

複雑な尿路感染症に対する静注用 Fosfomycin の臨床使用成績

石 神 襄 次・三 田 俊 彦
大 部 享・藤 井 昭 男

神戸大学医学部泌尿器科学教室

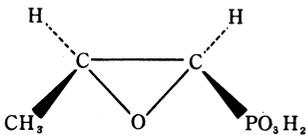
大 野 三 太 郎

神鋼病院泌尿器科

Streptomyces fradiae, *S. viridochromogenes* および *S. weidmorensis* などの放線菌から産出された抗生物質 Fosfomycin (Fig.1) はその構造が極めて簡単のため、現在では合成法により製造されている。

本剤は細菌の細胞壁形成を阻害することで殺菌の効果をもつことが明らかにされている。私たちはその経口剤としてのカルシウム塩についてすでに基礎的、臨床的検討を加え報告したが、今回、そのナトリウム塩を注射剤として、複雑な尿路感染症に使用したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of fosfomycin



対 象 患 者

昭和 48 年 9 月から昭和 50 年 2 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科および神鋼病院泌尿器科を訪ずれた入院患者中、合併症をともなった複雑な尿路感染症患者 19 例について検討した。

年齢は 16~80 歳で、全例男であった。

投 与 方 法

本剤 1g を 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し、1~2 時間かけて朝夕 2 回点滴投与した。投与日数は 2.5~7 日で、総

投与量は 5~14 g であった。

臨 床 成 績

効果判定基準は従来当教室で使用している次のような基準にしたがった。

著効(++) : 自覚症状および尿中細菌がともに消失したものの。

有効(+) : 自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたもの。

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったもの。

また投与前の尿培養により菌陰性で感染防止のため用いられ目的を達せられたと思われるばあいは有効例とした。

結果は Table 1 に示すとおり、19 例中著効 4 例、有効 8 例、無効 7 例で有効率 63.2% であった。

症例 No. 1 は Table 1, Fig. 2 に示すとおり、66 歳、男で、前立腺肥大症術後 16 日目に留置カテーテル抜き、その翌日から発熱をきたしたため、夕から Fosfomycin 1g 点滴投与、以後朝、夕 1g ずつ 6 日間投与した。発熱は投与 3 日目から下熱した。投与前の尿培養で *Klebsiella* を $>10^5$ /ml 認めたが終了後は陰性化し、著効と思われる症例であった。また投与前後の肝機能、BUN でも異常なくその他副作用は認めなかった。

症例 No. 9 は Table 1, Fig. 3 に示すとおり、66 歳、男で

Fig. 2 Case 1 C.N. 66 ♂ Pyelonephritis after operation of hypertrophy of prostate

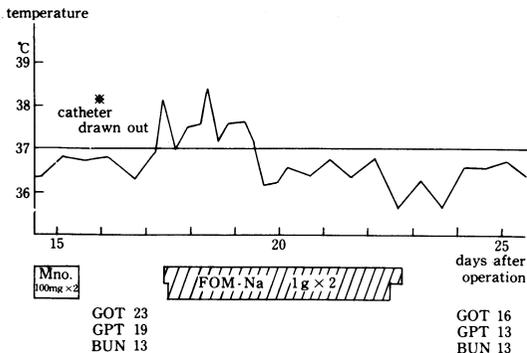


Fig. 3 Case 9 H.M. 66 ♂ Pyelonephritis (Prostate cancer, chronic renal insufficiency)

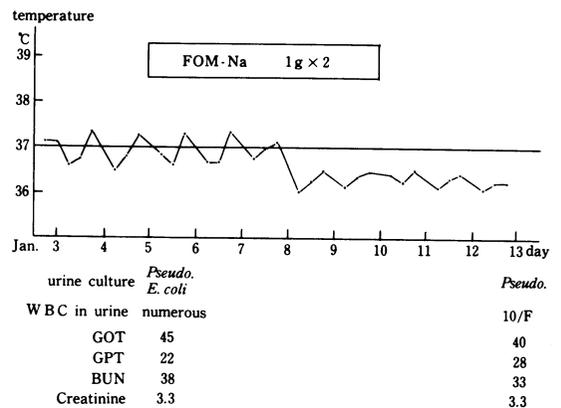


Table 1 Clinical results of fosfomycin for intravenous

Case No.	Name	Sex	Age	Diseases	Causative organisms		Method-of admini.
					Before	After	
1.	C.N.	(M)	66y.	Pyelonephritis after operation of hypertrophy of prostate	<i>Klebsiella</i>	—	1g×2/day×6 days
2.	R.M.	(M)	80y.	Cystitis after operation of hypertrophy of prostate	(1) <i>E. coli</i> (2) <i>Citrobac.</i>	(3) <i>Flavobac.</i>	1g×2/day×7 days
3.	S.K.	(M)	70y.	—ditto—	(1) <i>Klebsiella</i> (2) <i>Klebsiella</i> (3) <i>Pseud.</i>	—	1g×2/day×7 days
4.	C.N.	(M)	71y.	—ditto—	<i>Klebsiella</i>	—	1g×2/day×4 days
5.	K.O.	(M)	72y.	—ditto—	(1) <i>Strept. f</i> (2) <i>Serratia m.</i>	(3) <i>Morgane.</i>	1g×2/day×7 days
6.	K.N.	(M)	74y.	—ditto—	<i>Klebsiella</i>	—	1g×2/day×7 days
7.	K.Y.	(M)	66y.	Cystitis after operation of prostate cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	1g×2/day×2.5 days
8.	K.O.	(M)	70y.	After operation of phallic tumor	—	—	1g×2/day×5 days
9.	H.M.	(M)	66y.	Pyelonephritis, prostate cancer, chronic renal insufficiency	(1) <i>Pseud. a.</i> (2) <i>E. coli</i>	(3) <i>Pseud. a.</i>	1g×2/day×7 days
10.	M.I.	(M)	77y.	Cystitis, diabetes, vesical stone	(1) <i>Klebsiella</i> (2) <i>Pseud. a.</i>	(3) <i>Pseud. a.</i> (4) <i>Enterobacter</i>	1g×2/day×6.5 days
11.	Y.E.	(M)	71y.	Cystitis after operation of hypertrophy of prostate	(1) <i>Strep. f.</i> (2) <i>Klebsiella</i> (3) <i>Enterobacter</i>	(4) <i>Klebsiella</i>	1g×2/day×5 days
12.	H.Y.	(M)	76y.	Cystitis after operation of hypertrophy of prostate	(1) <i>Serratia</i> (2) <i>Morganella</i>	(3) <i>Enterobacter</i>	1g×2/day×5 days
13.	M.K.	(M)	76y.	Cystitis after prostate cancer	(1) <i>Enterobacter</i>	(2) <i>Pseudomonas</i>	1g×2/day×5 days
14.	K.S.	(M)	68y.	Cystitis after TURP of hypertrophy of prostate	<i>Pseudomonas</i>	—	1g×2/day×6 days
15.	Y.K.	(M)	57y.	Cystitis after operation of bladder tumor	<i>E. coli</i>	—	1g×2/day×7 days
16.	M.S.	(M)	74y.	Cystitis after operation of hypertrophy of prostate	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	1g×2/day×4 days
17.	K.I.	(M)	73y.	Cystitis after TURP of hypertrophy of prostate	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	1g×2/day×5 days
18.	S.K.	(M)	16y.	Pyelonephritis after operation of the left renal fistula	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	1g×2/day×5 days
19.	J.F.	(M)	68y.	Pyelonephritis after operation of bladder tumor (ureterocutaneostomy)	<i>Proteus m.</i>	<i>Proteus m.</i>	1g×2/day×5 days

injection in the treatment of urinary tract infection

Subjective symptoms						Urine findings						Sensitivity disk				Side effect	Result	
Pollaki- uria		Miction pain		Sense of retention		Cloud- iness		RBC		WBC		AKM	CEX	AB PC	GM			
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a							
+	-	-	-	-	-	+	+	2~3	+	+	-	-	-	-	##	-	+	
+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	40~ 50	(1)## (2)## (3)-	## - -	- - -	## ## -	GOT GPT	+	
+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	(1)## (2)## (3)-	## - -	- - -	## ## ##	-	+	
-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	
Under indwelling catheter						+	+	-	-	+	+	(1)- (2) (3)	-	-	+	## ## ##	-	-
Under indwelling catheter						+	+	10	-	+	10	+	-	-	-	##	-	+
Under indwelling catheter						+	+	+	+	+	10	-	-	-	##	Nausea Vomiting (Disconti- nuation)	+	
Under indwelling catheter						-	-	2~3	3	10~ 15	10~ 15	-	-	##			-	Useful for pre- vention
+	-	-	-	+	-	+	+	10	+	+	10	(1)- (2)- (3)-	-	-	## ## +	-	+	
(s.f)	(d)																	
Under indwelling catheter						+	+	5~6	5~6	+	+	(1)- (2)+ (3)+ (4)-	- - - -	- - - -	## ## + ##	-	-	
-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	(1)- (2)- (3)- (4)-	## + - -	## - - -	- ## ## +	-	-	
Under indwelling catheter						+	+	+	+	+	+	(1)## (2)## (3)+	- - -	- - -	## ## +	-	-	
+	-	-	-	+	-	+	-	+	7~8	+	5~6	(1)- (2)##	- -	- -	## ##	-	+	
+	-	-	-	+	-	+	-	+	4~5	10~ 15	-	##	-	-	##	-	+	
+	-	-	-	+	+	+	-	20~ 30	5~6	+	4~5	##	-	-	##	-	+	
Under indwelling catheter						+	-	+	-	+	20~ 25	## +	- -	- -	## ##	-	-	
-	-	-	-	+	+	+	+	20~ 30	+	+	+	## +	- -	- -	## ##	-	-	
(f)	(d)					+	+	5~6	5~6	20~ 30	10~ 20	## ##	- -	- -	## ##	-	-	
Under indwelling catheter (f) (d)						+	+	+	+	+	+	##	-	-	##	-	+	

(f) : Fever, (s.f) : Slight fever, (d) : Defervescence b : Before, a : After

前立腺癌、慢性腎不全を合併した腎盂腎炎症例で、37℃台の微熱を認め、尿中白血球多数認めため本剤を朝夕1gずつ、7日間点滴投与した。投与4日目から36℃台に下熱し尿中白血球も10個/視野(×400)に減少した。尿培養では投与前 *Pseudomonas a.* および *E. coli* を >10⁵/ml 認め投与終了時では *E. coli* は消失したが、*Pseudomonas a.* はなお残存していた。また投与前の GOT 45,

GPT 22, BUN 38, クレアチニン 3.3 は投与後 GOT 40, GPT 28, BUN 33.1, クレアチニン 3.3 で、尿量は全経過をとおり1,600~1,700 ml 程度であった。

症例 No. 19 は Table 1, Fig. 4 で示すとおり68歳, 男で膀胱腫瘍で両側尿管皮膚瘻術を S. 50. 1. 20 施行, 術後CP-サクシネートを6日間使用後抗生剤は投与していなかったが、2月9日から、38℃の発熱をきたし、*Proteus m.* >10⁵/ml 認めため2月12日から本剤を朝夕1gずつ5日間点滴投与した。発熱は投与翌日から下熱傾向を示し3日目には下熱したが、投与後の尿培養では *Proteus m.* が残存していた。

また本症例は投与前の2月7日の GOT 52, GPT 71, アルカリホスファターゼ 28, コリンエステラーゼ 0.57 で2月12日では GOT 216, GPT 180, アルカリホスファターゼ 6.2, コリンエステラーゼ 0.46, BUN 27 であったが、投与後の2月17日では GOT 90, GPT 148, アルカリホスファターゼ 4.7, コリンエステラーゼ 0.48, BUN 11 であった。

Fig. 4 Case 19 J.F. 68 ♂ Pylonephritis after operation of bladder tumor (Ureterocutaneostomy)

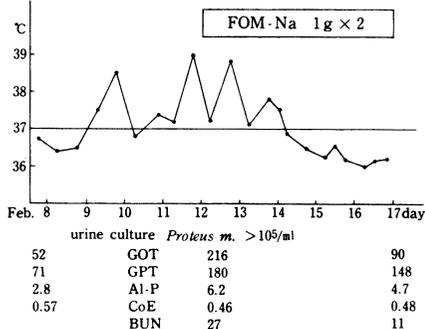
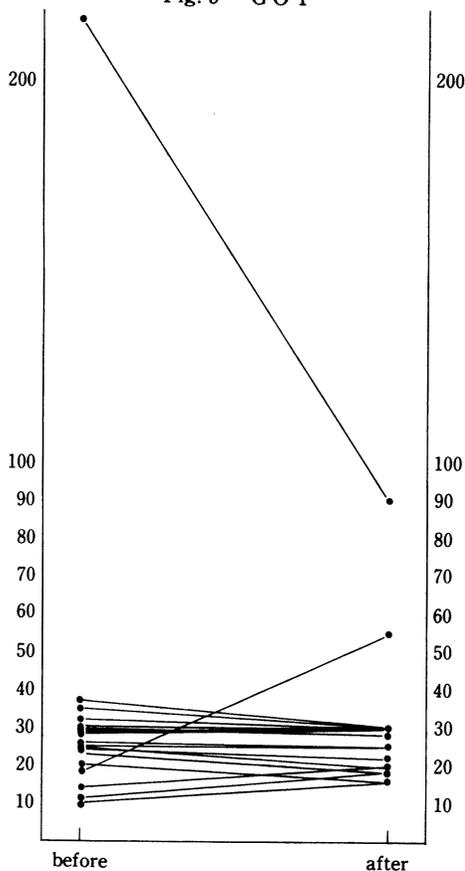


Fig. 5 GOT



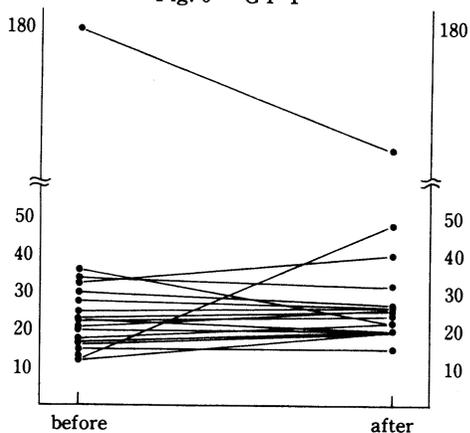
副作用

19例中1例に悪心、嘔吐を認めて2.5日で投与を中止した。また1例に投与前 GOT 18, GPT 13が、投与後 GOT 55, GPT 48 と軽度上昇を認めた。投与前後の GOT, GPT の変動については Fig. 5, 6 に示すとおりであるが、1例に投与前 GOT 216, GPT 180 と高値を示した症例の投与後の GOT は 90, GPT 148, で逆に下降傾向を示していた。

考察

すでに本物質については1969年、第9回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy において発表され、その後1974年6月に第22回日本化学療法学会総会においてその経口剤についての新薬シンポジウムが行なわれた。さらに1974年12月に

Fig. 6 GPT



は第22回日本化学療法学会西日本支部総会において、ラウンドテーブルディスカッションとして静注用 Fosfomicin の評価がなされ、本剤の特徴を次のようにまとめている。

1. 簡単な化学構造, 低分子量
2. 特異な C-P 結合
3. 広領域抗生物質
4. 殺菌性物質
5. 作用機序 (peptidoglycan 合成第1過程阻害)
6. active transport system による取込み
7. 耐性機構
8. 交差耐性がない
9. *in vitro* より *in vivo* がより有効
10. 安定性が高い
11. 毒性が低い
12. 分解産物は単純な glycol である
13. 抗原性がない
14. 特殊な薬理作用がほとんどみられない
15. 内服剤 (Ca 塩) との使いわけ可能

本剤の経口剤での吸収, 排泄については, すでに報告したが, それによると, 健康成人で本剤 1g 経口投与時の血中濃度は 3 例平均, 1 時間後で 2.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後で 7.0 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 4 時間で 5.0 $\mu\text{g/ml}$, また 8 時間でも 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。それに比し, one shot 静注時の血中濃度は, 清水が全国各機関からの成績を集計したところによると, 1g 静注時 5 分後で 202.0 $\mu\text{g/ml}$, 15 分

後 112.2 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 66.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 46.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 27.9 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 14.7 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間後でも 7.3 $\mu\text{g/ml}$ と経口剤 1g 内服時のピークとはほぼ同じ血中濃度を認めている。

また尿中排泄率でも, 私たちの 1g 経口投与後の排泄率で 8 時間までに 21.6% の成績であったが, 本剤 1g one shot 静注時の尿中回収率は 86.3% と内服剤の約 4 倍の値を認めている。

次に抗菌力についてはすでに五島が全国の成績を集計し報告しており, グラム陽性菌 698 株で, その 7 割以上は MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株で, グラム陰性菌 2,134 株では, その 8 割以上が $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ を占めていた。そのうち *E. coli* 615 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, その他の菌の本剤に対する感受性のピークは *Klebsiella* で 50 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* 属で $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており, *Pseudomonas* に対する高感受性は注目すべき点と思われる。また私たちの尿路感染分離 *Serratia m.* 82 株の MIC は 3.12 $\sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, その半数以上の 48 株が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株で, 経口剤で効果を期待できそうにない症例でも静注剤では, その血中濃度, 尿中排泄率を考慮すると効果を発揮してくる症例も多くなると考えられる。

臨床成績については, 西浦の集計によると 1 日投与量は 1~6g におよんでおり, 2~4g が一番多く使用されていた。また複雑な尿路感染症 81 例で著効 20 例, 有効 34 例, 無効 25 例, 不明 2 例で有効率 68.4% と報告されてい

Table 2 Effects classified by disease

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)
Cystitis	14	3	5	6	57.1
Pyelonephritis	4	1	2	1	75
Total	18	4	7	7	61.1

Table 3 Clinical results classified by causative organisms

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)	Disappearance ratio of organisms (%)
<i>E. coli</i>	1	1			100	100
<i>Proteus m.</i>	1		1		100	
<i>Klebsiella</i>	4	1	2	1	75	75
<i>Pseudomonas a.</i>	4	1	1	2	50	50
<i>Enterobacter</i>	1		1		100	0
Mixed infection	7	1	2	4	42.9	14.3
Organisms not detected	1		1		100	
Total	19	4	8	7	63.2	

る。

私たちの経験例 19 例では、著効 4 例、有効 8 例、無効 7 例で有効率 63.2%であった。すでに報告した内服剤投与の複雑な尿路感染症 9 例では有効率 100%であったが、内服剤投与症例は 1 例もカテーテル留置症例がなかったのに比し、静注剤投与症例 19 例中 8 例のカテーテル留置症例があり、さらに内服剤投与症例より難治性尿路感染症に本剤を用いた点、さらに両群とも症例数が少なかった点に両群の有効率の矛盾の原因があると考えられる。

疾患別では膀胱炎 14 例中著効 3 例、有効 5 例、無効 6 例で、有効率 57.1%、また腎盂腎炎 4 例では著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例で、有効率 75%であった (Table 2)。

起炎菌別治療効果では Table 3 に示すとおり、症例数が少ないため云々できないが、*Klebsiella* 4 例では 3 例に菌の消失を認めており、*Pseudomonas* 4 例では 2 例に菌消失を認めている。混合感染では 7 例中菌消失は 1 例と、他の種々の薬剤のばあいと同様にその治療の困難さを物語っている。

副作用については 19 例中 1 例に悪心嘔吐、また 1 例に軽度の GOT、GPT の一過性の上昇をみた以外とくに異常は認められなかった。また、GOT、GPT 上昇例にも発熱高くなんらかの薬剤使用の必要上注意深く使用したが、とくに中止することなく下熱させることができた。投与後の GOT 90、GPT 148 と逆に下降傾向を示し、GOT、GPT 上昇症でも禁忌とは言えない。しかし西浦の

報告では 67 例中約 8%に GOT、GPT の上昇を見ており、注意深く観察の必要はあると思われる。

結 語

1. 臨床成績: 19 例の複雑な尿路感染症に使用し著効 4 例、有効 8 例、無効 7 例、有効率 63.2%の成績を得た。19 例中 8 例はカテーテル留置症例であった。
2. 副作用: 19 例中 1 例に悪心、嘔吐、1 例に軽度の GOT、GPT の上昇を認めた以外、肝機能、BUN などの異常を認めなかった。

参 考 文 献

1. 石神襄次, 他: 泌尿器科領域における経口用 Fosfomycin の基礎と臨床。Chemotherapy 23: 1960~1967, 1975
2. 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
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
4. FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. 1969: 316~321, 1970
5. 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

CLINICAL RESULT OF FOSFOMYCIN (FOM) FOR INTRAVENOUS INJECTION IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

JYOJI ISHIGAMI, TOSHIHIKO MITA,
AKIRA ŌBE and AKIO FUJII

Department of Urology, University of Kobe

SANTARO ŌNO

Department of Urology, Shinko Hospital

1. Clinical results

FOM was used in the treatment of 19 cases with complicated urinary tract infections, and an excellent effect was obtained in 4 cases, a good effect in 8 cases, and a poor effect in 7 cases, the efficacy rate being 63.2%. Eight of 19 cases had indwelling catheter.

2. Side effect

No abnormalities in the liver function and BUN were noted except for each one case with nausea and vomiting, and slight increases of GOT and GPT.