

尿路感染症に対する静注用 Fosfomycin の使用経験

広 本 宣 彦・小 野 浩・石 部 知 行

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任:仁平寛巳教授)

溝 口 勝・森 浩一・前 原 進

県立広島病院泌尿器科

(医長:溝口 勝博士)

Fosfomycin (化学名: 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid) はアメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社で共同開発された新しい抗生物質である。今回、われわれは尿路感染症に本剤を使用したので、その成績についてここに報告する。

研究対象ならびに方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および県立広島病院泌尿器科において経験した 20 歳から 72 歳にいたる男子 7 例、女子 4 例の各種尿路感染症で、すべて男子では中間尿、女子ではカテーテル尿を使用し、定量培養法で細菌数が 10^6 /ml 以上を示した症例を用いた。

これらの症例に対し Fosfomycin を朝夕 2g ずつ計 1 日 4g を 5% ブドウ糖液 500 ml とともに 2 時間かけて点滴静注した。投与期間は全例 7 日間 (総量 28 g) の画一的投与方法とし、この間他の抗生物質および抗菌物質の併用は行なわず、止血剤、ビタミン剤を併用するにとど

めた。

効果の判定は治療終了直後およびそれから 1 週間後に自覚症状と他覚所見について行なった。すなわち自覚症状および膿尿の程度を 3 段階にわけ 2 段階改善のみられたものを著効、1 段階改善したものを有効、改善のみられなかったものを無効とした。尿中細菌については、細菌数が 10^2 /ml 以下に減少したものを著効、 10^3 /ml 以下に減少したものを有効、これにいたらぬものを無効とした。臨床効果は上記自覚症状および他覚所見の両者が著効を示したばあいに著効、両者が有効かあるいはいっぽうが著効で、たほうが無効のものを有効、またいずれかいっぽうが無効ないし両者が無効のばあいに無効と判定した。

副作用については Fosfomycin にもとづくと思われる臨床症状とともに、大半の症例に対し治療を伴う腎機能 (BUN)、肝機能 (血清ビリルビン、ZnTT、GOT、GPT) および末梢血液像 (赤血球、白血球、Hb、Ht) の変動を

Table 1 Clinical results of fosfomycin on patients with urinary tract infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity of pyuria			Organisms & colony count			Severity of Painful urination			
				1 ^x	2 ^{xx}	3 ^{xxx}	1 ^x	2 ^{xx}	3 ^{xxx}	1 ^x	2 ^{xx}	3 ^{xxx}	
1	50	M	Acute pyelonephritis	+	-	-	<i>Proteus</i>	10^5	0	0	+	-	-
2	64	F	"	+	-	-	<i>Klebsiella</i>	10^5	0	0	+	-	-
3	72	M	"	+	-	-	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	0	0	+	-	-
4	20	M	Chronic cystitis	+	-	-	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	0	0	+	+	-
5	72	M	"	+	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	10^3	10^4	+	-	-
6	64	F	"	+	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	10^3	10^3	+	-	-
7	66	M	Chronic pyelonephritis	+	+		<i>Proteus</i>	10^5	10^4		+	+	
8	73	M	"	+	+		<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	10^5		-	-	
9	45	M	"	+	+	+	<i>Klebsiella</i>	10^5	10^3	10^3	-	-	-
10	38	F	"	+	+	-	<i>Klebsiella</i>	10^5	0	0	+	-	-
11	44	F	"	+	-	-	<i>Klebsiella</i>	10^5	0	0	+	-	-

1^x: Pretreatment, 2^{xx}: 7th day of therapy, 3^{xx}: 7th day after treatment

Table 2 Effect of fosfomycin according to improvement of symptoms

Symptom	No. of cases	7th day of therapy			7th day after treatment		
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Poor
Painful urination	9	5	4	0	6	3	0
Pollakisuria	9	3	5	1	5	3	1
Residual sensation	9	5	3	1	7	1	1
Lower abd. pain	8	0	7	1	0	7	1
Fever	6	4	0	2	4	0	2

Table 3 Effect of fosfomycin according to improvement of pyuria

No. of cases	7th day of therapy			7th day after treatment		
	Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Poor
11	5	4	2	6	3	2

Table 4 Effect of fosfomycin according to organism isolated from patients

Organism	No. of cases	7th day of therapy			7th day after treatment		
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Poor
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	2	2	1	2	1	2
<i>Klebsiella</i>	4	3	1	0	3	1	0
<i>Proteus</i>	2	1	0	1	1	0	1
Total	11	6	3	2	6	2	3

Table 5 Response of patients in different diagnostic categories to treatment

of symptoms			Clinical effect	Side effect
Urinary frequency	Residual sensation			
1 ^x 2 ^{xx} 3 ^{xxx}	1 ^x 2 ^{xx} 3 ^{xxx}			
# - -	# - -		Excellent	-
# - -	# - -		Excellent	-
# - -	# - -		Excellent	-
# + +	+ - -		Good	-
# + +	# - -		Good	-
# - -	# - -		Good	-
# #	+ +		Poor	-
- -	- -		Poor	-
- -	- -		Good	-
# + -	# + -		Good	-
# - -	# - -		Excellent	-

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor
Acute pyelonephritis	3	3	0	0
Chronic pyelonephritis	5	1	2	2
Chronic cystitis	3	0	3	0
Total	11	4	5	2

Table 6 Effect of patients with or without complications

Complications	No. of cases	Excellent	Good	Poor
Pts. without complication	6	2	4	0
Pts. with complication	5	2	1	2
Total	11	4	5	2

検討した。なお、腎機能および肝機能については±20%、末梢血液像については±10%の変動をもって影響ありと判定した (Table 1)。

成 績

(1) 自覚症に対する効果 (Table 2)

排尿痛, 頻尿, 残尿感の改善に対する効果は良く, 慢

Table 7 Change in laboratory findings between before and after treatment (I)

Laboratory examinations	No. of cases examined	Less than 20 %	More than 20 %	
			Increased	Decreased
BUN	11	9	0	2
Bil. Tot	8	8	0	0
ZnTT	8	8	0	0
GOT	11	8	2	1
GPT	11	7	1	3

Table 8 Change in laboratory findings between before and after treatment (II)

Laboratory examinations	No. of cases examined	Less than 10 %	More than 10 %	
			Increased	Decreased
RBC	11	8	1	2
WBC	11	3	2	6
Hb	11	8	1	2
Ht	11	9	1	1

Table 9 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	Blood examination								Liver function test								Renal function test	
	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		Ht(%)		S-GOT		S-GPT		ZnTT		Tot. bil.		BUN	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	363	374	7,100	4,800	13.0	13.4	33.1	34.1	14	27	16	16	7.2	8.0	1.1	0.9	17.4	17.4
2	359	327	4,600	4,300	11.6	11.1	33.4	31.4	25	27	18	20	8.0	8.0	0.7	0.6	10.0	12.0
3	451	391	14,200	6,500	13.0	11.0	43.0	42.0	35	35	18	24	10.4	9.6	0.6	0.5	18.0	17.1
4	496	487	8,500	6,900	13.8	13.6	37.0	40.0	26	31	12	18	3.9	4.1			12.3	10.8
5	331	370	6,700	8,900	9.7	10.3	28.1	32.0	30	23	19	17	9.0	9.0	0.5	0.5	21.0	12.0
6	479	459	5,800	6,200	13.6	13.3	40.0	37.0	31	28	21	18	8.5	7.2	1.0	0.9	12.6	12.1
7	519	477	15,200	11,300	15.0	13.8	52.0	44.0	34	34	16	31	8.0	7.8	0.7	0.8	15.3	16.0
8	310	261	11,800	6,300	10.1	9.2	25.0	26.0	28	34	16	16					15.5	12.0
9	462	438	7,200	6,900	13.7	13.5	43.0	42.0	32	29	24	27	7.2	7.3	1.1	1.0	13.0	12.0
10	415	400	6,100	5,100	12.8	12.9	41.0	42.0	29	27	21	24					12.0	10.0
11	411	403	4,100	6,300	12.4	11.9	35.0	36.1	36	31	29	21			0.5	0.4	8.0	8.0

性症例および合併症症例では急性症例に比し効果が劣った。

(2) 膿尿の改善に対する効果 (Table 3)

11例中9例, 81.8%で効果がみられ, 急性症例に比し慢性症例が, また合併症症例でその改善が劣った。

(3) 細菌尿の改善に対する効果 (Table 4)

Klebsiella, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* の3株が分離されたが, 11例中9例, 81.8%に効果がみられた。菌種別にその効果をみると, *Klebsiella* は, *Ps. aeruginosa*, *Proteus* に比し有効例が多かった。

(4) 疾患別および合併症の有無からみた効果 (Table 5, 6)

11例中著効4例 (36.4%), 有効5例 (45.5%) と9例 (81.8%)になんらかの効果がみられた。また, 急性症例では3例中3例に十分な効果がみられ, 慢性症例では8例中6例に効果がみられ, 急性症例に比し効果が劣った。

また泌尿器科的合併症がない例では6例中6例ともなんらかの効果がみられたが, 合併症がある例では効果がより劣った。

(5) 治療終了後の再燃について

Fosfomycin 投与終了時点で, 臨床効果のみられた9例中1例 (11.1%)に治療終了後8日目に再燃 (No. 5)がみられた。

(6) 副作用について

アレルギー症状や局所症状など副作用は経験しなかった。

(7) 治療前後における臨床検査成績 (Table 7~9)

検討した症例では腎機能に対する影響はみられず、肝機能検査でも一部 GOT, GPT 値の上昇や下降がみられたが、いずれも正常範囲内の変動であった。末梢血液像に対する影響をみると、2例の膀胱癌症例において、血尿の持続にもとずくと思われる赤血球数の減少がみられた以外は、すべて正常範囲内の変動であった。

考 案

Fosfomycin は *Streptomyces* に由来する抗生物質で、細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害し抗菌作用を示すものである。

Fosfomycin は、*Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に対し抗菌活性が強いといわれている。自経例では、*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus* の3株が分離され、11例中9例(82%)に有効であった。また、泌尿器科学的合併症のない4例の *Klebsiella* 症例では全例に有効であった。こゝに泌尿器科領域で、*Klebsiella*, *Pseudomonas* が尿路感染症の起炎菌として増加してきており、Fosfomycin はこれらの症例に有用な薬剤といえる。

無効例は2例あり、また治療終了後1週間目に再燃した例が1例ある。これらはすべて泌尿器科的合併症のあ

る症例であり、単純性の尿路感染症には Fosfomycin は有用な薬剤といえる。

たほう、本剤はその特性として副作用が少ないことが注目され、その簡単な構造式と関係があるとも推定されてきた。自経例では一部の症例で末梢血液像、肝機能、腎機能の変動がみられたが、膀胱癌症例2例の血尿の持続によると思われる赤血球数の減少以外はすべて正常範囲内での変動であり、アレルギー症状などもなく、比較的安全に使用できる薬剤と思われる。

結 語

尿路感染症 11例に対し Fosfomycin による治療を試み、次の成績を得た。

朝夕 2g ずつ 1日計 4g を 5% ブドウ糖液とともに 7日間点滴静注した結果、11例中著効 4例(36.4%)、有効 5例(45.5%)と合計 9例(81.8%)に臨床上効果がみられた。また認められる副作用は経験しなかった。

参 考 文 献

1. 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」。1974年12月(徳島市) *Chemotherapy* 23: 3226~3231, 1975
2. 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: 1546~1544, 1974

CLINICAL EXPERIENCES OF FOSFOMYCIN FOR INTRAVENOUS INJECTION ON URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUHIKO HIROMOTO, HIROSHI ONO and TOMOYUKI ISHIBE
Department of Urology, School of Medicine Hiroshima University
(Director: Prof. HIROMI NIHIRA)

MASARU MIZOGUCHI, KOICHI MORI and SUSUMU MAEHARA
Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima
(Chief: Dr. MASARU MIZOGUCHI)

We administered fosfomycin (FOM) in 11 cases with urinary tract infections. And the results were as follows;

1. The patients were administered FOM 2g each at every morning and evening (totalled 4g per day) with 5% dextrose solution by intravenous infusion for 7 days.
2. As the results, FOM showed the excellent effect in 4 of 11 cases (36.4%), the good effect in 5 (45.5%), and the effective cases were totalled 9 (81.8%) clinically.
3. Any noticeable adverse reactions were not observed.