

Fosfomycin に関する研究 (その2)

青河 寛次・皆川 正雄・古田 典夫

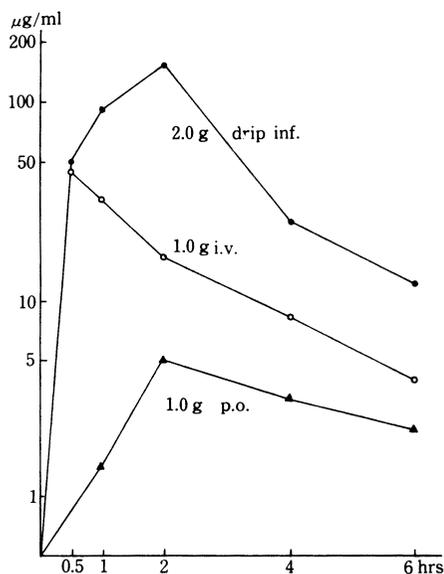
社会保険神戸中央病院産婦人科

山路 邦彦・杉山 陽子

近畿母児感染症センター

Fosfomycin (FOM) の臨床意義につき、前報にひきつづいて、その Na 塩製剤の静脈内投与をめぐる問題のう

Fig. 1 Blood levels after intravenous, drip infusion and oral administration of fosfomycin in healthy volunteers



Fosfomycin		Blood level (µg/ml)				
		0.5	1	2	4	6 hrs
I.V.	1.0 g	46.1 ± 7.3	32.0 ± 4.4	16.9 ± 5.1	8.3 ± 3.6	4.1 ± 2.7
Drip inf.	2.0 g	49.3 ± 5.6	92.0 ± 10.8	153 ± 12.6	25.0 ± 6.0	12.2 ± 5.3
P.O.	1.0 g		1.4 ± 0.8	5.2 ± 1.2	3.6 ± 1.4	2.3 ± 1.0

Table 1 Foetal blood levels in pregnant dogs after intravenous administration of fosfomycin

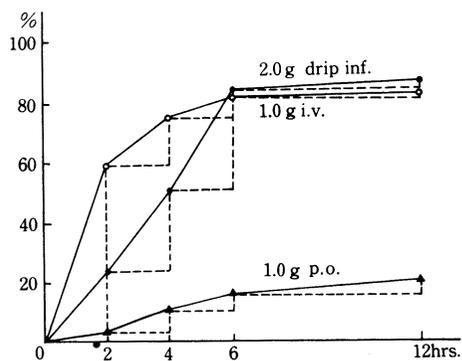
20 mg/kg i.v.		Blood level (µg/ml)				
		0.5	1	2	4	6 hrs
Case 1	Maternal	31.0	18.4	10.7	3.0	1.2
	Umbilical	9.7	7.2	5.1	1.8	0.7
Case 2	Maternal	25.3	17.0	9.4	2.6	0.9
	Umbilical	6.6	4.3	2.9	1.1	0.4

ち、体内移行ならびに臨床成績を検討したので報告する。

I. 体内移行

動物およびヒトにおける Fosfomycin 静脈内投与時の体内移行を追求した。測定方法は、*Proteus* sp.(MB838)

Fig. 2 Urinary excretion after single intravenous, drip infusion and oral administration of fosfomycin in healthy volunteers



Fosfomycin	Urinary excretion (%)			
	0-2	2-4	4-6	6-12 hrs.
I.V. 1.0 g	59.2 ± 7.3	16.5 ± 4.9	4.7 ± 3.1	2.3 ± 1.3
Drip inf. 2.0 g	21.5 ± 3.4	28.0 ± 6.6	33.1 ± 7.0	3.7 ± 2.0
P.O. 1.0 g	2.6 ± 1.8	10.3 ± 4.2	5.1 ± 2.4	3.0 ± 1.7

Table 2 Distribution of fosfomycin into various tissues after single intravenous administration in pregnant rabbits

20 mg/kg i.v.	Tissue distribution (µg/g)	
	Maternal	Foetal
Serum *	29.4	9.5
Brain	trace	trace
Heart	8.6	5.3
Lung	14.8	7.8
Liver	2.0	1.1
Kidney	46.3	20.4
Urine *	2,600	920
Uterus	3.7	
Amnionic water *		85

* µg/ml

Table 3 Clinical effects of fosfomycin intravenous therapy in gynecological-obstetrical fields (1)

No.	Case		Diagnosis	Isolated organisms		FOM	Clinical result	Side effect	Remarks
	Age	Body weight (kg)		Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	(Single dose \times Times/day \times Days)			
1	27	51	1) pregnancy X M. 2) vorzeitiger Blasensprung, delayed labor 3) postoperative infection of cesarean section			$1.0\text{g} \times 2 \times 10$	+	-	
2	25	55	1) pregnancy X M. 2) frühzeitiger Blasensprung, CPD 3) postoperative infection of cesarean section	<i>Staphylo. aureus</i> <i>Bacteroides</i>	6.25 50	$1.0\text{g} \times 2 \times 5$?	-	Effect judgment is impossible because of combined therapy with CEZ.
3	28	47	intrauterine infection of puerperium	<i>E. coli</i>	6.25	$1.0\text{g} \times 2 \times 5$	+	-	
4	32	52	1) pelveoperitonitis 2) pyosalpinx			$1.0\text{g} \times 2 \times 7$	-	-	
5	27	45	pelveoperitonitis	<i>E. coli</i>	6.25	$1.0\text{g} \times 2 \times 10$	+	-	
6	44	58	pelveoperitonitis	<i>Bacteroides</i> <i>Staphylo. aureus</i>	50 6.25	$1.0\text{g} \times 2 \times 7$	+	-	
7	45	37	1) myoma of the uterus 2) intrapelvic infection after operation			$1.0\text{g} \times 2 \times 5$	+	-	
8	52	45	1) uterine cancer 2) retroperitoneal suppuration	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Peptococcus</i> sp.	6.25 250 100	$1.0\text{g} \times 2 \times 10$	-	-	
9	62	46	terminal infection of uterine cancer	<i>Streptococcus haemoly.</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	6.25 12.5 >100	$1.0\text{g} \times 2 \times 8$	±	-	
10	45	47	1) after operation of myoma of the uterus 2) subacute pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas aerug.</i> ($>10^8/\text{ml}$)	12.5 3.12	$1.0\text{g} \times 2 \times 10$	+	-	
11	39	62	1) pregnancy VIII M. 2) acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> ($>10^8/\text{ml}$)	3.12	$1.0\text{g} \times 2 \times 6$	+	-	newborn: normal
12	27	58	1) pregnancy X M. 2) acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>Staphylo. aureus</i> ($>10^8/\text{ml}$) <i>Klebsiella</i> sp. ($0.4 \times 10^8/\text{ml}$)	6.25 3.12 250	$1.0\text{g} \times 2 \times 8$	-	-	newborn: normal
13	37	48	1) chronic cystitis 2) VUR	<i>E. coli</i> ($0.8 \times 10^8/\text{ml}$)	50	$1.0\text{g} \times 2 \times 5$	+	-	

株を被検菌とし nutrient agar (Difco) 培地を用いた cup 法により検討し、その標準曲線作製には 0.05 M tris buffer を使用した。

a) 健康人における体内濃度

FOM 静脈内 one shot (1.0 g)・静脈内点滴 (2.0 g)・経口 (空腹時 1.0 g) 単回投与時の血中濃度・尿中排泄を、cross over exp. により測定した。実験対象は、年齢: 19~25 (平均 23.5) 歳、体重: 46.2~53.1 (平均 51.0) kg で、腎・肝機能の正常なことを確認した健康婦人 volunteers : 5名である。

その血中濃度 (Fig. 1) は、静注 (溜水 20 ml に溶解約

5分でゆっくりと投与) 時 30分値: $46\mu\text{g/ml}$ で、1,2時間値: 32, $16.9\mu\text{g/ml}$ と低下し、4,6時間値もなお 8.3, $4.1\mu\text{g/ml}$ を維持した。静脈内点滴投与 (10% キシリトール 500 ml に溶解、2時間所要) 時 30分値: $49\mu\text{g/ml}$ で静注 1.0 g 投与の peak level に等しく、1,2時間と点滴持続時には、 $92,153\mu\text{g/ml}$ と高い上昇値をつづけた。その後点滴終了とともに血中濃度は急激に低下し、そのカーブは静注時に近似し、4,6時間値: 25.0, $12.2\mu\text{g/ml}$ である。

これに対し、経口 1.0 g 投与時には、1時間値: $1.4\mu\text{g/ml}$ で、peak level にあたる 2時間値: $5.2\mu\text{g/ml}$ である。その後、4,6時間値: 3.6, $2.3\mu\text{g/ml}$ と低下した。

Table 4 Clinical effects of fosfomycin intravenous therapy in gynec-obstetrical fields (2)

Diagnosis		No. of cases	Daily dosage × Period (g×days)	Clinical results				
				Excellent	Good	Fair	Failure	Questionable
Puerperal fever		3	2 × 5 ~ 10		2			1
Pelveoperitonitis		3	2 × 7 ~ 10	1	1		1	
Postoperative inf.		2	2 × 5 ~ 10		1		1	
Terminal inf. of malignant tumor		1	2 × 8			1		
Genital inf. (Subtotal)		9		1	4	1	2	1
UTI	Non-obstructive	Upper	1	2 × 10		1		
	Obstructive	Upper	2	2 × 6 ~ 8		1	1	
		Lower	1	2 × 5		1		
	(Subtotal)		4			3	1	
Total		13	2 × 5 ~ 10	1	7	1	3	1

いっぽう、FOMの尿中排泄 (Fig. 2) をみると、静注時には0~2時間値:59.2%の高値を示し、2~4時間値:16.5%、4~6時間値:4.7%で、この間に大部分が回収され、6~12時間値:2.3%である。また、静脈内点滴時には、血中濃度の推移をよく反映した値を示し、0~2時間値:21.5%、2~4時間値:28.0%であり、4~6時間値:33.1%となるから、結局この間に静注 one shot にほぼ等しい尿中移行をえたこととなる。

これに対し、経口投与時には0~6時間値で18.0%と低く、6~12時間値も3.0%である。

結局FOMの尿中回収率(0~12時間)は、静注:82.7%、点静:86.3%、経口:21.0%となる。

このように、FOMは静脈内投与で著しい高血中濃度を peak level 出現時間とその高さおよび持続のいずれの点でも明らかに呈し、尿中排泄においてもこの動向をよく反映した成績であるから、経口投与に比しきわめて効率のよい体内移行をうることがわかる。

b) 妊娠動物における胎児側移行

妊娠犬:2尾につきFOM:20 mg/kg 静脈内 one shot 投与したさいの母体血および臍帯血中濃度を連続測定したところ、Table 1の成績である。すなわち、臍帯血は母体血に比し0.5~1時間値:1/3~1/4、2時間値:1/2程度である。

また、妊娠家兔:3羽にFOM 20 mg/kg 静脈内投与30分後に母・仔を放血致死させ、剔出臓器にpH 7.0の0.05 M tris bufferを5~10倍量加えホモジナイズを経た遠沈上清を検体として、胎児臓器内移行を観察したところTable 2のとおりである。すなわち、胎児臓器にもFOMはよく移行し、その順序は尿>羊水>腎>血清>肺>心>肝>脳の順であり、これは母体臓器における傾

向にほぼ等しいものと考えられる。その胎児:母体比は、血液・尿で1/3、諸臓器ではほぼ1/2前後相当である。

II. 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染:13例に対し、Fosfomycin 静脈内投与による治療効果ならびに生体への影響を観察した。FOMは1回1.0 gを10%キシリトール500 mlに溶解し約2時間所要で、1日2回ずつ静脈内点滴投与した。

a) 治療効果

産褥熱:3例、骨盤腹膜炎:3例、術後感染:2例、悪性腫瘍末期感染:1例、単純性尿路感染:1例、複雑性尿路感染:3例の比較的重症な症例に対し、FOM治療を行ったところ、Table 3, 4の結果をえた。

産褥熱:悪寒を伴う発熱38.9°Cの経陰分娩3日後の産褥子宮内感染(No. 3)では、子宮内容から*E. coli*(MIC:6.25 µg/ml)を分離したが、FOM3日間投与で急速に下熱し有効だった。

早期破水による羊水感染時の帝切分娩:2例(No. 1, 2)では、いずれも下熱効果を認めた。このうち、先行投与したCEZ 10 g/day×3日間無効だった症例(No. 1)は、FOM投与により発熱38°Cはようやく快方にむかったものの、微熱はなかなか消失せず、10日間投与により臨床所見の消退を認めたので、本例は化療初期にFOMを増量投与すればさらに適確な効果をえたものと推定される。他の1例(No. 2)は、*Staphylococcus aureus*(MIC, FOM:6.25 µg/ml, CEZ:1.56 µg/ml), *Bacteroides*(FOM:50 µg/ml, CEZ:3.12 µg/ml)を検出し、CEZ 10 g/day同時併用のため、FOMの化療効果判定が不詳だった。

骨盤腹膜炎:骨盤腹膜炎:3例のうち2例(No. 5, 6)に有効であり、2例とも38°Cの発熱が本剤投与3~4日

Table 5 Clinical examination on fosfomycin intravenous therapy

Clinical examination	No. of tested	Before → After			
		Normal ↓ Normal	Normal ↓ Abnormal	Abnormal ↓ Normal	Abnormal ↓ Abnormal
Ht	11	7			4
Hb	11	7			4
Red cell count	11	6			5
Reticulocyte cell count	8	8			
Thrombocyte cell count	10	10			
White cell count	11	2		1	8
Picture of white cell	11	3		3	5
S-GOT	11	11			
S-GPT	11	11			
Al-P-ese	11	11			
LDH	9	9			
CCF	9	9			
TTT	11	11			
Total bilirubin	10	10			
Direct bilirubin	10	10			
Indirect bilirubin	10	10			
Total protein	11	9			2
A/G	11	10		1	
S-Na	8	8			
S-K	8	8			
S-Ca	8	8			
S-BUN	11	11			
S-Creatinine	11	11			
Creatinine clearance	7	6			1
PSP	7	7			
Albuminuria	11	8		3	
Glucosuria	11	11			
Pyuria	11	4		5	2
Haematuria	11	4		5	2
Direct COOMB'S test	11	11			
Indirect COOMB'S test	11	11			

間で下熱し、数日後には圧痛性抵抗もほとんど触知しなくなった。卵管溜膿腫を伴う症例 (No. 4) では、37.5°C 前後の発熱を FOM 7 日間投与中も持続し無効だった。

術後感染: CEZ 6 g/day × 3 日間投与無効だった子宮筋腫術後発熱例 (No. 7) では、発熱 38°C が FOM 投与 3 日間で平熱化した。また、子宮癌根治手術後の骨盤死腔炎 (No. 8) では、FOM 投与により、発熱 38.3°C からやや下熱したにとどまり、血性膿性分泌をつづけた。この

症例では尿から *E. coli* (MIC: 6.25 μg/ml), *Klebsiella* sp. (250 μg/ml), 膿から *Peptococcus* sp. (100 μg/ml) を検出し、6 日後菌陰性となった。

悪性腫瘍末期感染: No. 9 は子宮頸癌 4 期で病巣感染のため膿性~腐敗性帯下と 37.5°C 前後の微熱をつづけていた。分泌物からは、*Streptococcus hemolyticus* (MIC 6.25 μg/ml), *E. coli* (12.5 μg/ml), *Bacteroides* (>100 μg/ml) を多数検出した。FOM 投与 4 日目ごろから下熱し、7 日目ごろには腐敗性帯下はほとんど消退し、菌もきわめて少数検出する程度となったが、しかし、FOM 8 日間投与で中止したところ再び化療以前の症状を再現するに到った。

非閉塞性尿路感染: 子宮筋腫術後で尿から *E. coli* (MIC: 12.5 μg/ml), *Pseudomonas aeruginosa* (3.12 μg/ml) を分離した亜急性腎盂腎炎 (No. 10) に対し、FOM 投与により 3 日後: 発熱 37.9→36.8°C, 5 日後: 細菌尿、膿尿の消失をきたした。

閉塞性尿路感染: 妊娠 10 カ月, 8 カ月の急性腎盂腎炎: 2 例 (No. 12, 11), 術後癒着, VUR を随伴した慢性膀胱炎: 1 例 (No. 13) に対し、FOM をそれぞれ 8, 6, 5 日間投与し、後 2 例に有効、前 1 例に無効だった。

発熱 39.9°C の妊娠 10 カ月例 (No. 12) では、化療前 *E. coli* (MIC: 6.25 μg/ml), *Staphylococcus aureus* (3.12 μg/ml) を検出し、FOM 投与 5 日後には細菌尿の一時的消失および膿尿の好転をきたしたが、しかし、37.5°C の体温をつづけ、8 日後 *Klebsiella* sp. (MIC: 250 μg/ml) に菌交代し発熱 38°C をきたしたので、他剤に変更した。

発熱 40.2°C, 悪寒を伴う、妊娠 8 カ月、習慣流産例 (No. 11) では、*E. coli* (MIC: 3.12 μg/ml) を分離したが、投与 2 日目には細菌尿および尿所見好転し、4 日目に完全に下熱した。

慢性膀胱炎例 (No. 13) では、*E. coli* (MIC: 50 μg/ml) も FOM 治療 2 日目に消失、5 日目にはすべての臨床所見も治癒し、follow up 2 週目の成績も再発徴候を認めなかった。

このように、婦人内性器感染: 9 例, 尿路感染: 4 例に対し、FOM 静脈内投与 2 g/day × 5~10 日間により、著効: 1 例, 有効: 7 例, やや有効: 1 例, 無効: 3 例, 不詳: 1 例の結果をえた。この知見は、FOM 投与量を 1 日 2 g と限定した field trial であり、もし増量していればさらに有効性をたかめえたものと推定される。

b) 生体への影響

静脈内点滴投与した 13 例すべてにおいて、胸部不隠感、血管痛、頭痛、悪心ならびにアレルギー反応をふくむ副作用は、なんら経験しなかった。ただし、子宮頸癌例で点滴管から静脈外に洩出した FOM 溶液により、かなり強い局所痛を認めたことがあったが、局所の壊死そ

の他の障害はなく、一過性であった。

投与した13例中、副現象として菌交代をきたした3例があり、尿路感染における *Klebsiella* sp. の尿中出现、内生殖器感染:2例における膈内への *Candida albicans* 出現があった。

投与前後における臨床検査を実施した11例では、Table 5のとおり薬剤投与によると思われる異常値を全く経験しなかった。また、妊娠8、10カ月時にFOMを投与した2例で、のちに正常分娩した新生児は、いずれも仮死徴候なく、新生児黄疸も正常経過をたどった。

III. む す び

Fosfomycin-Naの臨床意義を明らかにするため、その静脈内投与における体内移行ならびに臨床成績を検討したところ、次の所見をえた。

1. FOM静脈内投与により経口投与に比べ著しく高い血中濃度を示し、その持続もまた良好であった。その尿中排泄(0~12時間)は80%以上の回収率をえ、経口投与の4倍に達した。

2. 妊娠動物におけるFOM静注時の胎児側移行は、母体の良好な体内濃度をよく反映し、胎児臓器組織では、

尿>羊水>腎>血清>肺>心>肝>脳の移行を示した。

3. 産褥熱、骨盤腹膜炎などの内生殖器感染:9例、妊娠末期におけるなどの尿路感染:4例にFOM 2g×5~10日間静脈内投与した結果、比較的重症だったのにかかわらず、9例に化学療法効果をきたした。

4. 治療例では13例すべてになんらの副作用はなかった。投与時随伴現象としては、菌交代を3例に認めた。投与前後における臨床検査成績では、肝機能をふくめ特記すべきなんらの異常には遭遇しなかった。

本論文の要旨は、昭和49年12月、徳島市における第22回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

参 考 文 献

- 1) 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
- 2) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK. : Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemoth. - 1969 : 316~321, 1970
- 3) KWAN K.C. & E.L. FOLTZ : Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. J. Pharmac. Sciences 60 (5): 678~685, 1971

A STUDY ON FOSFOMYCIN (II)

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and NORIO FURUTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Social Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

The Kinki Center for Infectious Disease of Mothers and Children

In order to evaluate the clinical effects of fosfomycin-Na (FOM-Na), distribution into the internal organs, and clinical effects were studied, and results obtained being summarized below.

1. The intravenous administration of FOM-Na produced higher concentration maintained for a rather long time, in comparison with that obtained in the oral administration. The urinary excretion rate was more than 80%, four times as high as that in oral route.

2. The distribution into the fetus after intravenous administration of FOM-Na to pregnant animals well reflected the concentrations in the maternal organs, the highest concentration was found in the urine, followed by amniotic fluid, kidney, serum, lung, heart, liver, and brain in order.

3. FOM-Na was administered to 9 cases of genital infections such as puerperal fever and pelvic peritonitis, etc. and 4 cases of urinary tract infections in the terminal studium of pregnancy, at a dose of 2g for 5 to 10 days by intravenous route.

The chemotherapeutic effects were obtained in 9 cases despite their serious condition.

4. No side effects were observed in the above 13 cases. Superinfection was observed in 3 cases as accompanying symptom.

No abnormal findings were also noted in laboratory tests including liver function conducted before and after medication.