

静注用 Fosfomycin の泌尿器科領域感染症に対する応用

名出 頼 男・鈴木 恵 三*・麻 生 五 月

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科

川 上 隆・織 田 孝 英

国立埼玉病院泌尿器科

大 越 正 秋**

慶応義塾大学医学部泌尿器科

Fosfomycin の経口投与薬剤に関連した、基礎的および臨床的検討成績はすでに前報⁴⁾に発表した。今回の報告では、引続いて静注用製剤を用いての検討成績について述べる。なお細菌学的検討は、前報との重複を避けて割愛し、薬剤の体内動態および臨床例についてだけ報告する。

(1) 血中濃度および尿中回収量の検討成績

静注製剤 (Na 塩) の 1,000 mg を 1 回注射 (I.V.) で健康成人 5 名 (いずれも 20 歳前後) に投与し、経時的に血中濃度と尿中回収量を測定した。

濃度測定法は経口製剤についての検討のさい行なった方法に準じ、*Proteus* sp. (MB 838) 株を指示菌とする cup plate 法によった。標準曲線は、血中濃度測定および尿中濃度測定とも pH 7.0 の 1/20 M tris 緩衝液を用い

た段階希釈系列によって作製した。培地は終始 nutrient agar (Difco) を用いた。

血中濃度推移は Fig. 1 に実線で示した。対照に前報の 500 mg 経口投与 (Ca 塩製剤) 時の濃度推移を点線により示した。

尿中回収量は Table 1 に示したとおりで、下段に経口投与時の成績を対照として示した。

投与量に対する比率からすると、いわゆる活性物質として血中出现し、また尿中に排泄する部分は、経口投与のばあいには比しはるかに高いのは当然であるが、尿中回収率は経口投与時の約 2 倍となる結果であった。

(2) 臨床成績

投与対象患者は、前報の経口投与製剤が急性単純性症に有効であったことにかんがみ、2 次性感染症が主となるべきものと考えられる。

我々は 5 例の慢性 2 次性感染症に治療目的で、また、7 例の術後カテーテル留置患者に感染防止目的で本剤を投与した。効果判定は前報⁴⁾記載の基準に拠った。

結果は Table 2 に一括して示したとおりで、3 例の慢性膀胱炎 (いずれも術後留置カテーテル法施行中の患者) に用いたばあい、*E. coli*, *Enterococcus* による 2 例に有効であったが、*Proteus* によるものには無効であった。尿管下端狭窄・水腎症の患者に、尿管カテーテルを留置している間に *Pseudomonas*, *Enterobacter* の混合感染による膿腎症にいたった患者では無効であった (留置初期にあった *E. coli* による感染に対しては cephalosporin 剤が有効であった)。また 1 例の尿管結石に合併した大腸菌性急性腎盂腎炎に用いたところ、1 g の静注直後顔面浮腫と上半身発疹をみたのでただちに中止。他剤を用い感染を control した。投与量および投与法は、1 日使用量は全例とも 4 g で、持続点滴法、および、間歇点滴法に間歇静注を併用する法によって投与した。投与期間は中止例を除き、全例 7 日間であった。

次に感染防止群の 7 例 (うち 1 例では投与開始前に *Staph. epidermidis* が尿中に 5×10^4 /ml 培養されたが、汚

Fig. 1 Blood level studies of FOM

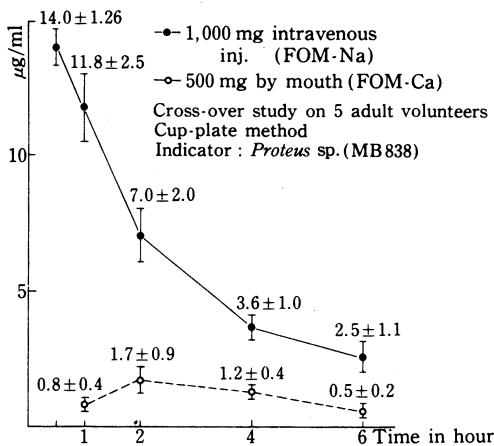


Table 1 Urinary recovery study

	0 ~ 2 hrs.	0 ~ 4 hrs.	0 ~ 6 hrs.
1,000 mg I. V.	426 ± 115	568 ± 70.2	663.8 ± 114.0
500 mg P. O.	35.3 ± 9.4	107.8 ± 37.1	149.8 ± 51.7

Mean of 5 adult volunteers. Recoveries are expressed in mg.

Table 2 Clinical data

No.	Age, Sex	Diagnosis	Complication	Bacteriology			Result
				Prev. medication	5 th day	8 th day	
1	79 M.	Chr. cystitis	TUR indwel. catheter	<i>Proteus</i> 5×10^7	<i>Proteus</i> $10^5 <$	N. D.	Failure
2	77 M.	Chr. cystitis	TUR indwel. catheter	<i>Enterococcus</i> 2×10^7	sterile	sterile	Good
3	50 M.	Chr. cystitis	Cystotomy for removal of foreign body indwel. catheter	<i>E. coli</i> 3.5×10^6	sterile	<i>Enterococcus</i> $10^3 >$	Good
4	61 F.	Lt. pyonephrosis	Ureteral stricture indwel. catheter	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i> $10^7 <$	<i>Pseudom.</i> <i>Enterobac.</i> $10^7 <$	N. D.	Failure
5	32 F.	Rt. acute pyelonephritis	Ureteral stone	<i>E. coli</i> $10^5 <$	Discount. (due to side effect)		Indeterminate
6	50 F.	Prophylaxis	Indwel. catheter (\bar{p} nephropexy)	sterile	sterile	sterile	Good
7	77 M.	Prophylaxis	TUR indwel. catheter	sterile	sterile	sterile	Good
8	66 M.	Prophylaxis	TUR indwel. catheter	sterile	sterile	sterile	Good
9	80 M.	Prophylaxis	TUR indwel. catheter	<i>St. epid.</i> 5×10^4	sterile	<i>St. epid.</i> $10^3 >$	Good
10	34 F.	Prophylaxis	Indwel. catheter (\bar{p} nephropexy)	sterile	sterile		Good
11	27 M.	Prophylaxis	Indwel. catheter (\bar{p} nephropexy)	sterile	sterile		Good
12	74 M.	Prophylaxis	Indwel. catheter (\bar{p} suprapubic prostatectomy)	sterile	<i>Klebsiella</i> 1.5×10^4	<i>Kleb.</i> 5×10^4	Failure

Table 3 Laboratory data of patients blood

Case	BUN		Creatinine		GOT		GPT		WBC		RBC	
	pre-med.	post-med.	pre-med.	post-med.	pre-med.	post-med.	pre-med.	post-med.	pre-med.	post-med.	pre-med.	post-med.
1	16.2	14.6	0.99	0.52	36	64	29	31	8,600	8,000	389	391
2	20 >	20 >	1.05	1.04	24	57	19	52.5	8,000	6,400	509	431
3	20.4	20 >	1.42	1.10	25	61	17	60	7,500	N. D.	408	400
4	12	14	0.8	0.9	4	9	7	14	4,300	4,600	338	418
5	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
6	9.8	16.6	0.72	0.68	31	25	29	26	6,900	8,100	390	486
7	21.0	15.2	1.07	0.97	37	24	27	23	9,000	9,000	468	373
8	20 >	14.7	1.11	1.21	18	17	23	17	8,700	11,000	398	375
9	15.8	13.6	1.17	1.21	19	43	20	38	6,500	5,900	460	456
10	16.5	18.2	0.5	N. D.	20	30	14	25	3,600	5,200	362	353
11	15.6	13.1	0.91	0.94	24	25	21	29	7,100	7,400	486	472
12	20 >	20 >	0.9	1.19	17.5	23	8	5	8,000	11,800	389	342

N.D. : not done. BUN : mg/dl serum. Creatinine : mg/dl serum, GOT & GPT : unit/ml, WBC : number/mm³, RBC : number $\times 10^4$ /mm³

染によるものと考えられたのでこの群に加えた)中, 6例では7日間の投与期間中に感染をみなかったが, 第7例では開放創による prostatectomy の症例だったためもあつてか, *Klebsiella* の感染をみた(投与期間中は, 薬剤の効果もあつて尿中菌数は 10^5 /ml からやや下回った数字を示した)。

以上, 例数が少なく, 結論的なことはいえないが, それほど重篤でない基礎疾患の上に成立した感性菌による感染には問題なく有効と考えられる。有効性の限界がどのへんにあるか, つまり基礎疾患重篤度がどの程度のものまで有効かということは, さらに多くの症例についての

検討を要するであろう。

次に副作用については, 第3例の顕著な顔面浮腫, 発疹例以外に, Table 3 に示したとおり, 4例に transaminase 値の上昇をみた。同時に行なった血液学的検査, 血清中尿素およびクレアチニン値には異常変動をみなかった。この副作用のうち, transaminase 値上昇がどんな意味を持つかについても今後さらに検討を有する。Carbenicillin におけるように一時的現象でつねに reversible で, 肝障害を残さぬものかどうかによってこの静注製剤の有用性が決定されるものと考えられる。

(3) 結 語

静注用 Fosfomycin 製剤の尿路感染症に対する有用性検討を行なった。

- 1) 1g 静注時の血中濃度は、30分後で $14 \mu\text{g/ml}$ 前後に達し、2時間で半減、4時間で $1/4$ の濃度を示した。
- 2) 尿中回収量は、6時間で 664 mg (投与量の66.4%) 前後となり、経口投与時の約2倍の回収能率を示した。
- 3) 術後留置カテーテル法施行中の患者に用いたばあいでも、感性菌感染と考えられる症例には有効であった。
- 4) カテーテル留置中の患者に感染防止目的で用いた7例では1例において *Klebsiella* 感染をみたが、他は1週間にわたって感染をみなかった。
- 5) 副作用として、1例で顔面浮腫、皮膚発疹をみた。他に4例の transaminase 値上昇(いずれも100単位以下)をみた。血液学的検査では全例異常なく azotemia を示し

た例もなかった。

文 献

1. FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969: 316-321, 1970
2. KWAN, K. C.; D. A. WADKE & E. L. FOLTZ: Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 60 (5): 678-685, 1971
3. 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
4. 名出頼男,他:Fosfomycin capusule の泌尿器科領域疾患への応用—基礎的および臨床的検討。 *Chemotherapy* 23: 1954-1959, 1975

EVALUATION OF FOSFOMYCIN INTRAVENOUS INJECTION
IN URINARY TRACT INFECTION

YORIO NAIDE, KEIZO SUZUKI and SATSUKI ASO

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University, Toyoake

TAKASHI KAWAKAMI and TAKAHIDE ODA

Service of Urology, Saitama National Hospital, Saitama

MASAAKI OHGOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

Fosfomycin-i. v. was evaluated in the treatment of urinary tract infections. Bacteriological survey study was omitted to avoid overlapping with the data already reported in the preceding paper concerning fosfomycin-p.o.

Blood level and urinary recovery studies were performed employing five healthy volunteers. By injecting 1,000 mg fosfomycin intravenously blood level of the drug reached $14.0 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ after 30 min., $11.8 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ after 60 min., $7.0 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ after 120 min., $3.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ after 240 min., and $2.5 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ after 360 min. Urinary recovery studies showed 42.6 ± 11.5 , $56.8 \pm 7.0\%$, and $66.4 \pm 11.4\%$ were found during 2, 4 and 6 hours respectively following injection, (in accumulated amount).

Clinically, fosfomycin was effective against complicated infections provided that the pathogens were fosfomycin-sensitive. In addition, fosfomycin was given to the patients who had the catheters in the postoperative course and aseptic urine before operations to prevent infection. In seven such patients only one was infected by a *Klebsiella* strain. One of these patients developed facial edema and skin rash. And in four elevation of transaminase activity was noticed.