

尿路感染症に対する静注用 Fosfomycin の使用経験

生 亀 芳 雄・小 川 秀 弥

関東通信病院泌尿器科

I. はじめに

Fosfomycin は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの菌からえられた抗生物質で、その化学名は 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid である。

構造が簡単であるため合成が容易であるが、遊離酸としては不安定で弱アルカリで安定したナトリウム塩とカルシウム塩が得られる。

われわれは、カルシウム塩としての経口剤の使用に関してはすでに原著としてまとめたが、今回は水溶性が良いナトリウム塩である注射剤を使用して若干の尿路感染症に対する効果を検討したのでその成績を報告する。

II. 注射剤に関する現在までの評価

昭和 49 年 10 月に行なわれた第 3 回 Fosfomycin 検討会において経口投与 1g では 5 µg/ml 程度の血中濃度であるが、静注したばあいには注射後 30 分で 50~90 µg/ml の高濃度となり、その半減期は 1 時間ぐらいであると報告されている。

尿中回収率は 6 時間までで、内服のばあいは 10~20% であるが静注では 80~100% が回収されるといわれている。

また同年 12 月に行なわれた第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会におけるラウンドテーブルディスカッションにおいて、急性尿路感染症においては大腸菌 20 株のうち 15 株、緑膿菌は 1 株であるがこれも消失し、さらに慢性尿路感染症では大腸菌は 14 株中 6 株、緑膿菌は 24 株中 5 株消失したと報告されている。

総合的な臨床効果の判定では急性尿路感染症は 87.5~100%、慢性尿路感染症では 63.5~75%、感染予防使用例では 87.5% の有効率とかなりよい成績が発表されている。

また 112 例について副作用を検討した結果は腎、血液障害は認められず、注射痛 2.0%、アレルギー性反応 1.9%、胃腸障害 1.9% がその主なものとされている。

III. 使用方法

使用量は原則として 1 回 2g とし、これを 1 日 1 回 5% ブドウ糖溶液 20 ml に溶かし、5~10 分をかけて静脈注射をした。

投与日数は急性単純性尿路感染症では 2~4 日間、急性複雑性尿路感染症および術創感染例に対しては 5~8 日間使用した。

IV. 使用症例

使用方法が経口投与でなく、静注によるためその使用範囲にいろいろの制約を受けたので、脱落例を除くと現在までの使用例は 5 例（かりに単純性腎盂膀胱炎を腎盂炎と膀胱炎に分けてとり扱えば 7 例）である。

症例はいずれも急性尿路感染症で、そのうちわけは単純性膀胱炎 1 例、単純性腎盂膀胱炎 2 例、複雑性腎盂腎炎 1 例、術後感染例 1 例である。

A. 急性単純性膀胱炎 (1 例)

症例 1 44 歳、女子。

3 日前からの頻尿、排尿痛、残尿感を訴えて来院。

外来時の尿所見は混濁 (+)、蛋白 (+)、赤血球 (++)、白血球 (++)、上皮細胞 (+) で尿中細菌は (++) 大腸菌と同定

Table 1 Case 1: 44 y, f, B. W. 53 kg, Acute cystitis

Symptoms Course	Subjective symptoms			Urine findings						
	Pollaki- uria	Miction pain	Sense of residual urine	Turbi- dity	Reaction (pH)	Protein	RBC	WBC	Bacteria (<i>E. coli</i>)	Side effects
Before treatment	+	++	+	+	5	+	++	+++	+++	
24 hr. after first injection	-	+	-	-	6	±	±	±	-	-
24 hr. after second injection	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
24 hr. after treatment	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-

(Effectiveness ++)

Table 2 Case 2: 44 y, f, B. W. 51 kg Acute pyelocystitis
Case 3: 63 y, m, B. W. 62 kg Acute pyelocystitis

Cases	Symptoms Course	Subjective symptoms				Urine findings						
		Polla- kiuria	Miction pain	Lum- bago	B. T. (°C)	Turbi- dity	Reac- tion (pH)	Pro- tein	RBC	WBC	Bacte- ria (<i>E. coli</i>)	Side effects
Case 2	Before treatment	#	+	+	38.8	+	6	#	+	#	##	
	24 hr. after first injection	+	+	±	37.6	+	6	+	+	+	+	-
	24 hr. after second injection	-	-	-	36.5	±	6	±	±	+	±	Anor- exia
	24 hr. after third injection	-	-	-	nor- mal	±	7	±	-	+	-	+
	24 hr. after fourth injection	-	-	-	nor- mal	-	7	-	-	-	-	+
Case 3	Before treatment	##	#	+	39	#	5	#	+	#	#	
	24 hr. after first injection	+	+	±	36.3	+	6	+	+	+	-	-
	24 hr. after second injection	±	±	-	nor- mal	±	6	+	+	+	-	-
	24 hr. after third injection	-	-	-	nor- mal	-	6	-	-	-	-	-

(Effectiveness Case 2 #, Case 3 #)

された。本剤 2g を 5%ブドウ糖溶液 20 ml に溶解し、5 分間で静注を行なった。注射後 24 時間で頻尿、残尿感は消失し、排尿痛は軽減した。また尿中細菌は消失し他の尿所見には明らかな改善が認められた。ここでさらにもう 1 度、静注を行なった結果、その 24 時間後には自覚症状も全く消失し、尿中白血球も認められなくなった。ここで静注をやめ、翌日来院させたさいの成績は Table 1 に示したように、すべての症状が正常、陰性化を示した。

副作用、血液、血液化学所見の異常変動も認められなかった。

B. 急性単純性腎盂膀胱炎 (2 例)

症例 2 45 歳、女子。

3~4 日前からの頻尿、排尿痛と 38.8°C の発熱、腰痛などを訴えて来院した。

外来時の尿所見は混濁(+)、蛋白(+)、赤血球(+), 白血球(##), 上皮細胞(+)で尿中細菌は(##)大腸菌と同定された。本剤 1g を 5%ブドウ糖 20 ml に溶解し、5 分間で静注を行なった。第 1 回静注後 24 時間では自覚症状がいくらか改善され、尿中白血球、細菌所見も改善の傾向がみられた。そこで第 2 回の静注を行なったがその

24 時間後の成績は自覚症状が全く消失し、体温も正常化した。また尿中細菌は陰性化した。白血球は 1 視野 (400×) になお 5~20 個認められた。再び第 3 回の静注を行なったが、24 時間後でもなお白血球が消失しないので第 4 回の静注を行なった結果、Table 2 に示したようにその 24 時間後には尿中白血球も認められず、すべての症状が消失した。

副作用として食思不振を訴えたが、血液、血液化学所見の異常変動は認められなかった。

症例 3 63 歳、男子。

約 1 年 8 カ月前に前立腺剔除術および膀胱頸部の形成術を行なった患者で、術後経過は良好であったが、来院前日から 30 分から 60 分に 1 回の頻尿の排尿痛さらに 38.0°C の発熱を訴えて来院した。

外来時の尿所見は混濁(+), 蛋白(+), 赤血球(±), 白血球(+), 上皮細胞(+)で尿中細菌は(+)大腸菌と同定された。第 1 回静注を行なった 24 時間後には自覚症状と尿所見の改善がみられたが、第 2 回の静注を行なった 24 時間後には体温も正常化した。しかし、夜間頻尿および軽度の排尿痛があり、また尿中細菌は消失したが白血球は 1 視野 (400×) になお 5~6 個認められた。そこで

第3回目の静注を行なった結果、Table 2のように24時間後には自覚症状、尿所見ともに全く正常となった。

副作用、血液、血液化学所見の異常変動は認められなかった。

C. 急性複雑性腎盂腎炎

症例 4 46歳、女子。

2日前から嘔吐、右側腹痛および39.5℃の発熱を主訴として来院した。

来院時40℃の発熱および頭痛、腰痛を訴え歩行困難であったので、ただちに入院させた。

尿所見は混濁(++)、蛋白(+), 赤血球(+), 白血球(卅), 上皮細胞(+)で桿菌(++)が認められ、同定の結果は大腸菌であった。Disc感受性でCER(++)であったが、Fig. 1のようにCERを3日間使用したが無効であった。第4病日からFosfomycin 2gを静注したところ著明な症状の改善がみられ、2日間の使用で発熱は全くなくなったが、さらに3日間本剤を使用した。治療終了後、自覚症状は消失し、尿所見は混濁(±), 蛋白(±), 赤血球(+), 白血球(±), 大腸菌は陰性化した。

なお、本症例は尿路線検査で右腎盂に結石が存在することが判明したので、その後間もなく腎盂切石術を施行した。

副作用、血液、血液化学所見の異常変動は認められなかった。

D. 術創感染例

症例 5 63歳、男子。

排尿困難を主訴として来院、前立腺癌の診断のもとに除睾術を行なった患者であるが、創部ドレーンの管理が上手にいかなかったために、38.0℃の発熱をきたし、さらに陰のう部に発赤、腫脹、圧痛があり、膿瘍を形成し

血性分泌物から大腸菌が検出された。ただちにFig. 2に示したように本剤の静注を行ない、4日間の使用により自覚症状、局所所見の著明な改善が認められ大腸菌も陰性となったが、さらに4日間静注を継続した。注射終了後は自覚症状、局所症状も全く正常で完全に治癒した。

V. 臨床効果判定基準および成績

判定基準は自覚症状、尿中白血球、尿中細菌の3者が完全に消失したものを著効(++), 自覚症状、尿中白血球に改善はみられても完全に消失しないが、尿中細菌は完全に消失したものを有効(+), 3者のうち1者だけ消失し、他は不変あるいはあまり改善のみられないものをやや有効(±), 3者とも不変のものを無効(-)とした。

以上の基準に基づき個々の症例についてみると、第1例の急性単純性膀胱炎は2回の静注によって自覚症状、尿中白血球ともに正常化し、尿中細菌も陰性化したので

Table 3 Peripheral blood

Case	Treat-ment	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	WBC ($/mm^3$)	Th ($\times 10^4/mm^3$)
1	before	12.5	40.7	414	6,800	31
	after	14.1	44.3	460	6,100	23
2	before	13.3	45.2	489	9,700	18
	after	12.8	41.6	442	5,600	26
3	before	15.1	47.1	502	8,300	24
	after	14.6	45.6	483	6,000	25
4	before	14.3	45.2	498	10,200	28
	after	13.6	43.7	439	7,100	20
5	before	12.7	41.0	421	13,300	24
	after	12.4	41.4	416	5,800	29

Fig. 1 Case 4 : 46y, f, B.W. 52 kg. Acute pyelonephritis (right renal stone)

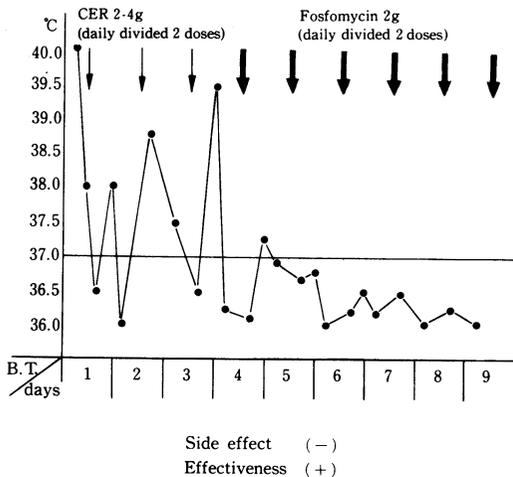


Fig. 2 Case 5 : 63y, m, B.W. 65 kg. Postoperative infection (following orchietomy)

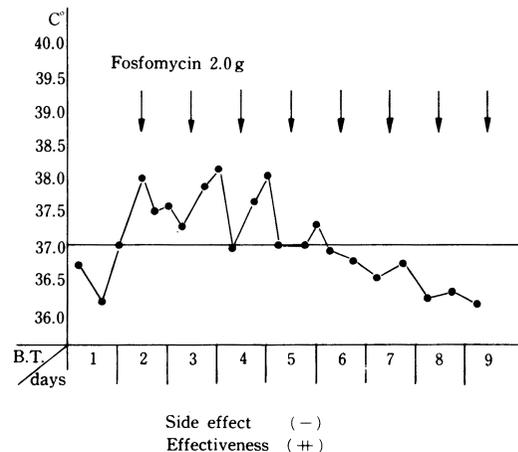


Table 4 Blood biochemistry

Case	Treatment	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	Cl (mEq/L)	K (mEq/L)	GOT (u)	GPT (u)	Al.P (u)	T.bil (g/dl)
1	before	10	0.6	143	96	4.6	20	10	8.3	0.6
	after	13	1.1	140	103	4.3	21	13	8.8	0.4
2	before	27	0.7	147	111	4.7	23	16	5.0	0.9
	after	20	0.7	158	109	5.1	30	15	11.3	0.7
3	before	8	1.0	139	104	3.9	16	12	7.2	0.7
	after	16	0.9	144	99	3.8	23	19	10.0	1.1
4	before	30	1.2	140	93	4.4	40	39	14	1.3
	after	21	1.1	141	110	3.9	75	70	29	1.5
5	before	14	0.6	135	107	4.2	8	17	6.1	0.8
	after	6	0.8	146	105	4.1	22	17	8.4	0.5

著効である。

第2例の急性単純性腎盂膀胱炎は3回、第3例の急性単純性腎盂膀胱炎は4回の静注後にいずれも自覚症状、尿中白血球の正常化と尿中細菌の陰性化がみられたのでやはり著効である。

第4例の急性複雑性腎盂腎炎は5回の静注によって自覚症状がまったく消失し、尿中細菌も陰性化したが、尿中赤血球、白血球は完全には消失しなかった。しかしこれは上述したように腎盂に結石が存在する以上、赤血球が不変で、白血球もわずかながら残存するのはやむを得ないことで、これは有効と考えるべきである。

第5例は4回の静注により下熱、分泌物中の細菌の消失、8回静注後は手術創も完全に治癒したので著効である。

以上のことから5例中4例は著効、1例は有効という成績となる。

VI. 副作用

5例中1例に食思不振がみられた。また使用期間が短

いが、Table 3, 4に示したように本剤使用前後における血液、血液化学所見には異常変動は認められなかった。

VII. まとめ

症例がすべて急性尿路感染症であり、例数も多くはないので今後さらに症例をふやして検討すべきであるが、ラウンドテーブルディスカッションの成績などからみても、静注用 Fosfomycin は泌尿器科感染症の治療に役立つ薬剤と言ってさしつかえない。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 生亀芳雄,他:泌尿器科におけるFosfomycin 経口投与の臨床成績。Chemotherapy 23: 1924-1929, 1975

CLINICAL EXPERIENCE WITH FOSFOMYCIN IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHIO IKI and HIDEYA OGAWA

Department of Urology, Kantoteishin Hospital

Three cases of acute simple, one case of complicated urinary tract infection and one case of postoperative infection were treated with a new antibiotic, 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid (fosfomycin).

In acute simple urinary tract infection, 2 g of fosfomycin were injected intravenously once a day for 2~4 days and in other cases for 5~8 days.

The results were summarized as follow : remarkably effective in four cases and effective in one case.

No side effects were observed except one case in which anorexia was noticed.

No abnormal findings were revealed on peripheral blood, kidney and liver function tests.