

泌尿器科領域における静注用 Fosfomycin の検討

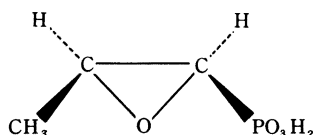
近 藤 捷 嘉・高 本 均・新 島 端 夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任:新島端夫教授)

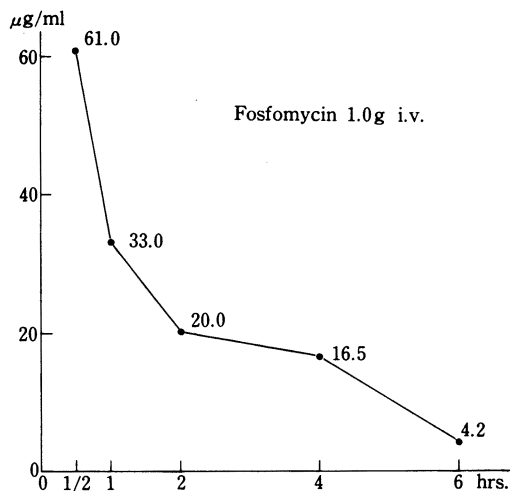
新しい抗生物質である Fosfomycin (以下 FOM と略す)を泌尿器科領域の感染症に使用したので,若干の基礎的成績とともに臨床成績を報告する。FOM は下記構造式を有し,化学名 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid, 無臭, 白色の結晶または結晶性粉末である (Fig. 1)¹⁾。

Fig. 1 Structure of fosfomycin



FOM のカルシウム塩は水に溶けにくく, 吸湿しにくいことなどから, 経口剤として使用され, その臨床成績は

Fig. 2 Serum level of fosfomycin (a)



第 22 回日本化学療法学会において報告されている²⁾。ナトリウム塩は水溶性で, 非常に吸湿しやすく, 静注用として使用されている。今回の臨床検討は FOM ナトリウム塩を使用しており, すべて静脈内投与である。

Fig. 3 Serum level of fosfomycin (b)

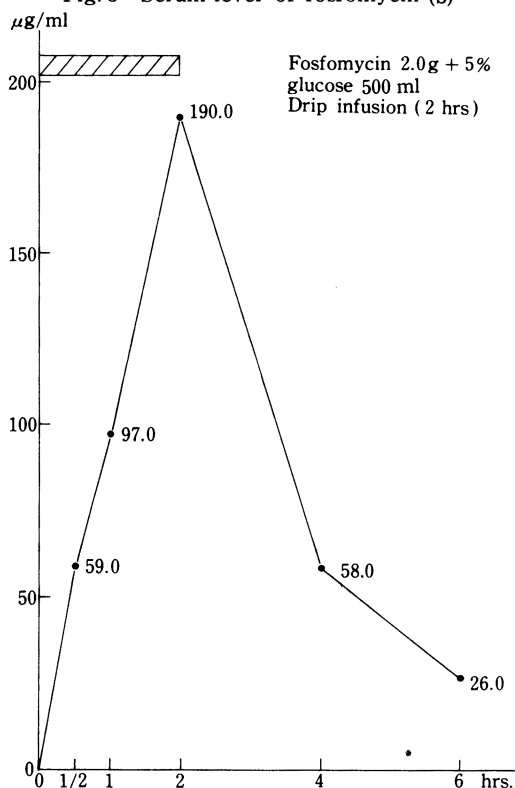


Table 1 MIC of fosfomycin against organisms isolated from infected urine

(μg/ml)

Organisms	No. of strains	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>E. coli</i>	30		1			3	4	14	7	1
<i>Prot. mir.</i>	29	1	4	2	4	8	5	2	2	1
<i>Prot. vul.</i>	9					3	3		3	
<i>Pseudomonas</i>	20		1		1	1	4	7	4	2
<i>Staph. aureus</i>	6					2	3			1
<i>E. coli</i> NIHJ	1				1					
<i>Staph. aureus</i> 209-P	1					1				

I. 抗 菌 力

尿路感染症から分離したグラム陽性球菌 6 株およびグラム陰性桿菌 88 株に対する FOM の抗菌力を検討した

(Table 1). 抗菌力の測定は Fosfomycin MIC 測定小委員会の方法¹⁾により感受性測定用培地として pH 7.0 nutrient agar (Difco) を使用, 接種菌は培養菌液を生

Table 2 Urinary excretion of fosfomycin

Case \ Time		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6	Total rate of excretion (%)
I	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1950	720	230		78.6
	Urine volume (ml)	294	176	372	842	
	Excreted volume (mg)	573.3	126.7	85.6	785.6	
II	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	760	1240	3220		42.8
	Urine volume (ml)	400	160	110	670	
	Excreted volume (mg)	304.0	198.4	354.2	856.6	

Table 3 Clinical cases (pyelonephritis)

No.	Age, Sex	Diagnosis (Basic disease)	Clinical findings before treatment			Fosfomycin dose (g) $\times$ days	Fever
			Fever	Urinalysis	Organisms		
1	67 M	Acute pyelonephritis (BPH)	+	Pro.* $\pm$ WBC $+$ Bac. $+$	<i>E. coli</i> 5×10^4	2.0×7 (Drip infusion)	—
2	68 M	" (BPH postope.)	+	Pro. $+$ WBC $+$ Bac. $+$	<i>Pseudomonas</i> $>10^5$	2.0×7 (Drip infusion)	—
3	27 M	" (Undescending testis postope.)	+	Pro. $\pm$ WBC $+$ Bac. $+$	<i>Pseudomonas</i> $>10^5$	2.0×7 (i.v.)	—
4	71 F	" (Bladder tumor postope.)	+	Pro. $+$ WBC $+$ Bac. $+$	<i>Pseudomonas</i> 10^1	2.0×7 (i.v.)	—
5	73 M	" (Bladder tumor postope.)	+	Pro. $+$ WBC $++$ Bac. $+$	<i>Pseudomonas</i> 10^5	2.0×7 (Drip infusion)	—
6	39 M	Chronic pyelonephritis (Rt. hydronephrosis postope.)	+	Pro. $+$ WBC $++$ Bac. $+$	<i>Cloaca</i> $>10^5$	2.0×7 (i.v.)	—
7	70 M	" (Bladder tumor postope. Bil. ureterostomy)	+	Pro. $\pm$ WBC $++$ Bac. $++$	Bil. (R & L) <i>Pseudomonas</i> $>10^5$	2.0×7 (i.v. & Drip infusion)	—
8	42 F	" (Lt. renal calculi postope.)	+	Pro. $+$ WBC $++$ Bac. $+$	(—)	2.0×5 (Drip infusion)	+
9	73 F	" (Bladder tumor postope. Bil. ureterostomy)	+	Pro. $\pm$ WBC $+$ Bac. $++$	Bil. (R & L) <i>Pseudomonas</i> 10^5	2.0×7 (i.v.)	$\pm$
10	40 M	" (Lt. renal calculi)	+	Pro. $\pm$ WBC $+$ Bac. —	(—)	2.0×3 (Drip infusion)	+
11	23 F	" (Lt. hydronephrosis postope.)	+	Pro. $+$ WBC $++$ Bac. $+$	<i>Pseudomonas</i> 10^5	2.0×7 (i.v.)	—

*Pro.: Protein, WBC: White blood cell, Bac.: Bacteria

理的食塩水にて1,000倍に希釈し画線塗抹した。また、FOM純末はナトリウム塩を使用した。

Staphylococcus aureus 6株は6.25~100 µg/ml以上に分布した。*E. coli* 30株ではpeakは25 µg/mlにある。*Proteus mirabilis* 29株は0.39 µg/ml以下から100 µg/ml以上にわたって広く分布しておりpeakは6.25 µg/mlにある。*Proteus vulgaris* は6.25~50 µg/ml, *Pseudomonas* は0.78~100 µg/ml以上に分布している。複雑性尿路感染症において多く分離される *Proteus* 属, *Pseudomonas* に対して FOM の臨床効果が期待できる成績である。

II. 血 中 濃 度

健康成人2名にFOMを静脈内投与し、その血中濃度

Clinical findings after treatment		Response	Side effect
Urinalysis	Organisms		
Pro. — WBC — Bac. —	(—)	Excellent	Elevation of GOT & GPT
Pro. — WBC + Bac. ±	—	Good	—
Pro. — WBC — Bac. —	(—)	Excellent	—
Pro. — WBC ± Bac. —	(—)	Good	—
Pro. + WBC + Bac. +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Poor	—
Pro. — WBC ± Bac. —	(—)	Excellent	—
Pro. ^R ± WBC ^L ± Bac. —	Bil. <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Good	—
Pro. ± WBC ++ Bac. +	(—)	Poor	—
Pro. ^R ± WBC ^L ++ Bac. —	Bil. <i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	Poor	—
Pro. — WBC — Bac. +	(—)	Poor	—
Pro. + WBC ++ Bac. +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Poor	—

の推移を検討した。血中濃度の測定は *Proteus* sp. (MB 838) を指示菌とした薄層カップ法で行ないFOM純末はフェネチルアンモニウム塩を使用し、測定用培地は nutrient agar (Difco) を使用した。上記FOM純末に

Fig. 4 Urinary recovery of fosfomycin

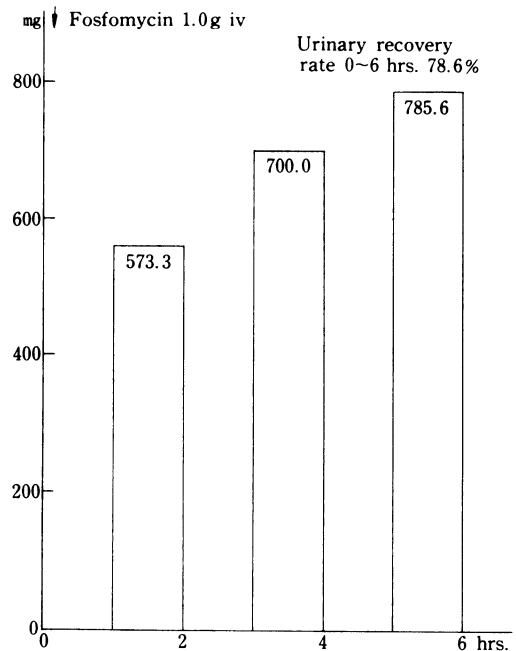


Fig. 5 Urinary recovery of fosfomycin

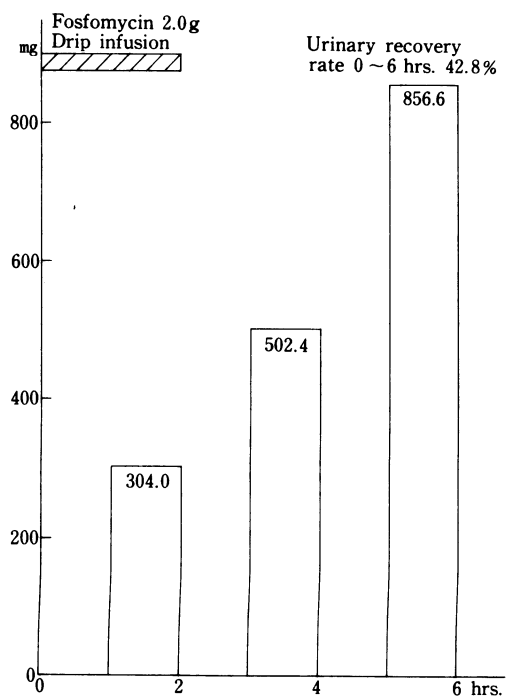


Table 4 Clinical cases (cystitis and prostatitis)

No.	Age, Sex	Diagnosis (Basic disease)	Clinical findings before treatment			Fosfomycin dose (g) × days	Clinical findings	
			Fever	Urinalysis	Organisms		Fever	Urinalysis
12	63 M	Chronic cystitis (Bladder tumor)	±	Pro. ++ WBC ++ Bac. +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	2.0 × 7 (i.v.)	—	Pro. + WBC + Bac. —
13	70 M	" (BPH postope.)	—	Pro. ± WBC ++ Bac. +	<i>Proteus</i> sp. 10 ⁵	2.0 × 7 (Drip infusion)	—	Pro. ± WBC ++ Bac. +
14	71 F	" (Bladder tumor postope.)	—	Pro. — WBC ++ Bac. +	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	2.0 × 7 (Drip infusion)	—	Pro. — WBC ++ Bac. +
15	77 M	" (BPH postope.)	—	Pro. + WBC + Bac. +	<i>Cloaca</i> 10 ⁵	2.0 × 7 (i.v.)	—	Pro. ± WBC + Bac. +
16	56 M	Acute prostatitis (Bladder tumor)	+	Pro. ± WBC + Bac. +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	2.0 × 9 (i.v.)	—	Pro. ± WBC + Bac. ±

よる標準液の作成は pH 7.0, 0.05 M tris buffer を使用し、検体の希釈も同一の buffer により行なった。症例 1 (40 歳, 男, 60 kg) は FOM 1.0 g を 20%ブドウ糖液に溶解し約 2 分で静注した。血中濃度の測定は注射 30 分, 1, 2, 4, 6 時間まで行なったが, peak は 30 分で 61.0 µg/ml の濃度であった。その後, 漸減し注射後 6 時間では 4.2 µg/ml であった (Fig. 2)。

症例 2 (25 歳, 女, 45 kg) は FOM 2.0 g を 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し, 2 時間かけて点滴静注した。血中濃度の peak は 2 時間目, すなわち点滴終了時で 190.0 µg/ml であり, 6 時間では 26.0 µg/ml であった (Fig. 3)。

III. 尿 中 排 泄

血中濃度を測定した症例 1, 2 において, 0~6 時間までの尿中排泄を検討した。尿中濃度の測定は血中濃度と同様の方法で行ない, 検体の希釈は pH 7.0, 0.05 M tris buffer を使用して行なった。

FOM 1.0 g 静注例では, 0~2 時間までの尿中濃度が 1,950 µg/ml ときわめて高く, 4~6 時間でも 230 µg/ml であった。0~6 時間までの総排泄量は 785.6 mg であり, 尿中回収率は 78.6%である (Fig. 4, Table 2)。FOM 2.0 g 点滴静注例では, 0~2 時間までの尿中濃度が 760 µg/ml であるが, 4~6 時間では 3,220 µg/ml と高い濃度を

示している。点滴開始から 6 時間目までの尿中排泄量は 856.6 mg, 尿中回収率は 42.8%である (Fig. 5, Table 2)。

IV. 臨 床 成 績

岡山大学泌尿器科の入院患者 16 名に Fosfomycin を投与した。患者の年齢は 23 歳~77 歳, 平均 58.1 歳, 男 11 名, 女 5 名である。対象となった疾患は急性腎盂腎炎 5 例, 慢性腎盂腎炎 6 例, 慢性膀胱炎 4 例, 急性前立腺炎 1 例の計 16 例である。腎盂腎炎, 前立腺炎とも発熱を認めた症例を対象とした。症例は一括して Table 3, 4 に示す。Fosfomycin の投与は 1 日 2.0 g を 1~2 回に分けて静注 (20% glucose に溶解, 注入速度 1~2 分) もしくは点滴 (5% glucose 500 ml に溶解, 注入速度 1.5~2 時間) により投与した。投与期間は 3 日~9 日でいずれも連日投与した。

臨床効果の判定は以下の基準にしたがって行なった。

著効: 臨床症状 (主として発熱) の消失, 尿所見, とくに尿中白血球の消失, 尿培養成績の陰転化, これら 3 条件を満たすもの。

有効: 上記 3 条件のうちすべてに改善を認めるか, 2 つの条件を満たすもの。

無効: 著効, 有効以外のもの。

上記判定基準による臨床効果は次のとおりである。急

Table 5 Clinical results

after treatment	Response	Side effects
Organisms		
<i>Pseudomonas</i> 5×10	Good	—
(—)	Good	—
<i>Pseudomonas</i> 10^5	Poor	—
<i>Proteus</i> sp. $>10^5$	Poor	—
<i>Pseudomonas</i> 7×10^2	Good	—

	No. of cases	Excellent	Good	Poor
Acute pyelonephritis	5	2	2	1
Chronic pyelonephritis	6	1	1	4
Chronic cystitis	4		2	2
Acute prostatitis	1		1	
Total	16	3	6	7

Table 6 Correlation of isolated organisms and clinical effects

Response Organisms	Excellent	Good	Poor	Total
<i>Pseudomonas</i>	1	6	5	12
<i>Cloaca</i>	1		1	2
<i>E. coli</i>	1			1
<i>Proteus</i> sp.		1		1
Total	3	7	6	16

性腎盂腎炎 5 例中著効 2 例, 有効 2 例, 無効 1 例である。
慢性腎盂腎炎 6 例中著効 1 例, 有効 1 例, 無効 4 例である。
慢性膀胱炎 4 例中有効 2 例, 無効 2 例であり, 急性前

立腺炎の 1 例は有効であった (Table 5)。16 例中著効 3 例, 有効 6 例, 無効 7 例であるが, 対象とした症例はほとんどがなんらかの基礎疾患を有する複雑性感染症である。有効と判定したのは 16 例中 9 例であるが, とくに腎盂腎炎, 前立腺炎症例 12 例において発熱の経過をみると 9 例ではあきらかに下熱している。残りの 3 例中 2 例は gentamicin に代えて下熱しており, 他の 1 例は本剤投与

Table 7 Laboratory tests before and after fosfomycin administration

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		BUN (mg/dl)		GOT (u.)		GPT (u.)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	403	398	8,500	4,100	12	11	23	189	32	154
2	443	399	11,300	13,200	11	13	27	25	17	19
3	453		20,000	,	14	12	21	27	12	25
4	328	353	7,400	5,900	13	14	15	23	7	11
5	377	390	11,000	9,000	12	13	16	29	9	18
6	388	388	8,000	6,000	13	11	14	35	16	49
7	273	341	2,600	4,400	12	9	37	31	10	8
8	396	344	8,900	6,200	18	15	39	17	26	23
9	338	285	8,400	6,400	12	9	27	28	11	16
10	511	489	6,800	5,200	11	10	33	35	38	40
11	282	280	8,700	5,200	19	9	46	36	22	18
12	299	304	19,400	6,400	16	20	53	25	64	31
13	387	356	12,000	10,400	21	17	19	18	8	10
14	333	313	3,100	2,900	14	9	17	15	9	7
15	448	437	7,300	5,800	20	15	41	55	80	86
16	315	321	3,300	7,300		12	100	56	82	49

前からの微熱が持続したものである。複雑性尿路感染症に対する効果としてはこの程度で止むを得ないと思われるが、とくに発熱、すなわち急性発症期の症例に対する効果は良好であった。

本剤投与前に尿中から分離された菌株は16株である。投与前尿中細菌(－)は2例であった。16株中 *Pseudomonas* が最も多く12株、次いで *Cloaca* 2株、*E. coli*、*Proteus* 属のおおの1株であった(Table 6)。分離菌と臨床効果との関係を見ると、*Pseudomonas* 12株中著効1株、有効6株、無効5株であり、とくに *Pseudomonas* に7株の有効例をみたことは注目すべきである。また *Cloaca* では2株中1株、*E. coli*、*Proteus* 属はいずれも著効もしくは有効であった。

V. 副 作 用

Fosfomycin 投与前後に血液像、BUN、GOT、GPT を検討した。血液像ではいちじるしい変化はなく、白血球数の減少例は異常高値から正常に復したものであり、投与前の白血球数が4,000以下の症例(No. 7, 14, 16)はそれ以前に抗癌剤の投与を受けており、その影響を考える。BUN ではとくに変化は認めなかった。GOT、GPT では Fosfomycin 7日間の投与で GOT 23 u.→189 u., GPT 32 u.→154 u. と上昇した症例(No. 1)があるが、5日後の再検では GOT 34 u., GPT 79 u. と下降傾向にある。また、本剤投与前に高値を示した症例(No. 12, 15, 16)では投与後、ほぼ同程度の数値かあるいは下降傾向を示した。

本剤の静注あるいは点滴静注においてはその注入速度を注意して行なったが、静注では20% glucose 20 ml で1~2分、点滴静注では5% glucose 500 ml で1.5~2時間かけて行なった。しかし、いずれの例においても胸部不快感、発疹、ショックなどの副作用はまったく認めなかった。

VI. 結 語

1) 臨床分離菌について Fosfomycin の抗菌力を測定した。*Proteus mirabilis* 29株は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下から100

$\mu\text{g/ml}$ 以上まで広く分布し、その peak は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas* でも0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し peak は25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) Fosfomycin を投与しその血中濃度を測定した。1.0 g 静注例では注射後30分で61.0 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。2.0 g 点滴静注例では2時間目(点滴終了時)が最も高く、190.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、6時間目で26.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

3) 血中濃度を測定した同一例で、尿中排泄を測定した。1.0 g 静注例では6時間までに785.6 mg、尿中回収率は78.6%であった。2.0 g 点滴静注例では6時間までに856.6 mg の排泄を認め、尿中回収率は42.8%であった。

4) 泌尿器科領域の感染症16例に Fosfomycin を投与した。16例中著効3例、有効6例、無効7例であった。臨床的にはとくに発熱症例に対し効果が認められた。*Pseudomonas* 12株中7株に効果を認め、とくに基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に有用な薬剤と考えられる。

5) 副作用として胸部不快感、発疹、ショックなどまったく認めなかった。臨床検査では血液像、BUN、GOT、GPT について検討したが、16例中1例に GOT、GPT の上昇を認めた。

参 考 文 献

- 1) 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
- 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) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. -1969: 316~321, 1970
- 4) 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

STUDIES OF FOSFOMYCIN FOR INTRAVENOUS INJECTION IN URINARY TRACT INFECTIONS

KATSUYOSHI KONDO, HITOSHI TAKAMOTO and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. TADAO NIIJIMA)

1) Minimal inhibitory concentration of fosfomycin was determined on 94 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. Most strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* were inhibited at the concentration of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less and 14 of 20 strains of *Pseudomonas* were inhibited at the concentration of 25 $\mu\text{g/ml}$ or less.

2) In a case with normal renal function, the blood level reached to the maximum (61.0 $\mu\text{g/ml}$) in 30 minutes after administration of fosfomycin 1.0 g intravenously. In another case with normal renal function, the blood level reached to the maximum (190.0 $\mu\text{g/ml}$) after administration of fosfomycin 2.0 g drip infusion.

3) The urinary recovery rate was 78.6% within 6 hours after administration of fosfomycin 1.0 g i.v. The urinary recovery rate was 42.8% within 6 hours after administration of fosfomycin 2.0 g drip infusion.

4) Sixteen cases with urinary tract infections were treated with fosfomycin, and excellent or good results were obtained in 9 cases.

5) Side effect was observed in one case of this series, that is, the elevation of GOT and GPT.