

静注用 Fosfomycin の臨床的検討

河田 幸道・塩 味 陽 子

栗 山 学・西 浦 常 雄

岐阜大学泌尿器科 (主任:西浦常雄教授)

I. 緒 言

Fosfomycin (以下 FOM と略す)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、その特長としては化学構造が簡単なこと、抗菌スペクトラムが広いこと、交差耐性が認められないこと、毒性が低いことなどの諸点あげられている。

本剤の経口剤 (Ca 塩) については、すでにその評価が終了しているが¹⁾、今回は静注用製剤 (Na 塩) についての臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績について報告する。

II. 標準株に対する抗菌力

1. 実験方法

教室保存の標準株 13 株に対する FOM-Na の抗菌力を、ホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法にしたがい、nutrient agar (Difco) を用いて、FOM-Na の MIC として測定した。

2. 実験成績

測定した 13 株中、*E. coli* 014 K 7 株の MIC が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*E. coli* Kp 株の MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった以外、他の 11 株ではいずれも MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれ以下であり (Table 1)、この成績は FOM-Ca のばあいとはほぼ同等と考えられた。すなわち、FOM-Na はグラム陽性、陰性菌のいずれに対しても抗菌力を示し、とくに

Table 1 Antibacterial activity of fosfomycin-Na

Strains	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	6.25
<i>E. coli</i> 014 K7	50
<i>E. coli</i> Kp	100
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	12.5
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a 5503	12.5
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56
<i>P. aeruginosa</i> Shogen	12.5
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.78
<i>S. aureus</i> FDA 209 P	6.25
<i>S. aureus</i> 226	6.25
<i>S. aureus</i> Terashima	6.25
<i>S. lutea</i> PCI 1001	12.5

Pseudomonas, *Proteus* に対しても強い抗菌力を示す点が注目された。

III. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象とした症例は、岐阜大学泌尿器科に入院中の尿路感染症患者 7 例で、いずれも尿路になんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の症例であるが、その内訳は急性複雑性腎盂腎炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 5 例となっている。

FOM は原則として 1 回 1g を 1 日 2 回、12 時間ごとに点滴静注したが、このばあい FOM 1g を 5% キシリット 300 ml に溶解し、約 1.5 時間かけて点滴静注した。

また投与期間は 5 日間を原則としたが、症例 2 では 4 日間、症例 6 では 3 日間であり、症例 7 では 1 回 1g を 1 日 1 回、4 日間投与した。

臨床効果の判定は細菌学的効果を中心に、膿尿に対する効果を加味して行なうこととし、細菌尿が陰性化したものはすべて有効と判定し、このうち膿尿も正常化したものを著効とした。また細菌尿が存続したばあいは、膿尿の推移に関係なくすべて無効と判定した。

2. 臨床成績

FOM の投与を行なった 7 例の成績を一括して Table 2 に示す。

まず急性複雑性腎盂腎炎の 2 例はいずれも有効であったが、慢性複雑性膀胱炎の 5 例では 2 例が著効、1 例が有効、2 例が無効であった。また尿中の細菌は 7 例 8 株中、5 例 6 株が陰性化し、2 例 2 株だけが存続したが、MIC との関係では、症例数が少ないせいもあってか、はっきりとした関係は認められなかった。

なお自覚的副作用は全例に認められず、GOT, GPT, AI-P-ase に対する影響も 3 例についてだけの検討ではあるが、Table 3 に示すように異常を認めなかった。

IV. 考 按

1. 抗菌力について

標準株に対する FOM-Na の抗菌力は、FOM-Ca のそれとほぼ同等であり、FOM-Na の抗菌スペクトラムはグラム陽性、陰性菌のいずれにもおよぶ広いスペクトラムを有しているといえることができる。

臨床分離株についての成績はすでに報告しているた

Table 2 Clinical response to FOM (i.v.) treatment

ACP: Acute Complicated Pyelonephritis

CCC: Chronic Complicated Cystitis

No.	PTS	Age & Sex	Diag.	Dose & Duration	Organism	MIC	Pyuria	Effect		Clinical response	Side effect
								Bacteriuria	Pyuria		
1	M.S.	16 m	ACP	1g×2 d.i. 5 days	GNR except for <i>Enterobacteriaceae</i> 10 ⁶	>100	2~7	Sterilized	Improved	Good	—
2	Y.N.	39 m	ACP	1g×2 d.i. 4 days	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	3.13	+	Sterilized	Persisted	Good	—
3	Y.O.	60 m	CCC	1g×2 d.i. 5 days	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶		≡	Sterilized	Persisted	Good	—
4	F.O.	39 m	CCC	1g×2 d.i. 5 days	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>Enterococci</i> <10 ³	6.25 12.5	10~12	Sterilized	Normalized	Excellent	—
5	Y.K.	72 m	CCC	1g×2 d.i. 5 days	<i>P. vulgaris</i>		+	Sterilized	Normalized	Excellent	—
6	S.E.	59 m	CCC	1g×2 d.i. 3 days	GNR except for <i>Enterobacteriaceae</i> 10 ⁴		5~6	Persisted	Normalized	Poor	—
7	Y.N.	76 f	CCC	1g×1 d.i. 4 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	6.25	≡	Persisted	Persisted	Poor	—

Table 3 Influence of FOM (i.v.) on liver function

Case No.	PTS		GOT	GPT	Al-p-ase
1	M.S.	Before	31	22	6.1
		After	25	22	6.6
3	Y.O.	Before	49	22	5.8
		After	34	48	5.5
7	Y.N.	Before	40	25	
		After	28	28	

GOT > UV method, Al-p-ase: KIND-KING method

め²⁾, 今回は省略したが, それによると尿由来大腸菌の99%がMIC 12.5 µg/ml またはそれ以下であり, 尿由来緑膿菌でも89%までがMIC 12.5 µg/ml またはそれ以下と, すぐれた抗菌力を示していた。

いっぽう, FOM 1g one shot 静注後の血中濃度は10分後202, 1時間後46.4, 2時間後27.9, 3時間後12.3, 6時間後7.3 µg/ml であり, 6時間尿中回収率は86.3%と報告されているが³⁾, この成績はFOM 500mg 1回内服後6時間までの尿中回収率が20.0%, 1,000mg 内服後6時間までの尿中回収率が9.4%である¹⁾の比し, 著しく高い値である。

このような吸収排泄の成績をFOM-Naの抗菌力, FOM 経口剤の臨床成績などとあわせて考えると, 静注

用FOMは, 経口用FOMよりもさらに良好な臨床効果を発揮する可能性を有しており, 経口用FOMに抗療性の難治性尿路感染症に対しても効果を示すばあいがあり得ると考えられる。

2. 臨床成績について

静注用FOMの投与を行なった7例中5例に臨床効果を認め, また細菌学的効果でも, 7例8株中, 5例6株に尿中細菌の陰性化を認めたが, 対象とした症例がいずれも尿路になんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であることから, この成績はすぐれた成績であるといえることができよう。

投与方法については, 我々は全例に点滴静注法を用いたが, 点滴静注法はone shot 静注法に比し血中濃度の持続が長いこと, 副作用の発現頻度が低いことなどの理由から, 静注用FOMの投与方法としては点滴静注のほうがすぐれているものと推測している。

今回の我々の症例はわずか7例ではあるが, 副作用は1例も認められず, 静注時に時に認められると報告されている胸部違和感, 胸部圧迫感, 血管痛などの副作用も経験しなかった。これはおそらく, 点滴によりかなり時間をかけて静注したためと考えられる。

以上のような成績から, 静注用FOMは尿路感染症の治療において有用な薬剤であると考えられ, とくに複雑性尿路感染症において, 尿中細菌の陰性化を目的として使

用する時には、他剤に比しよりすぐれた効果を発揮するものと期待される。

V. 結 語

1. 標準株に対する FOM-Na の抗菌力を検討した結果、本剤は FOM-Ca と同様にグラム陽性、陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示した。
2. 静注用 FOM を 7 例の複雑性尿路感染症に使用し、2 例に著効、3 例に有効の成績を得た。
3. 細菌学的効果としては 7 例 8 株中、5 例 6 株に尿中細菌の陰性化が認められた。
4. 副作用は 1 例も認められなかった。
5. 静注用 FOM は尿路感染症の治療において有用

な薬剤であり、特に複雑性尿路感染症において、尿中細菌の陰性化を目的として使用する時、他剤に比しよりすぐれた効果を発揮するものと期待される。

参 考 文 献

- 1) 藤井良知(司会):新薬シンポジウム,「Fosfomycin の評価」。第 22 回日本化学療法学会総会,昭和 49 年,東京。Chemotherapy 22:1546~1556,1974
- 2) 河田幸道,塩味陽子,西浦常雄:経口用 Fosfomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23:1949~1953,1975
- 3) 藤井良知,中沢昭三(司会):ラウンドテーブル ディスカッション,「静注用 Fosfomycin の評価」。第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会,昭和 49 年,徳島。Chemotherapy 23:3226~3231,1975

CLINICAL EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF FOSFOMYCIN

YUKIMICHI KAWADA, YOKO SHIOMI,

MANABU KURIYAMA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Chief: Prof. TSUNEO NISHIURA)

1. Antibacterial activity of FOM-Na was investigated against standard strains, and this drug demonstrated an excellent antibacterial activity against both gram-positive and -negative bacteria equally to FOM-Ca.
2. FOM for intravenous injection was applied clinically to 7 cases of complicated urinary tract infection, and the results obtained were excellent in 2 cases and good in 3 cases.
3. As to the bacteriological effect of FOM, negativization of urinary bacteria was recognized in 5 cases 6 strains among 7 cases 8 strains.
4. No side effect was observed with FOM throughout the trial.
5. FOM for intravenous injection is a useful drug for treating urinary tract infection. When FOM is applied to negativize urinary bacteria, especially in complicated urinary tract infection, the drug may be expected to exhibit an excellent effect in comparison with other drugs.