

## 静注用 Fosfomycin による女子尿路感染症の使用経験

加藤 喜市・武田 祥子

河西 十九三・大内 義智

千葉市立病院産婦人科

### 緒 言

Fosfomycin (FOM) は米国 Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質で、従来の抗生物質とは全く異なる化学構造をもつ極めてユニークな物質である。

今回、我々は静注用 FOM を女子の尿路感染症 12 例に使用する機会を得たので、その臨床効果について報告する。

### 吸 収・排 泄

当科に入院した子宮頸癌 0 期および子宮筋腫患者の 2 名につき、早朝空腹時、FOM 1.0 g を注射用蒸留水 20 ml に溶解、5 分間かけて静注し、1/2、1、2、4、6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は、試験菌として *Proteus* sp. (MB 838) を使用、培地は nutrient agar (Difco) pH 7.0 を用いた薄層カップ法である。血液は血清だけを分離し、予想力価に 0.05 M tris buffer pH 7.0 で希釈、尿も同様に希釈して注入液とした。

血中濃度は、静注後 30 分で平均 46.3  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示し、以後漸減し 6 時間値は 3.8  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 1, Fig. 1)。尿中濃度は 1,000 mg 静注後最高値

は 1~2 時間にあり、以後漸減するが、6 時間値でもなお 1,775  $\mu\text{g/ml}$  であり、4 時間で 48.4% と約半分の回収率であった (Table 2, Fig. 2)。

### 臨 床 的 事 項

1) 対象 当科で尿路感染症と診断された外来患者 10 名、入院患者 2 名の計 12 症例で、病型は急性 8 例、慢性 4 例である。

2) 投与方法 原則として 1 日 1 回 FOM 1.0 g を注射用蒸留水 20 ml に溶解し、5 分間かけて静注した。Case 9 では one shot 静注により、悪心を訴えたため 5% ブドウ糖液 100 ml に本剤を溶解し、約 1 時間で点滴静注したところ悪心は認められなかった。Case 10 では 1 日 1.0 g one shot 静注後、引続き症状残存しているため 5% ブドウ糖液 100 ml に FOM 2.0 g 溶解して 5 日間点滴静注した。投与期間は 4 日 1 例、5 日 6 例、7 日 2 例、8 日 1 例および 10 日 2 例であった。

### 3) 臨床効果の判定基準

著効、有効、無効の 3 群に分け、次のように判定した。

著効：主要自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に到ったばあい。

Table 1 Serum levels of fosfomycin

(1,000 mg i.v.)

Case No.	Age	Weight (kg)	1/2	1	2	4	6 hrs.
1	52	55.0	58.0	29.1	20.0	6.4	3.7 $\mu\text{g/ml}$
2	38	53.0	34.5	27.9	23.5	6.0	3.8
Average			46.3	28.5	21.8	6.2	3.8

Fig. 1 Serum levels of fosfomycin (1,000 mg i.v.)

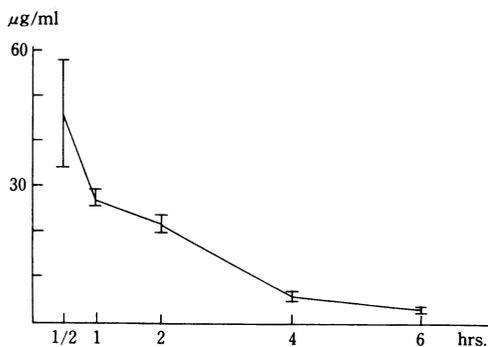
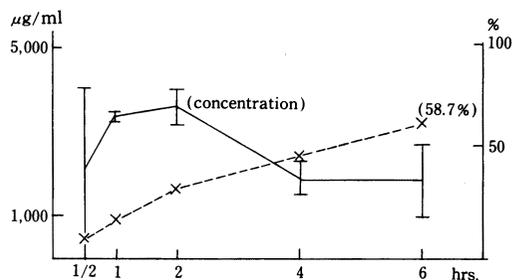


Fig. 2 Urinary excretion of fosfomycin (1,000 mg i.v.)



有効：主要自覚症状3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒したばあい。

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されなばあい。

#### 4) 臨床成績

全投与症例についての治療効果はTable 3に示した。前記の判定基準により結果をまとめてみると、急性膀胱炎では8例中、著効4例、有効4例で有効率100%であった。4例の慢性膀胱炎については有効2例、無効2例であった。なお、case 9, 10は子宮筋腫術後、case 11は子宮頸癌術後、case 12は子宮頸癌照射後であった。急性膀胱炎の検出菌についてみると、*E. coli* 5株、*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Enterococcus* 1株であった。

#### 5) 副作用

FOM 試用中の副作用の出現について、全例、血液一般所見(Hb, RBC, WBC)、肝機能(GOT, GPT)、腎機能(BUN)など検討を行なったが、one shot 静注による悪心1例を除いて本剤に関係あると思われるような副作用

は認められなかった(Table 4)。なお、悪心を訴えた1例も、以後本剤を5%ブドウ糖液100mlに溶解し、約1時間かけて点滴静注したところ、なんらの自覚症状も認められなかったため、この点は投与方法により充分解消されうものと考えられる。また1例(case 4) FOM投与2カ月前に巨大子宮筋腫兼子宮内膜症で手術し、同時に輸血1,000mlを施行した症例は投与前ややGOT, GPTとも高値を示していたが、入院して肝炎の治療と並行してFOMを投与したところ、投与後はむしろトランスアミナーゼの改善をみている。

#### 考 案

急性膀胱炎8例と慢性膀胱炎4例の計12例にFOMを投与し、急性症では有効率100%であった。女子の急性単純性膀胱炎が自然治癒傾向の高い疾患であるとはいうものの、全例治癒したことはFOMが尿路感染症に有効な薬剤であることを示していよう。また投与量も1日1.0gで充分有効であることを示した。慢性膀胱炎と診断した4例中3例は、FOM投与前の好気培養で細菌を認

Table 2 Urinary excretion of fosfomycin

(1,000 mg i.v.)

Case No.	1/2	1	2	4	6 hrs.	Recovery
1	4,000 14.0	3,300 9.9	3,150 11.0	2,125 14.9	950 (μg/ml) 7.6 (%)	57.4 (%)
2	0 0	3,275 13.1	3,925 19.6	1,425 14.3	2,600 13.0	60.0
Average	2,000 7	3,288 11.5	3,538 15.3	1,775 14.6	1,775 10.3	58.7

Table 3 Effects of fosfomycin in urinary tract infections

Case No.	Age	Diagnosis	Before treatment			Sensitivity		
			symptom	leucocyte	culture	ABPC	CER	GM
1	39	Acute cystitis	Miction pain, polakisuria, haematuria	##	<i>E. coli</i>	##	##	##
2	42	"	"	##	<i>E. coli</i>	##	##	##
3	27	"	"	8~10	<i>E. coli</i>	##	##	##
4	51	"	"	##	<i>E. coli</i>	+	##	##
5	42	"	Miction pain, polakisuria	##	<i>Staph. epidermidis</i>	##	##	##
6	44	"	"	##	<i>E. coli</i>	##	##	##
7	40	"	"	##	<i>Staph. epidermidis</i>			
8	51	"	Polakisuria, sense of residual urine	1~2	<i>Enterococcus</i>			
9	39	Chronic cystitis	Miction pain, polakisuria	—	—			
10	40	"	Miction pain, sense of residual urine	1~2	<i>Staph. epidermidis</i>			
11	51	"	"	1~2	—			
12	42	"	Haematuria, sense of residual urine	3~4	—			

Table 4 Laboratory findings

Case No.	Hemoglobin (g/dl)		Hematocrit (%)		Erythrocyte ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )		Leucocyte (/mm <sup>3</sup> )		GOT		GPT		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12.0	12.4	37	37	371	388	4,700	6,300	17	17	5	3	15	15
2	13.1	12.9	40	40	414	432	10,800	7,900	17	23	10	15	15	15
3	12.4	13.1	40	42	451	442	7,300	6,900	12	17	3	5	15	15
4	13.5	14.0	40	41	478	453	9,700	8,000	53	14	64	7	15	15
5	12.4		37		380	399	6,000	5,500	13	12	6	1	15	15
6	12.9	13.4	38	40	461	479	5,900	5,300	39	26	26	18	15	15
7	11.9	12.3	37	37	390	402	3,600	4,500	15	10	7	2	15	15
8	8.3	8.2	29	28	405	431	5,400	5,500	13	12	3	3	15	15
9	10.0	10.6	30	31	395	351	6,200	4,900	15	17	5	8	15	15
10	12.9	12.4	39	39	428	416	4,800	5,700	12	13	4	3	15	
11	14.4	14.1	43	41	480	484	4,900	6,000	32	14	25	5	15	15
12	10.8	10.2			376	382	4,900	5,500	22	10	8	2	15	15

B: before administration A: after administration

めていないが、その前に他の化学療法剤投与を受けておりそのための培養陰性と考えられる<sup>5)6)</sup>。すなわち3症例いずれも再発性膀胱炎の既往があり、今回のFOM投与前にも大腸菌感染による慢性膀胱炎として、case 9はドキシサイクリン200mg 7日間、case 11, 12はニトロフラントイン400mgをおのおの3~5日間投与されている。しかし膀胱炎の診断で最も重要なことは膿球の証明であり<sup>5)</sup>、尿沈渣の鏡検で白血球が毎視野に1個以上認められれば尿路感染症が存在すると考えて<sup>7)</sup>、FOMの投与を行ない、case 11だけ自覚症状とともに白血球も陰性となったので有効とした。他の2例は、いずれも自

覚症状は改善されず、case 9はFOM投与後 *E. coli* が再検出され、また膿球も尿沈渣中に残存しているため無効とした。また、これら3症例とも、前述のとおり婦人科合併症を有し、膀胱炎を反復していることから、尿路の器質的および機能的障碍の存在を考えるべきと思われるし、あるいはまたMOOREらのいう尿道因子 (female prostate)<sup>8)</sup> も考慮に入れて治療すべきであろう。吸収・排泄では、尿中回収率で6時間値58.7%とやや低値の傾向を示した。

副作用ではほとんどみるべきものはなく、むしろGOT, GPTの軽度上昇例に用いて投与後下降した例を経験した。

### 結 語

1) FOM 1.0g one shot 静注後の血中濃度は静注後30分で46.3  $\mu$ g/mlと最高値を示し、6時間値は3.8  $\mu$ g/mlであった。尿中排泄における最高濃度は投与後1~2時間にあり、6時間までの回収率は58.7%であった。

2) 女子の尿路感染症12例にFOMを静脈内投与し、急性症では著効4例、有効4例と有効率100%であった。慢性症では2例有効、2例無効であった。

3) 急性膀胱炎の検出菌は、*E. coli* 5株、*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Enterococcus* 1株であった。

4) 副作用としては1例にだけone shot 静注で悪心を認めた。しかし、投与方法の変更(点滴静注)後は悪心は認められなかった。臨床一般検査においては全例副作用と思われる所見は認められなかった。

### 文 献

- 1) STAPLEY, E. O. & D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonycin. I. Discovery and *in vitro* biological charac-

Daily dose (g) $\times$ days	After treatment			Result	Side effect
	symptom	leucocyte	bacteria		
1.0 $\times$ 7	—	1~2	—	Good	—
1.0 $\times$ 4	—	1~2	—	Excellent	—
1.0 $\times$ 5	—	—	—	Excellent	—
1.0 $\times$ 8	—	—	—	Good	—
1.0 $\times$ 5	—	—	—	Excellent	—
1.0 $\times$ 5	—	—	—	Excellent	—
1.0 $\times$ 5	—	2~3	—	Good	—
1.0 $\times$ 10	—	1~2	—	Good	—
1.0 $\times$ 7	+	8~10	<i>E. coli</i>	Poor	Nausea
1.0 $\times$ 5 2.0 $\times$ 5	—	—	—	Good	—
1.0 $\times$ 5	—	—	—	Good	—
1.0 $\times$ 5	+	1~2	—	Poor	—

- tarization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1969 : 284~290, 1970
- 2) FOLTZ, E. L.; H. WALLICK & C. ROSENBLUM : Pharmacodynamics of fosfomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1969 : 322~326, 1970
- 3) 第22回日本化学療法学会総会, シンポジウム「Fosfomycinの評価」。Chemotherapy 22 : 1546~1554, 1974
- 4) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会, ラウンドテーブルディスカッション「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。Chemotherapy 23 : 3226~3231, 1975
- 5) 西浦常雄 : 婦人の膀胱炎。産婦治療 28 : 1, 1974
- 6) 石神襄次 : 女性の尿路感染症とその治療。産婦治療 31 : 190, 1975
- 7) 河田幸道, 他 : 日泌尿会誌 61 : 633, 1970
- 8) MOORE, T. : The urethra in relation to recurrent infection. *Urinary Tract Infection* 20 : 193, 1968

## CLINICAL EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF FOSFOMYCIN IN FEMALE URINARY TRACT INFECTIONS

KIICHI KATOH, SACHIKO TAKEDA,

TOKUZO KASAI and YOSHITOMO OHUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba City Hospital

The therapeutic efficacy of intravenous administration of fosfomycin has been determined in female urinary tract infections, and the following results were obtained.

- 1) Serum level and urinary excretion : By means of thin layer cup method, serum level was measured after the intravenous administration of fosfomycin 1,000 mg. Its concentration was maximum at 30 minutes (46.3  $\mu\text{g/ml}$ ), and a value of 3.8  $\mu\text{g/ml}$  remained even after 6 hours. As to the urinary excretion, the highest value was obtained 1~2 hours after the administration, and the urinary recovery rate was 58.7% within 6 hours.
- 2) Fosfomycin was used for 12 patients with urinary tract infections. Among the 8 cases of acute cystitis, excellent effect was found in 4 cases and good result in 4 cases, positive rate being 100%. In case of chronic urinary tract infections, on the other hand, both good and poor results were obtained in 2 cases.
- 3) No side effect was observed throughout the course of the treatment of fosfomycin, except for nausea only in one case.