

産婦人科領域における静注用 Fosfomycin の使用経験

山本 政太郎・河村 大

総合高津中央病院産婦人科

は し が き

Fosfomycin (以下 FOM と略す) は 1969 年 Merck, Sharp and Dohme 研究所および CEPA 社で共同開発され, *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌から産生された広範囲抗生物質である。細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害するため, その作用は殺菌的で, グラム陰性およびグラム陽性感染症に有効である。毒性が低い。

静注用 FOM は 1 バイアル中 FOM-Na 1 g (力価) と無水クエン酸 40 mg を含有する。そしてこの中に Na が 14.5 mEq 含まれている。FOLTzらは人に本剤 500 mg 静注投与したばあいの血中濃度は 15 分後に 31.5 $\mu\text{g/ml}$ 、その後は急速に減少し, 4 時間後 5.5 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 1.7 $\mu\text{g/ml}$ であったと述べている。

前回われわれは FOM 経口剤の臨床効果についてはすでに報告したので, 今回はその静注剤の臨床成績について報告する。

投与方法・対象

使用法については静注用 FOM を 5% 果糖 500 ml に溶解して全症例に点滴静注を行なった。使用量は 1 回 2 g とし, 1 日量 2 g または 4 g 投与, すなわち 1 日 1 回または 2 回点滴静注を行なった。点滴静脈内注入時間, すなわち点滴開始から終了までには 1 時間 30 分から 2 時間を必要とした。

投与期間は最低 5 日から最高 8 日で, 平均 6 日間, また投与総量は 1 例あたり最小 10 g から最大 18 g, 平均 13.1 g であった。

対象は当科に入院した, 22 歳から 33 歳までの種々の急性感染症患者で, その内訳は腎盂腎炎 4 例 (妊娠合併 2 例, 非妊娠 2 例), 産褥熱 1 例, 妊娠に合併した急性気管支炎 1 例, 骨盤腹膜炎 1 例, 合計 7 例である。

効果判定基準: 本剤投与後に発熱, 下腹痛, 白血球数, 血沈, 細菌などの主要自覚的・他覚的症狀が 3 日以内に改善し治癒にいたったばあいを著効(+), 主要症狀が 3 日以内に改善の傾向を示し治癒にいたったばあいを有効(+), また主要症狀が 3 日を経過しても改善されないばあいを無効(-)とした。

本剤の効果判定のため, 他の抗生剤の内服または注射の併用を行なわなかった。

成 績

点滴静注によって FOM を産婦人科領域の急性感染症 7 例に使用した臨床成績は Table 1 に示すとおりである。

1. 急性腎盂腎炎

本剤を妊娠合併急性腎盂腎炎 2 例 (症例 1・2), 産褥時急性腎盂腎炎 1 例 (症例 3), 非妊娠時急性腎盂腎炎 1 例 (症例 4) の合計 4 例に使用した。これらの起炎菌の内訳は *E. coli* 2 例, *Morganella* 1 例, *Rettgerella* 1 例である。臨床効果は著効 3 例, 有効 1 例であった。次に各症例について述べる。

症例 1 M. K. 33 歳, 3 回産

糖尿病の既往歴がある。最終月経は昭和 48 年 12 月 24 日から 4 日間。翌年 7 月 15 日から発熱 40°C と頭痛および腰痛があって 17 日 (妊娠 29 週) 入院した。白血球数は

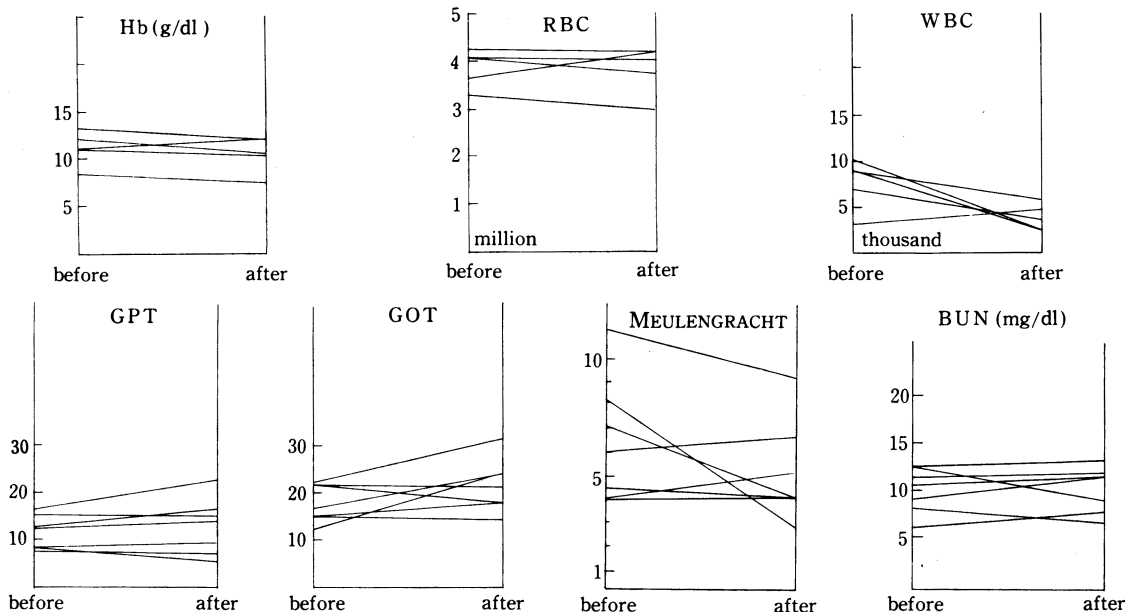
Table 1 Clinical effect with FOM administration due to drip intravenous infusion

No.	Case	Age	Parity	Diagnosis	Dosage			Isolated bacteria	Effect	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	M. K.	33	3	Acute pyelonephritis	2	5	10	<i>E. coli</i>	+	—
2	E. N.	22	0	"	2	6	12	<i>E. coli</i>	++	—
3	T. S.	24	4	"	2	8	16	<i>Morganella</i>	++	—
4	T. N.	30	1	"	2	5	10	<i>Rettgerella</i>	++	—
5	H. W.	31	0	Acute bronchitis	2 4	4 1	12		++	—
6	S. S.	23	1	Puerperal fever	2 4	3 3	18		++	—
7	K. M.	32	1	Pelvic peritonitis	2	7	14	<i>Staph. ep. E. coli</i>	++	—

Table 2 Results of laboratory examination

Case	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT		GPT	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1		9		296		27.5					21	18	11	12
2	12.2	12.6	368	409	35	37	7,000	4,100	22	19.2	15	15	7	7
3	12.2	10.9	404	404	37	35.5	5,200	3,500		19.0	21	21	14	14
4	13	12.8	418	418	37	38	9,500	5,900		25.6	17	21	12	16
5	8.8	8.5	328	300		26	4,900	5,000	19		12	24	8	10
6	14.1		446		43		9,900	3,500			15	8	8	5
7	11.5	11.5	414	378	37	33	10,500	3,500	12	19	23	31	18	21

Fig. 1 Values of Hb, RBC, WBC, GOT, GPT, MEULENGRACHT and BUN before and after FOM administration



9,300, 尿沈渣で白血球多数認められ, 尿細菌培養では *E. coli* が検出された。FOM 1 日 2 g 点滴開始したところ発熱 38°C 3 日間持続し, いったん下熱したが, 21 日再び 38°C 上昇しその後は平熱となった。本剤点滴 5 日間, 総量 10 g で治癒した。使用前後の肝・腎機能検査に異常はなく, 浮腫・血圧上昇などの異常所見も認められなかった。その後も妊娠中毒症の発現もなく, 昭和 49 年 9 月 21 日 (妊娠 38 週) 糖尿病兼巨大児の診断のもとに帝王切開を行なった。児は体重 4,796 g の女児で, 奇形などの異常所見は認められなかった。

症例 2 E. N. 22 歳, 0 産

昭和 49 年 8 月 19 日 (妊娠 25 週) 発熱 38.5°C と尿意頻度を主訴として即日入院した。白血球数 7,000, 尿蛋白 (±), 尿細菌培養で *E. coli* が検出された。FOM 1 日 2 g, 6 日間点滴, 総量 12 g 使用した。翌日から平熱となり,

自覚症も消失した。治療開始 4 日後の尿細菌培養で菌陰性化した。使用前後の肝・腎機能に異常は認められない。その後に妊娠中毒症の発現はない。11 月 29 日 (妊娠 40 週) 早期破水, 骨盤位のため帝王切開分娩したが, 児の体重 3,490 g, 男児で, 奇形などの異常所見は認められなかった。

症例 3 T. S. 24 歳, 4 回産

分娩後 27 日目に発熱 40°C, 悪寒, 四肢のしびれ感を主訴として入院した。白血球数 5,200, 尿混濁著明, 尿蛋白 (+), 沈渣では白血球多数認められ, 尿細菌培養で *Morganella* が検出された。FOM 1 日 2 g, 8 日間点滴を行なった。治療開始 4 日目から平熱となり, その翌日の尿細菌培養では菌陰性化した。使用前後の肝・腎機能検査では異常を認めなかった。

症例 4 T. N. 30 歳, 1 回産

AIP.		MEULENGRACHT		BUN (mg/dl)	
Before	After	Before	After	Before	After
		8	3	8	6.3
4.1	4.1	4	4	5.9	7.3
	5.7	4.5	4	10.6	11.3
3.1	4.9	7	4	12.7	14.5
	8.5	4	5	9.3	11.2
		6	6.5	12.2	12.0
		11.0	9.1	13.0	9.1

発熱 38~40℃ と腰痛を主訴として入院した。白血球数 9,500, 尿蛋白(±), 尿細菌培養で *Rettingerella* が検出された。FOM 1 日 2g, 5 日間点滴を行なったところ, 有熱期間 3 日で, 以後は平熱となった。治療開始 7 日後の尿細菌培養では菌陰性化した。治療前後の肝・腎機能検査に異常は認められなかった。

2. 妊娠に合併した急性気管支炎

症例 5 H. W. 31 歳, 1 回産

妊娠 33 週に発熱 39℃ と咽喉部不快感を訴えて入院した。咳はない。白血球数 4,900, 尿蛋白(-), 尿細菌培養では菌の検出はできなかった。FOM 1 日 4g 1 日間, その後は 1 日 2g とし 4 日間点滴を行なった。治療開始 3 日目から平熱となり治癒した。妊娠中毒症の発現はなく, 妊娠 39 週で体重 3,700g の男児を正常分娩した。新生児に奇形などの異常はみられなかった。

3. 産褥熱

症例 6 S. S. 23 歳, 1 回産

昭和 49 年 7 月 23 日満期正常分娩。8 月 11 日から悪寒を伴った発熱 38.8℃ があったのでその翌日入院した。白血球数 9,900, 尿蛋白(-), 尿細菌培養で菌陰性, 胸部レ線像正常。悪露はやや血性であるが悪臭はない。FOM 1 日 4g, 3 日間, その後は 1 日 2g 3 日間, 計 6 日間点滴静注した。治療開始後 3 日後から平熱となり治癒した。治療前後の肝・腎機能に異常はなかった。

4. 急性骨盤腹膜炎

症例 7 K. M. 32 歳, 1 回産

昭和 49 年 5 月子宮付属器炎で某病院に入院し抗生剤で軽快した。11 月 26 日強い下腹痛と発熱を主訴として当科に入院した。内診では子宮および両側付属器に圧痛著明で, タグラス窩穿刺で少量の膿汁を吸引した。培養では *Staph. ep.* および *E. coli* が検出された。尿妊娠反応陰性, 赤沈 1 時間値 49 mm, 白血球数 10,500。FOM 1 日 2g, 7 日間点滴を行なった。入院の翌日から平熱となり, 腹痛も漸次軽度となり治癒した。12 月 2 日の赤沈値 1 時間 22 mm であった。

総括: 以上の臨床成績を総括して FOM の有効率をみると, 7 例中著効 6 例, 有効 1 例で有効率は 100% となる。細菌を検出できたものは 5 例で, その内訳は *E. coli* 2 例, *Morganella* 1 例, *Rettingerella* 1 例, *Staph. ep.* と *E. coli* の混合感染 1 例であった。

また妊娠に合併した感染症に使用したものは 3 例 (症例 1, 2, 5) で, 使用時期の内訳は妊娠 29 週, 25 週, 33 週であったが, 新生児に奇形などの異常を認めなかった。妊娠していない婦人に使用したものは 4 例である。

副作用: 点滴静注による自覚的副作用は全く認められなかった。血液一般検査として Hb 量, 赤血球数, Ht 値, 白血球数, 血小板数(直接法), 肝機能検査として GOT, GPT, 黄疸指数, Alp. (KING-ARMSTRONG 単位), および腎機能検査では BUN などを調べた。

FOM 使用前後の検査値を比較できたものは GOT, GPT, 黄疸指数, BUN ではそれぞれ全例, また Alp. では 2 例, 血小板数では 2 例であったが, これらの諸検査成績に異常は認められなかった (Table 2, Fig. 1)。とくに GOT, GPT, Alp. の上昇例はみられなかった。

骨盤腹膜炎 (症例 7) では FOM 使用前の黄疸指数 11.0, 使用後は 9.0 ではじめからやや高値を示し, 使用後は低値を示した。したがって黄疸指数の軽度上昇は基礎疾患の影響と考えられる。

また妊娠中毒症の認められない妊娠中期, 末期の妊婦に本剤を使用した, 浮腫や尿蛋白の発現などはみられなかった。本剤は Na を含有しているため妊娠中毒症合併の妊婦に対する使用は慎重を要するものと考えられる。自験例では異常が認められなかったけれども, 例数が少ないのでさらに今後の検討を要するものと考えられる。

む す び

われわれは静注用 Fosfomycin を産婦人科感染症に点滴静注によって使用した結果, 次の結果が得られた。

1. 急性腎盂腎炎, 骨盤腹膜炎, 産褥熱, 妊娠に合併した急性気管支炎など合計 7 例に使用し, 著効 6 例, 有効 1 例で, 有効率は 100% であった。

2. 血液一般検査, 肝・腎機能検査には異常が認められなかった。

3. 自覚的副作用は全くなかった。

文 献

- HOLLOWAY, W. J. & J. CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 327~331, 1970
- STAPLEY E.O. *et al.*: Phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 284~290, 1970
- BRNETT, J. A.; P. M. SOUTHERN *et al.*: Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infecti-

- ons. Antimicrob. Agents & Chemother. -1969 : 349 ~
351, 1970
- 4) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics

of fosfomycin after intravenous administration
in man. Antimicrob. Agents & Chemother. -1969 : 316
~ 321, 1970

CLINICAL RESULTS ON FOSFOMYCIN AFTER DRIP INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASATARO YAMAMOTO and FUTOSI KAWAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Takatsu Central Hospital

Drip intravenous infusion of fosfomycin was used in 7 cases, consisting of obstetrical and gynecological infection, and the following results were obtained.

1. Excellent effects were noted in 6 cases of acute pyelonephritis, pelvic peritonitis, puerperal fever and acute bronchitis, and good effect was noted in one case of acute pyelonephritis. Clinically effective rate was found to be 100%.
2. In all cases, there was no untoward laboratory finding of the hematological, renal and hepatic function tests done prior to and upon completion of the drug treatment.
3. No subjective symptom was observed.