

産婦人科領域における Fosfomycin の治療効果について

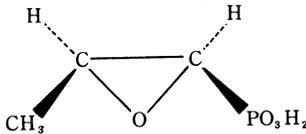
清水 潤 司

国立福山病院産婦人科

はじめに

Fosfomycin (FOM に以後略す) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発され、きわめてユニークな化学構造 (Fig. 1) をもつ新しい抗生物質である。

Fig. 1 Chemical structure of FOM



また広い抗菌スペクトラムを示し、とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に対し顕著な抗菌力を有するとわられている。特別な毒性も認めず、催奇形性も認められ

ていない¹⁾²⁾。

Merck 社のデータによると FOM-Ca の吸収は投与後 2 時間、FOM-Na では投与後 30 分で最高血中濃度に達し、また FOM-Ca の排泄は 24 時間で 30~40%、FOM-Na では 90% が尿中に排泄されるという³⁾⁴⁾。このような点から産婦人科領域の感染症に対して有効であるように思われる。

私たちはこの FOM の内服 (FOM-Ca)、および静注 (FOM-Na) を明治製薬 K. K. から提供をうけたので、臨床的使用経験について報告する。

対象および使用法

国立福山病院に入院中の術後、産後の尿路感染症 4 例、子宮周囲炎、子宮旁組織炎、膈壁膿瘍、産後急性乳腺炎

Table 1 Clinical results of FOM-Ca on patients with urinary tract infection

No.	Age	Infection	Complicated disease	Symptoms			Urinary findings					Daily dose & duration
				miction pain	pollakiuria	fever	RBC	WBC	EP	protein	isolated organisms	
1	26	Acute cystitis	Threatened abortion	+	+	-	6~7	10~11	6~7	0.2	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	1g × 3times × 5 days
2	33	"	Postpartum	+	+	-	5~6	13~14	6~7	0.3	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	"
3	52	"	Postoperation of uterine cancer	+	+	-	3~4	numerous	4~5	0.1	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	"
4	53	"	"	+	+	-	0~1	"	2~3	0.1	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	"

Table 2 Clinical results of FOM-Ca on patients with parametritis

No.	Age	Diagnosis	Symptoms	Isolated organisms	Daily dose & duration
1	26	Vaginal wall abscess (postpartum)	Pyrexia, local pain	<i>Enterobacter</i>	1g × 3times × 5 days
2	18	Pelvicoperitonitis, Douglas-abscess	Pyrexia, lower abdominal pain	<i>Klebsiella</i>	"
3	78	Uterine cancer (radiotherapy), parametritis	Much leukorrhea, lower abdominal pain	<i>Enterobacter</i>	"

Table 3 Clinical results of FOM-Ca on a patient with puerperal mastitis

No.	Age	Complicated disease	Mammary gland		Pyrexia	Enlargement of axillary lymph nodes	Pain	Organisms	Daily dose & duration
			stasis	induration					
1	24	Postpartum	+	+	37.5°C	+	+	<i>Staph.</i>	1g × 3times × 5 days

各1例の感染症に、FOM-Caを1日3g(1cap. 500mg)3回分服経口投与した。また、術後や子宮癌放射療法中の尿路感染症10例に対してFOM-Naを1日4g、朝夕2回に分け10%ブドウ糖液500mlに溶解し1時間30分で点滴静注した。

尿路感染症については尿中細菌の消失、尿中白血球の消失、発熱、自覚症状などによって著効、有効、無効を判定し、その他の感染症は疼痛、発熱、膿汁の消失などの自覚症状の改善や消失でもって著効、有効、無効と判定した。さらに、検出した菌の感受性ディスク試験を行ない、FOM投与前後に赤血球、白血球、血色素量、血清蛋白、S-GOT、S-GPT、BUN、PSPなどを測定し副作用などについても検討を加えた。

結 果

1. 経口投与例

私たちは子宮癌術後または分娩後、切迫流産のとき尿路感染を認め、起炎菌は4例ともに*E. coli*であった。Table 1に示すように自覚症状として排尿痛、頻尿があり、尿所見で白血球、蛋白尿、細菌を認めた。4例ともに5

Days until improvement of symptoms			Clinical effect	Side effect
subjective	urinary findings	fever		
3	5	—	Good	—
2	4	—	Excellent	—
2	5	—	Good	—
4	5	—	Good	—

Days until improvement of symptoms		WBC		Clinical effect	Side effect
removal of fever	others	before	after		
2	6	11200	6600	Fair	—
3	7	9600	4000	Fair	—
—	—	10100	7400	Poor	—

Days until improvement of symptoms		Clinical effect	Side effect
removal of fever	others		
1	3	Good	—

日間の経口投与をしたが自覚症状は3日で改善あるいは消失し、尿所見も4~5日で改善されすべてに有効であり、分娩後の1例は投与後2日目には自覚症状が消失し著効であった(Table 1)。子宮癌の放射治療中に子宮旁組織炎を起こし下腹部痛、抵抗、圧痛、帯下多量をきたした1例、分娩時に会陰側切開部位からの感染で膈壁膿瘍を起こし発熱、局所痛、熱感があつたもの1例、ガラス窩穿刺により膿汁を認めた子宮周囲炎の1例で分離できた起炎菌はグラム陰性菌の*Enterobacter* 2例、*Klebsiella* 1例であった(Table 5)。これらにFOM-Caを5日間経口内服したが、膈壁膿瘍では2日後、子宮周囲炎では3日後で解熱した。しかし、炎症部位の局所療法を併用していることもあり明確な効果は期待できなかった。また放射療法中の1例は自覚症状の改善を認めなかった(Table 2)。分娩後の産褥性乳腺炎で起炎菌は*Staphylo.*であり、解熱、局所硬結、腋窩リンパ腺腫大などは3日目に改善の傾向を示し膿瘍をつくらなかった。しかし乳房マッサージなどの局所療法を併用した(Table 3)。

2. 静注投与例

子宮筋腫術後4例、放射線療法中4例、分娩後1例、子宮外妊娠術後1例の尿路感染症にFOM-Naを点滴静注した(Table 4)。その起炎菌は*E. coli* 4例、*Klebsiella* 2例、*Pseudomonas* 1例、*Enterobacter* 1例、*Hafnia* 1例、*E. coli*+*Pseudomonas* 1例のすべてがグラム陰性桿菌によるもので、そのうち発熱したもの6例(60%)であったが軽度で38℃以下であった。これらについて著効4例(40%)、有効2例(20%)、やや有効2例(20%)、無効2例(20%)であつて有効率は6例(60%)であった。とくに著効の4例の起炎菌は*E. coli* 3例、*Hafnia* 1例であり、*E. coli*に有効と思われた。その他、起炎菌別のFOM-Naの治療効果はTable 6のとおりである。

FOM-Caの5例、FOM-Naの9例について投与前後のヘモグロビン値、血清蛋白、肝機能、腎機能などの影響を検討したがおのおのの値の変動は少なくほとんど影響ないものと思えた。また、胃腸障害、悪心嘔吐、頭痛、発疹などもFOMの両塩ともに認めなかった(Table 7, 8)。

考 按

FOMはアメリカMerck社、およびスペインCEPA社の共同開発によるもので*Streptomyces fradiae*、*S. viridochromogenes* および*S. wedmorensis*などの放線菌が産生する新しい抗生物質で抗菌力では両塩ともに同様のパターンを示しており、とくにグラム陰性桿菌に対して抗菌活性が認められたといわれている⁹⁾。産婦人科領域においてそのほとんどがグラム陰性桿菌によるものが多

Table 4 Clinical results of FOM-Na on patients with urinary tract infection

No.	Age	Infection	Complicated disease	Symptoms			Urinary findings					Daily dose & duration
				miction pain	pollakiuria	fever	RBC	WBC	EP	protein	isolated organisms	
1	42	Acute cystitis	Myoma of the uterus	+	-	-	2~3	8~10	0~1	0.3	<i>Pseud.</i> >10 ⁵ /ml	2g×2 times ×5 days
2	74	Acute pyelocystitis	Uterine cancer (radiotherapy)	+	+	37.8	2~3	7~10	-	0.2	<i>Kleb.</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
3	33	Acute cystitis	Myoma of the uterus	+	±	-	-	Numerous	8~10	0.2	<i>Hafnia</i> >10 ⁵ /ml	" ×4 days
4	49	Acute pyelitis	Myoma of the uterus	-	-	37.8	5~6	Numerous	1~2	0.3	<i>E. coli</i> <i>Pseud.</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
5	27	Acute cystitis	Extrauterine gestation	+	+	-	8~10	12~15	2~3	0.4	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
6	31	Acute cystitis	Uterine cancer (operation)	+	+	-	3~4	Numerous	4~5	1.0	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	" ×3 days
7	41	Acute pyelocystitis	Myoma of the uterus	±	+	37.6	5~6	12~15	-	0.4	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
8	54	Acute pyelocystitis	Uterine cancer (radiotherapy)	-	+	37.8	5~6	12~15	-	0.2	<i>Kleb.</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
9	48	Acute pyelitis	Uterine cancer (radiotherapy)	-	+	37.8	-	15~20	7~10	0.3	<i>Enterob.</i> >10 ⁵ /ml	" ×5 days
10	29	Acute pyelocystitis	Postpartum	±	+	38.0	12~15	Numerous	4~5	0.3	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	" ×2 days

Table 5 Susceptibility of isolated organisms to various antibiotics and clinical effects of FOM-Ca

No.	Isolated organisms	PC	SM	TC	KM	CL	ABPC	CER	GM	PL-B	CP	EM	Clinical effects
1	<i>E. coli</i>	-	-	+	-	≡	-	+	≡	≡	-	-	Good
2	<i>E. coli</i>	-	≡	≡	≡	≡	-	-	≡	≡	≡	-	Excellent
3	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	≡	-	≡	≡	≡	-	-	Good
4	<i>E. coli</i>	-	+	-	-	≡	-	+	≡	≡	-	-	Good
5	<i>Enterobacter</i>	+	±	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	-	Fair
6	<i>Klebsiella</i>	≡	≡	≡	≡	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	Fair
7	<i>Enterobacter</i>	±	≡	≡	≡	≡	+	≡	≡	≡	≡	-	Poor
8	<i>Staphylo.</i>	+	≡	≡	≡	-	≡	≡	≡	-	≡	≡	Good

く私たちの症例でも産褥性乳腺炎以外はグラム陰性桿菌であった。このために抗生剤はグラム陰性桿菌に対して有効なものが必要なわけである。現在グラム陰性菌に感

受性の顕著なものはあるが、その数は次第に減少しつつあり、いわゆる耐性菌に対する対処が臨床的に問題となる。私たちの症例でも、*E. coli* などに対してとくに有効

subjective	Days until improvement of symptoms		Clinical effect	Side effect
	urinary findings	fever		
3	5	—	Good	—
5	Not improved	Not improved	Poor	—
2	3	—	Excellent	—
—	5	Not improved	Fair	—
2	3	—	Excellent	—
2	3	—	Excellent	—
2	4	1	Good	—
2	3	Not improved	Fair	—
Not improved	Not improved	Not improved	Poor	—
1	3	2	Excellent	—

であった。

FOMは菌体内にとり込まれた後に細菌だけがもつ細胞壁に反応し細菌を死滅させるため殺菌的に作用するといわれている²⁾。血中濃度もFOM-Caでは投与後2時間で、FOM-Naは30分で最高値になり、排泄も24時間後でFOM-Caは30~40%、FOM-Naは90%が尿中へ移行される³⁴⁾。この点、産婦人科領域の疾患にとって適していると思われるし、また催奇形作用も認められない。

次にFOM-Caについて日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで産婦人科領域に関する疾患別効果をみると、尿路感染症の有効率は55例中48例有効で87.3%の有効率をみている。またそのうち、膀胱炎41例中39例で95.1%が有効であった。その他、子宮付属器炎80%、子宮内膜炎78.6%の有効率であった。起炎菌別治療効果は*E. coli* 47例中44例(93.6%)、*Staphylo. aureus* 12例中8例(66.7%)であったと報告している⁵⁾。私たちの症例でも同じような傾向を示しており、*Klebsiella*、*Enterobacter*は無効であり、また子宮癌放射療法中の症例では他の影響もあり効果が悪いようであった。副作用は文献によると13.6%をみており、下痢、悪心、軟便などの胃腸障害が主であるといっている⁵⁾。しかし、私たちはなんらの副作用を認めなかった。

昭和49年12月日本化学療法学会総会西日本支部総会ラウンドテーブルディスカッションで産婦人科領域のFOM-Naは70.5%の有効率を認め、起炎菌別ではこれも*E. coli* 25例中23例(92.0%)が有効で、FOM-Caと同様であったといっている⁵⁾。私たちも同じような傾向ではあったが、FOM-NaよりFOM-Caのほうがやや有効率がよいように思われた。副作用は点滴静注では全くみられなかった。

産婦人科領域では尿路感染症および内性器に有効であると考えられ、また長期に投与しても影響はないようである。このFOMの両塩を使用し適当な症例に正しく使

Table 6 Susceptibility of isolated organisms to various antibiotics and clinical effects of FOM-Na

No.	Isolated organisms	TC	KM	ABPC	GM	CP	CEX	CER	CEZ	EM	CBPC	PL-B	Clinical effects
1	<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	卅	—	—	—	—	—	—	卅	Good
2	<i>Klebsiella</i>	+	—	—	卅	—	—	+	+	—	—	卅	Poor
3	<i>Hafnia</i>	卅	卅	—	卅	—	+	+	卅	—	—	卅	Excellent
4	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	+	—	—	卅	—	—	—	—	—	—	卅	Fair
5	<i>E. coli</i>	+	—	—	卅	—	—	+	+	—	—	卅	Excellent
6	<i>E. coli</i>	+	—	—	卅	卅	—	—	—	—	—	+	Excellent
7	<i>E. coli</i>	—	—	—	卅	—	+	+	+	—	—	卅	Good
8	<i>Klebsiella</i>	+	—	—	卅	—	—	+	+	—	—	卅	Fair
9	<i>Enterobacter</i>	+	—	—	卅	—	—	—	—	—	—	卅	Poor
10	<i>E. coli</i>	+	卅	—	卅	+	—	—	—	—	—	卅	Excellent

Table 7 Hematological, hepatic and renal function tests before and after administration of FOM-Ca

No.	S-GOT (u)		S-GPT (u)		BUN (mg/dl)		TP (g/dl)		Hb (g/dl)		PSP%(15min.)		PSP%(60min.)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	14	15	10	10	12.5	12.0	7.6	7.6	11.1	12.3	35	40	55	60
2	16	24	9	16	9.5	10.8	7.4	7.7	11.5	12.5	28	23	51	50
3	19	15	12	15	10.8	11.4	6.6	6.8	13.1	12.3	25	25	45	55
4	44	36	22	30	12.0	12.1	7.0	7.0	11.9	13.3	30	25	40	42
5	42	25	40	38	18.8	12.8	7.2	7.4	12.7	13.3	20	23	50	45

Table 8 Hematological, hepatic and renal function tests before and after administration of FOM-Na

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		BUN (mg/dl)		TP (g/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	452	456	7200	8200	13.1	13.4	11	17	4	11	13.1	14.8	7.4	7.2
2	366	360	7200	9400	11.5	9.8	17	39	9	13	15.1	10.4	6.8	6.6
3	334	336	4300	7600	11.1	11.1	8	9	4	6	11.6	15.4	7.6	8.3
4	446	417	5200	4600	12.3	14.1	43	20	35	22	14.3	17.1	7.0	7.5
5	352	350	6000	4800	12.1	12.0	13	12	7	9	16.8	14.2	7.7	7.0
6	311	333	8000	5600	11.9	11.1	11	9	13	11	16.3	15.4	7.0	7.2
7	349	322	8600	3700	10.9	10.9	20	26	16	14	14.0	11.0	7.0	7.0
8	395	406	5400	4800	10.3	10.7	10	13	8	10	13.1	14.8	7.6	7.7
9	380	326	8600	6400	11.9	11.3	23	26	14	18	14.0	12.5	7.3	7.3

Table 9 Summary of clinical effects of FOM-Ca and FOM-Na

Disease	FOM-Ca				FOM-Na			
	No. of cases	Excellent and Good	Fair	Poor	No. of cases	Excellent and Good	Fair	Poor
Urinary tract infection	4	4 (100%)			10	6 (60%)	2	2
Puerperal mastitis	1	1						
Vaginal wall abscess	1		1					
Pelveoperitonitis	1		1					
Parametritis	1			1				
Total	8	5 (62.5%)	2	1	10	6 (60%)	2	2

Table 10 Clinical effects classified by causative organisms

Disease	FOM-Ca				FOM-Na			
	No. of cases	Excellent and Good	Fair	Poor	No. of cases	Excellent and Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	4	4			4	4		
<i>Klebsiella</i>	1		1		2		1	1
<i>Enterobacter</i>	2		1	1	1			1
<i>Pseudomonas</i>					1	1		
<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>					1		1	
<i>Hafnia</i>					1	1		
<i>Staphylococcus</i>	1	1						

用すれば他の抗生剤と同様に満足できる治療効果を期待することができるものと思われた。

ま と め

私たちは国立福山病院産婦人科に入院中の症例に FOM-Na を尿路感染症 10 例に投与、また、FOM-Ca を尿路感染症 4 例、産褥性乳腺炎、子宮周囲炎、膈壁膿瘍、子宮旁組織炎各 1 例に投与し、それぞれ両塩の有効率は 60.0%、62.5% を得た。また両塩ともに尿路感染症にとくに有効であった。起炎菌は *E. coli* などのグラム陰性菌によるものに有効であったが、*Klebsiella*、*Enterobacter* は効果がはっきりしなかった。副作用としてはなんら認められなかった (Table 9, 10)。

文 献

- 1) HENDLIN, D.; B.M. FROST *et al.*: Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents &*

Chemother. -1969: 297~302, 1970

- 2) HENDLIN, D.; E.O. STAPLEY *et al.*: Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 166: 122~123, 1969
- 3) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969: 322~326, 1970
- 4) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969: 316~321, 1970
- 5) 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
- 6) 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

ON THE THERAPEUTIC EFFECT OF FOSFOMYCIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

JUNSHI SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

The present author has administered FOM-Na in 10 cases with urinary tract infection among the inpatients of our department, as well as FOM-Ca in 4 cases with urinary tract infection, each 1 case of puerperal mastitis, pelveoperitonitis vaginal wall abscess and parametritis, and the effective ratio obtained was 60.0% and 62.5% with respective salt. Both salts were especially effective for urinary tract infection. The effect of the drug was distinct against causative bacteria of gram-negative bacteria as *E. coli*, while it was not clear against *Klebsiella* and *Enterobacter*. No side effect was noticed throughout the trial.