

産婦人科領域における Fosfomycin (経口剤) の基礎的、臨床的検討

高瀬 善次郎・白藤 博子
内田 昌宏・金光 みどり
川崎医科大学産婦人科学教室

Fosfomycin (FOM) は *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あって、従来の抗生物質にみられない、極めて簡単な化学構造の物質である。

しかも、殺菌作用の広域抗生物質であって、安定性も高い。

今回、われわれは FOM について産婦人科領域の各種移行濃度を検し、また臨床的にも検討を加え、いささかの知見を得たので報告する。

I. 各種移行濃度

濃度の測定はホスホマイシン小委員会の測定法に従がい、培地は Difco の Nutrient Agar を用い、カップ法で行なった。Standard curve は pH 7.0 の、0.05M Tris Buffer 稀釈を行ない、test strain には *Proteus* sp. (MB 838) を用いた。

1) 臍帯血清および羊水中移行 (Table 1)

分娩前に FOM 500mg を経口投与し、娩出時の母体血、臍帯血、羊水などを採取し、移行濃度を測定した。

時間のところの () 内の数字は症例数をしめたものであり、各測定値の上段は平均値をしめし、下段はその際の最低値と最高値をしめたものである。個体差によるものか、測定値に、ばらつきがみられる。

また、母体血清も個々の症例のものであって、同一患者から時間をおいて採取したものではない。

i) 臍帯血清中濃度

投与後2時間で臍帯血清中へ移行がみられ、母体血清より遅れて5時間で Peak に達した。Peak 値は 3.7 μ g/ml であり、胎盤の通過性は良好である。これは FOM の分子量が他剤に比較して小さいためと思われる。

ii) 羊水中移行

羊水中への移行は3時間くらいからみられ、4時間値で 1.52 μ g/ml と Peak に達した。これは従来の抗生物質に比較して、羊水中への移行の高い抗生物質に属する。

2) 乳汁中移行

産褥1週間以内の授乳中の褥婦に FOM 500mg を内服させ、母乳中の濃度を測定した。

6例について行なった成績は Table 2 のようであって、すべて痕跡程度であり、乳汁中移行は極めて悪い。

3) 胎児および胎児臓器内移行

i) 妊娠初期

妊娠 10~12 週の母体に FOM 500mg を経口投与した場合の胎児への移行を検した成績は、Table 3 のよう

Table 2 Concentration of FOM in maternal milk
FOM 500mg p. o. (μ g/ml)

Case No.	1	2	3	4	5	6 hrs.
1	trace	trace	trace	trace	trace	trece
2	"	"	"	"	"	"
3	"	"	"	"	"	"
4	"	"	"	"	"	"
5	"	"	"	"	"	"
6	"	"	"	"	"	"

Table 3 Distribution into fetus
Early pregnancy (10~12 weeks)
FOM 500mg p. o.

	1.5 (1)	3 (1) hrs.
Maternal blood	1.6	6.18 (μ g/ml)
Fetus	trace	1.64 (μ g/g)

Table 1 Concentration of FOM in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid
FOM 500mg p. o. (μ g/ml)

	1 (3)	2 (6)	3 (5)	4 (3)	5 (3)	6 (1)	7 (1) hrs.
Maternal blood	trace	1.11 0.3~2.2	2.83 0.6~5.4	3.5 2.9~4.5	3.43 2.4~4.3	1.8	1.5
Umbilical blood	trace	0.55 0.3~0.8	1.9 0.32~3.3	2.8 1.5~3.0	3.7 1.6~5.7	1.8	1.3
Amniotic fluid	trace	trace	0.75 0.39~1.1	1.52 0.45~3.1	1.00 0.46~1.9	0.8	0.45

である。妊娠初期の胎児の場合は、臓器別に検することは不可能なので、胎児全体から測定したものである（各時間1例）。

すなわち、1時間30分では母体血清中濃度が1.6 μ g/mlであるのに対し、胎児においては痕跡にしかすぎない。しかし、3時間後には母体血清中濃度が6.18 μ g/mlであり、胎児へも1.64 μ g/gの移行がみられた。

ii) 妊娠中期

妊娠4~6カ月の母体にFOM 500mgを6時間毎4回経口投与した場合の胎児臓器内への移行を検した成績はTable 4に示すようである。

すなわち、各時間とも1例にすぎないが、腎への移行が最も高く、4時間30分値、5時間30分値、それぞれ1.53 μ g/g、3.1 μ g/gであった。ついで肝においては0.8 μ g/gおよび1.43 μ g/gであり、肺にはそれぞれ0.75 μ g/g、0.6 μ g/gであり、脳への移行は悪い。

II. 臨床成績

FOMを臨床に使用した成績はTable 5に示すようである。子宮付属器炎3例、急性膀胱炎5例、腎盂腎炎2例である。

投与量は全例とも1回500mg、1日4回投与を行なった。

なお効果判定においては、以下の産婦人科領域における効果判定基準に従って判定した。

効果判定基準

診断名には、慢性、急性の区別の出来るものは、明記して下さい。

例えば 急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎

また、腎盂腎炎の場合、子宮癌術後のもの、放射線療法後のものは、特殊なものとして必ず記入して下さい。

例えば 子宮頸癌術後腎盂腎炎

或いは 腎盂腎炎（子宮頸癌術後）

効果判定基準は、著効、有効、無効にわけ、その基準を次のように決めて下さい。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治ゆに至った場合

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治ゆした場合

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合

手術、切開などの外科的療法を併用して有効であったものは、著効とはせず、すべて有効とみなします。

1) 子宮付属器炎

子宮付属器炎の3例は、ともに菌の検出は不可能であるが3例中2例が有効であった。

Table 4 Distribution into fetus
Middle pregnancy (4~6 months)

		4.5 (1)	5.5 (1) hrs.
Maternal blood		7.4	7.5 (μ g/ml)
Fetus	brain	trace	trace
	heart	0.07	trace
	lung	0.75	0.6 (μ g/g)
	liver	0.80	1.43
	kidney	1.53	3.1

2) 急性膀胱炎

急性膀胱炎のうち、*E. coli*を検出したもの3例、および*Proteus*を検出したもの1例においては、自覚症状の消失および菌の陰性化がみられ、有効であったが、*Klebsiella*を検出した1例においては、3日間の投与においても菌の陰性化はみられず、また、下痢のため本剤の投与を中止した。すなわち5例中4例は有効であった。

3) 腎盂腎炎

腎盂腎炎の2例はともに*E. coli*によるものであり、症例9においては、投与後3日目に解熱の傾向がみられ、5日目に菌の陰性化がみられた。また、症例10においても投与後3日目から解熱の傾向がみられ、7日目に菌の陰性化がみられ、ともに有効であった。

III. 副作用

症例1, 4, 6においては下痢症状も認められた。しかし、投与を中止したのは症例6だけであった。

また、投与前後の肝機能、腎機能検査を行なった症例は3例にしかすぎないが、異常は認められなかった。

IV. まとめ

1) Fosfomycin (FOM) を500mg経口投与し産婦人科領域に特有の各種移行濃度を検した。

i) 胎盤の通過性は、従来の抗生物質に比較して、良好である。

ii) 羊水中への移行も、経口剤としては高い移行濃度がみられた。

iii) 妊娠初期においても、胎児への移行がみられる。

iv) 妊娠中期における胎児臓器内への移行は、腎に最も高く、ついで、肝、肺、心の順であった。

v) しかし母乳への移行は低く、すべて痕跡程度であった。

2) 臨床成績は1日量500mgずつ6時間投与、すなわち2g投与で行なった。

その結果、子宮付属器炎3例中2例有効、急性膀胱炎5例中4例有効、腎盂腎炎2例中2例有効であった。

3) 副作用は、下痢が10例中3例にみられたが、その他の副作用はみられなかった。

Table 5 Clinical results with fosfomycin (FOM)

Case No.	Age	Diagnosis	Isolated organisms	Sensitivity						Dose of FOM			Clinical results	Side effect	Remarks
				KM	CL	NA	CER	GM	AB-PC	Daily dose	Duration	Total dose			
1	27	Adnexitis								0.5 g ×4	5 days	10 g	-	Diarrhea	
2	33	"								"	7	14	+	(-)	
3	25	"								"	7	14	+	(-)	
4	33	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	+	++	++	+++	+++	"	5	10	+	Diarrhea	Bacterial count >10 ⁵ →0
5	37	"	<i>Proteus</i>	++	-	++	+++	+++	+++	"	5	10	+	(-)	Bacterial count 6×10 ⁴ →0
6	42	"	<i>Klebsiella</i>	++	++	+	++	++	-	"	3	6	-	Diarrhea	Bacterial count 3.1×10 ⁴ →unchanged
7	25	"	<i>E. coli</i>	+++	++	++	+	+++	++	"	5	10	+	(-)	Bacterial count >10 ⁵ →0
8	34	"	"	+++	-	-	++	++	+	"	7	14	+	(-)	Bacterial count 5.8×10 ⁴ →0
9	32	Pyelonephritis	"	+++	++	+	+	++	++	"	8	16	+	(-)	Bacterial count >10 ⁵ →0
10	29	" (puerperium)	"	++	+	+	++	+++	+	"	10	19.6	+	(-)	Bacterial count >10 ⁵ →0

引用文献

1) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 322~326, 1969

2) HOLLOWAY, WILLIAM J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 327~331, 1969

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF FOSFOMYCIN (ORAL PREPARATION) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI,
MASAHIRO UCHIDA and MIDORI KANEMITSU

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical College

1. After oral administration of 500 mg of fosfomycin, distribution of the drug into the particular tissues in the field of obstetrics and gynecology was studied.

i) Distribution into the placenta was better when compared with that of other antibiotics.

ii) Distribution into the amniotic fluid was also good for oral route.

iii) Distribution into fetus was observed even in the early pregnancy.

iv) Distribution into the fetal organs in the middle pregnancy was highest in the kidney followed by liver, lung, heart in order.

v) Distribution into the milk was low and its concentration being trace.

2. In the clinical study, 500 mg every 6 hours, that is, daily dose of 2 g was given to the patients. As a result, good results were obtained in 2 of 3 cases with adnexitis, 4 of 5 with acute cystitis, and 2 of 2 with pyelonephritis.

3. As to side effects, no particular untoward effects were observed except that diarrhea was seen in 3 of 10 cases.