

## 静注用 Fosfomycin による尿路感染症の治療成績について

小野田 洋 一

都立台東病院泌尿器科

### 1. はじめに

*Stm. fradiae*, *Stm. viridochromogenes* および *Stm. wedmorensis* などの培養濾液中に含まれている Fosfomycin (FOM と略) は、スペインの CEPA 社とアメリカの Merck 社との共同開発により製品化された、まったく新しい抗生物質である。

FOM はグラム陰性桿菌の大腸菌、変形菌、緑膿菌およびサルモネラ菌ならびにグラム陽性菌の黄色ブドウ球菌に対しても抗菌力を持っている。これらの細菌に対して、peptidoglycan 合成の第 1 過程を阻害して殺菌的に作用することが判明しており、従来の抗生物質に対する耐性菌に対しても交叉耐性は示さない。

その構造式は比較的簡単であり、分子量も FOM のナトリウム塩では 182.0 ときわめて小さいことと、分解産物が単純な glycol となることは抗原性を持たないことにもつながっている。

治療薬としては内服剤の FOM-Ca 塩と静注用の FOM-Na 塩とがあり、今回はその静注による尿路感染症、ことに膀胱炎、腎盂腎炎を主として検討した。

### 2. 患者の選定

静注用 FOM を投与した患者は第 1 群として急性膀胱炎 3 例、慢性膀胱炎 4 例と慢性腎盂腎炎 3 例を選んだ。第 2 群は急性膀胱炎 12 例である。

### 3. 投与の方法

投与は本剤 1g を滅菌蒸留水 20 ml に溶解し、肘静脈にこれを約 1 分間かけて注入した。この静注法を第 1 群では 1 日 1 回 1g、連日 3~10 日間続けた。併用薬としては抗生作用をまったく持たないビタミン剤に限定し、その内服投与を同期間行なった。第 2 群では 1 日 1 回 1g を連日、2~4 日、第 1 群と同様に one shot 静注した。

### 4. 効果の判定法

主訴している自覚症状の消失状況の観察と、他覚的には尿検査中とくに尿中細菌の推移、尿中の赤血球および白血球の減少状況を毎回注射前に検査し、それらの推移を総合して効果を判定した。

### 5. 投与 (静注) による症状の推移

#### 1) 第 1 群の効果

急性膀胱炎の 3 例は連続 3 日間の注射を 1 クールとして観察した。このうちの 2 例は 2 回の注射終了後から、1 例は 3 回の注射終了後から自覚症状が消失しはじめ、注射

終了後から 1 週間以内に他覚症状もとれ、正常状態となり再発もみなかった。これにより著効を呈することが認められた。

慢性膀胱炎の 4 例中 2 例は注射開始後 5 日目から自覚症状が消退しはじめ、1 例は 6 回、他の 1 例は 8 回の注射を続けた結果、頻尿は消失したが、排尿後の疼痛感は消失しなかった。注射後 7 日間の検尿結果では白血球数は減少したが正常値範囲までには到達させることができなかった。有効ではあるが著効とすることはできなかった。他の 2 例は他医で治癒しないために来診した症例であるが、この注射だけでは症状の好転はまったく認められないため無効と判定した。

慢性の腎盂腎炎をともなう患者 3 例に FOM を使用したが、1 例は 6 日間連続注射したが症状に変化がなく、増悪することはなかったが治癒の傾向も認められなかった。他の 1 例は 5 日目から自覚症状が消失しはじめ、8 回の連続注射を行なった。検出された大腸菌は消失し、赤血球も正常範囲内にもどったが白血球数は正常範囲内にはおよばず、完全な治癒とは認められなかった。他の 1 例は自覚症状の好転が 3 日目からおこり、6 回の連続注射のあと 2 週間にわたり再発の有無を検査したが異常なく、いちじるしく効果的に作用したと判定した。

以上を総合すると、急性膀胱炎 3 例はいずれも著効、慢性膀胱炎では有効 2 例、無効 2 例、慢性腎盂腎炎では著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった (Table 1)。

#### 2) 第 2 群、急性膀胱炎に対する効果

第 1 群の結果、急性膀胱炎に対して静注用 FOM が著効をしめすことが判明したので、この症例を増やし、内服剤にアスピリン 1.5g、フェナセチン 0.3g、アレルギン 1.0g を 1 日量とし、分 3 して食後に服用させ、3~4 日間同時に投与した。

12 例に対し FOM-Na 1 日 1g 投与を 2~4 日続けたところ、全例ともに 3 日目から自覚症状が消失しはじめた。急性大腸菌性膀胱炎の 1 例だけ 1 週間後にも軽度の排尿痛を訴えていたが、他はすべて完全に治癒し再発するものもなかった (Table 2)。また本剤静注後 4~14 日間の観察およびその後も著効例では再発例は認めていない。

### 6. 副作用

1 例に注射時、血管に熱感を訴えた症例があったが、

Table 1 Results of FOM on acute and chronic cystitis and chronic nephropylitis (1g i.v. once a day)

Cases Sex Age	Before treat- ment	First urine analysis			Diagnosis	Frequen- cy of inj.	Disappeared date of subjective symptoms	Observation days after inj.	Adverse reactions & others	Results
		Leuko- cyte	Erythro- cyte	Bacteria						
1 O.K. M 42	No	###	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
2 C.E. F 25	No	###	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
3 A.S. F 34	No	###	+	<i>E. coli</i>	Acute colicystitis	3	4th	7 days	None	Excellent
4 U.M. M 32	Yes*	##	+	—	Chronic cystitis	6	5th	7 days	None	Good
5 H.T. M 44	No	##	+	—	Chronic habitual cystitis	8	5th	7 days	None	Good
6 S.W. F 28	Yes*	##	+	<i>E. coli</i>	Chronic habitual cystitis	5	Not disappeared	4 days	Vascular thermo abnormali- ty by inj.	Ineffective
7 K.T. M 51	Yes*	##	+	<i>E. coli</i>	Chronic cystitis & vesical stone	10	Not disappeared	3 days	None	Ineffective
8 B.Y. F 41	Yes*	###	##	<i>E. coli</i>	Chronic hemorrhagic nephropylitis	6	Not disappeared	2 days	None	Ineffective
9 Y.K. M 32	No	##	##	<i>E. coli</i>	Chronic nephropylitis	8	5th	7 days	None	Good
10 K.K. M 36	Yes*	###	+	—	Chronic nephropylitis	6	3rd	14 days	None	Excellent

\* : Came to us from an other clinic in course of his medication.

Table 2 Results of FOM on acute cystitis (1g i.v. once a day)

Cases Sex Age	Before treat- ment	First urine analysis			Diagnosis	Frequen- cy of inj.	Disappeared date of subjective symptoms	Observation days after inj.	Adverse reactions & others	Results
		Leuko- cyte	Erythro- cyte	Bacteria						
1 O.K. F 39	No	###	##	—	Acute simple cystitis	2	3rd	7 days	None	Excellent
2 K.S. F 37	Yes	+	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
3 E.K. M 30	No	+	##	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
4 W.O. M 25	No	##	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	9 days	None	Excellent
5 K.H. F 27	No	###	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
6 O.M. F 26	No	###	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	8 days	None	Excellent
7 S.S. M 34	No	##	+	—	Acute simple cystitis	3	3rd	7 days	None	Excellent
8 O.S. M 49	No	##	+	—	Acute simple cystitis	4	3rd	7 days	None	Excellent
9 T.A. M 41	No	###	##	<i>E. coli</i>	Acute colicystitis	2	3rd	10 days	None	Excellent
10 I.M. M 52	No	##	+	<i>E. coli</i>	Acute colicystitis	3	3rd	7 days	Urodynia remains	Good
11 O.E. F 27	No	###	##	—	Acute hemorrhagic cystitis	4	3rd	7 days	None	Excellent
12 O.Y. F 26	No	###	##	—	Acute hemorrhagic cystitis	4	3rd	4 days	None	Excellent

Table 3 Results of FOM-Na 1g/day i.v. on urinary tract infections

Diagnosis	Excellent	Good	Ineffective	Total
Acute colicystitis	10	0	0	10
Acute colicystitis	2	1	0	3
Acute hemorrhagic cystitis	2	0	0	2
Chronic (habitual) cystitis	0	2	2	4
Chronic nephropylitis	1	1	0	2
Chronic hemorrhagic nephropylitis	0	0	1	1
Total	15	4	3	22

その他全例に本剤投与によると思われる自覚的症狀（悪心、嘔吐および発疹など）は認められなかった。また7例にGOT, GPTを本剤投与前後に測定したが、異常値を示した例はなかった。

#### 7. 考按ならびに総括

静注用FOM-Naは分子量が少ないことと免疫抗体をつくらぬ点から、従来の抗生物質の概念からかけ離れた物質である。さらに副作用がほとんどない点からこの大量投与ということも考えられるが、今回はこの最少量投与によって膀胱炎および腎盂腎炎に対する効果を知ることができた。

急性膀胱炎は多く大腸菌が原因と考えられているが、検尿の結果、初期には大腸菌が検出されないことが多い。

この時期にFOM-Na 1gの静注を行なうと大腸菌が検出されないまま治癒することが多い。

FOM-Naの性質上、1g投与では不足と思われる症例もあるが、急性膀胱炎を発症した直後であれば第2群のようにアスピリンを主剤とした内服剤を併用すると、臨床上ではきわめて短期間にこの疾患を治癒させることができた。これはFOMの投与に新しい考え方ができるようにも思われる。

22症例の尿路疾患に対してFOM-Na 1日1g静注投与により、急性単純性膀胱炎15症例は2~3回の連続投与により治癒させることができたが、慢性膀胱炎や慢性腎盂腎炎症例のなかには無効症例もあった（Table 3）。

これらの慢性尿路疾患のなかには結石、癌その他の原発性要因を持っているものもあるので、これらをそのまま存在させて尿路感染菌と推定されるものだけを殺菌し、症状を緩快させようということは、他の抗生物質を用いたときと同様に、FOMにも無効となることが多いと考えられる。これらの点についてはさらに検討の必要があるように思われる。

これらの症例の治療結果からみて、FOM-Naは急性膀胱炎に対して著効を呈することが判明した。

#### 参考文献

1. 小野田洋一：Fosfomycin capsuleによる尿路感染症の治験と結果。Chemotherapy 23：1921~1923, 1975
2. 「静注用Fosfomycin (FOM-Na)の評価」第22回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 23：3226~3231, 1975
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

## CLINICAL RESULTS OF FOSFOMYCIN FOR INTRAVENOUS INJECTION ON URINARY TRACT INFECTIONS

YOICHI ONODA

Tokyo Metropolitan Taito Hospital

We administered fosfomycin (FOM) for intravenous injection 1 g once a day by one shot method on 22 cases with urinary tract infections and the results were as follows:

1) We used FOM on 15 cases with acute cystitis, 4 with chronic cystitis and 3 with nephropylitis. As the results, FOM was excellent in 15 cases, good in 4 and ineffective in 3

All cases with acute cystitis were treated with excellent and good results, but with chronic cystitis the drug was excellent or good in 3 cases and ineffective in 3

2) No adverse reactions, with subjective symptoms (for example nausea and vomiting) induced by the drug, were observed in all cases.