例(case No. 3)は不変、複数菌感染1例(case No. 4)は2菌種の嫌気性菌は消失したが、*E. coli*は存続した。Case No. 4の症例は、2g/日の3日間で臨床症状の消失、炎症所見の改善傾向がみられたから、投与を持続するなど投与方法について考慮すべきだったと考える。

臨床効果は4例中著効1例、有効2例、無効1例であった。われわれは、さらに本剤1gの点滴静注時の骨盤死腔滲出液中移行、子宮、子宮付属器組織内移行濃度を検

討し、骨盤死腔滲出液中濃度の最高値は、投与終了後3時間に27.0 μ g/mlを示し、8時間後、12時間後でも4.83 μ g/ml、1.18 μ g/mlであった。

子宮、子宮付属器組織内濃度は、本剤投与終了後約2~2.5時間において、子宮内膜2.6 μ g/g、子宮筋層4.3 μ g/g、子宮頸部4.4 μ g/g、子宮腔部4.5 μ g/gであった。一方、卵巣、卵管はそれぞれ4.5 μ g/g、4.7 μ g/gであった。

臨床的に検討した4例中3例はいずれも有効以上で、3例の検出菌は、*S. aureus*、*Staphylococcus sp. coag (-)*のグラム陽性菌であった。症例が少なく、結論は言えないが、本剤の抗菌力と骨盤死腔滲出液中濃度および子宮、子宮付属器組織内濃度からみて、産婦人科領域感染症に対し、効果のある抗生剤と考える。

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) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetic and Safety of 6315-S in Normal Volunteers. 24th ICAAC, Abst, 189, Oct, 8~10, 1984 (Washington)
- 3) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding Affinities of 6315-S, a New Oxacephem, to PBSs of Various Bacteria Including Methicillin-Resistant *Saphylococcus aureus* (MRSA). 24th ICAAC, Abst, 201, Oct, 8~10, 1984 (Washington)
- 4) 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

6315-S (FLOMOXEF) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TOSHITAKA OKI, TETSUPEY UEDA and YUKIHIRO NAGATA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Kagoshima University

Pharmacological and clinical studies of 6315-S (flomoxef) were performed, and the following results obtained.

1. Average peak concentration in exudate of pelvic dead space was $27.0 \mu\text{g/ml}$ at 3 h after i. v. infusion of 1 g, which thereafter gradually decreased.

2. Mean concentration after i. v. infusion was $6.0 \mu\text{g/ml}$ in venous serum, $7.2 \mu\text{g/ml}$ in uterine arterial serum, $2.6 \mu\text{g/g}$ in endometrium, $4.3 \mu\text{g/g}$ in myometrium, $4.4 \mu\text{g/g}$ in the cervix, $4.5 \mu\text{g/g}$ in the portio vaginalis, $4.5 \mu\text{g/g}$ in the ovary and $4.7 \mu\text{g/g}$ in the oviduct.

3. 6315-S was administered to 4 patients with genital infection for 3~4 days at a dose of 1 g b. i. d.. Clinical effects were excellent in 1 patients, good in 2 and poor in 1 patient.

4. No side effects or adverse effects in clinical laboratory findings were observed.