

泌尿器科における Fosfomycin 経口投与の臨床成績

生 亀 芳 雄・小 川 秀 弥・菅 間 正 気

関東通信病院泌尿器科

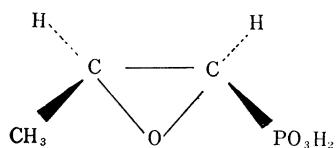
(部長 生亀芳雄)

1. はじめに

Fosfomycin (FOM) はアメリカの Merck 社とスペインの CEPA 社によって共同開発された抗生物質である。

その化学名は 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid で、構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of fosfomycin



1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid

本剤は細菌に対して殺菌的に作用すると考えられてお

り、マウスにおける感染治療実験で変形菌、綠膿菌に有効であり、またベニシリナーゼ産生ブドウ球菌にも効果がみられるようである。

毒性はマウス、ラットに FOM の Ca 塩の 1 回経口投与で 7 日間の LD₅₀ はいずれも 3,500 mg(力値)/kg 以上と報告されている。

我々は今回、本剤ならびに ABPC, CBPC, CEX, CER, KM, GM, DKB の臨床分離菌に対する MIC を検討すると同時に急性の腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎および慢性の腎盂腎炎、膀胱炎などに経口投与を行なったので、その成績を報告する。

2. 臨床分離菌に対する MIC

寒天平板法による明葉の中央研究所のデータでは FOM-Ca の MIC は *Staphylococcus aureus* でほとんど

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains against various antibiotics
(MIC : μg/ml)

Antibiotics	FOM	ABPC	CBPC	CEX	CER	KM	GM	DKB
Isolated strains								
G (-)	<i>E. coli</i>	3.12	25	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25
	"	12.5	6.25	3.12	12.5	3.12	1.56	1.56
	"	12.5	12.5	6.25	12.5	3.12	1.56	1.56
	"	12.5	12.5	50	12.5	3.12	6.25	3.12
	"	12.5	>100	>100	12.5	25	3.12	3.12
	"	25	>100	>100	6.25	12.5	3.12	3.12
	"	6.25	>100	>100	>100	>100	0.78	
	"	6.25	6.25		12.5	6.25	3.12	6.25
	"	6.25	6.25		25	6.25	3.12	3.12
	"	25	100		>100	>100	3.12	1.56
	"	6.25	6.25		6.25	3.12	1.56	3.12
	"	12.5	6.25		12.5	6.25	3.12	6.25
	"	6.25	6.25		12.5	6.25	1.56	6.25
<i>Klebsiella</i>	25	>100	>100	12.5	50	>100	1.56	
	"	25	100	>100	12.5	3.12	1.56	
<i>Pseudomonas</i>	3.12	>100	100	>100	>100	>100	1.56	
G (+)	<i>Streptococcus</i>	25	1.56	50	100	12.5	6.25	3.12
	<i>Str. faecalis</i>	25	1.56		100	6.25	6.25	12.5
	G(+) cocci	6.25	6.25		25	0.78	0.1	0.5
Standard strain	<i>Staph. aureus</i>	3.12	0.1	0.78	3.12	0.05	0.05	0.1
	FDA 209 P							
	<i>E. coli</i> NIHJ	12.5	12.5	6.25	12.5	6.25	3.12	6.25

Table 3 Therapeutic

Case	Sex	Age	Diagnosis	Bacteria	Sensitivity									
					SM	TC	CP	KM	CER	ABPC	NA	CL	GM	CBPC
1	Male	57	Acute cystitis	<i>E. coli</i>		3		2			3	3	2	
2	Female	36	"	"	2	2	2	2	2		2		2	2
3	Female	40	"	"							2	2	2	
4	Male	19	"	"	2	2	2	2	2	2	2		2	3
5	Female	25	"	"					2	2	2	2	2	3
6	Female	39	"	"	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2
7	Female	58	"	"					2	2	3	2	2	2
8	Female	26	"	"						2	2	2	2	3
9	Female	34	"	"	2	3	3	2	2	2	2			2
10	Female	26	"	"					2	2	3	2	2	2
11	Female	21	"	"	2	3	2	2			3	2	2	2
12	Female	39	"	"					2	2	3	2		2
13	Male	52	"	"	2	3	2	2		2	2	2	2	2
14	Male	60	"	G (+) coccus		2		2	2				3	2
15	Male	57	"	<i>Klebsiella</i>				2	2			2	2	
16	Male	52	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2	3	2	2		2	2	2	2	2
17	Male	60	"	G (+) coccus		2		2	2				3	2
18	Male	57	Acute prostatitis	<i>E. coli</i>		3		2			3	3	2	
19	Male	57	Acute epididymitis	<i>E. coli</i>		3		2			2	3	2	

results. 1

Subjective symptoms		White cell in urine		Bacteria in urine		Daily dose × days	Side effect	Effect
Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment (microscope, culture)			
Pain on urination +	—	+	—	#	—	2000mg × 7	—	#
Pollakisuria +	—	#	—	#	—	2000mg × 4	—	#
Pain on urination +	—	#	—	#	—	2000mg × 5	Headache, dizziness	#
Pollakisuria +	—	#	—	#	—	2000mg × 4	—	#
Pain on urination +	—	#	—	#	—	"	—	#
Pollakisuria +	—	#	—	#	—	2000mg × 5	—	+
Pain on urination +	±	#	+	#	—	2000mg × 4	—	±
Pollakisuria +	—	#	—	#	—	"	—	#
Pain on urination +	—	#	—	#	—	"	Diarrhea	+
Sense of retention +	±	+	—	#	—	"	—	#
Pain on urination +	—	#	—	#	—	"	—	#
Pollakisuria +	—	#	—	#	—	"	—	#
Pain on urination +	—	#	—	#	—	"	Nausea	#
Pollakisuria +	—	+	—	+	—	"	—	#
Pain on urination +	±	+	—	#	—	2000mg × 8	—	+
Pollakisuria +	—	#	—	+	—	2000mg × 6	—	+
Pain on urination +	—	+	—	#	—	2000mg × 7	—	#
Pain in renal area +	—	#	—	#	—	2000mg × 8	—	#
Fever +	—	#	—	#	—	2000mg × 7	—	#
Pain in renal area +	—	+	—	+	—	2000mg × 8	—	#
Prostatic swelling +	—	#	—	#	—	2000mg × 7	—	#
Prostatic tenderness +	—	#	—	#	—	2000mg × 14	—	#
Left testicle swelling +	±	#	—	#	—	2000mg × 14	—	#
Left testicle pain +	—	#	—	#	—	2000mg × 14	—	#
Fever +	—	#	—	#	—	2000mg × 14	—	#

Table 4 Therapeutic

Case	Sex	Age	Diagnosis	Bacteria	Sensitivity									
					SM	TC	CP	KM	CER	ABPC	NA	CL	GM	CBPC
1	Male	57	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								3	2	
2	Female	57	"	<i>Klebsiella E. coli</i>		2	2				2	2	2	
3	Female	52	Chronic cystitis	<i>Streptococcus</i>		3	2				3			2
4	Male	45	Chronic cystitis (rectal cancer infiltrating bladder)	<i>E. coli</i>	3	3	3				3		2	3
				<i>Streptococcus</i>	3	2		2	3					3
3	Male	62	Chronic cystitis (post-TUR)	<i>E. coli</i>										

のものが 3.13~12.5, *Escherichia coli* で 0.2~3.13, *Klebsiella pneumoniae* で 12.5~25, *Proteus vulgaris* で 0.39~1.56, *Pseudomonas aeruginosa* では 1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と報告されている。

我々は FOM については小委員会法, 他の薬剤に関しては化療法により臨床分離菌および標準株についての MIC を測定したが, その結果は Table 1 のようである。

Klebsiella および *Pseudomonas* は株数が少ないが MIC はそれぞれ 25, 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Escherichia coli の全株についてその MIC を測定した FOM, ABPC, CEX, CER, GM の 5 剤についての比較は Table 2 のようで, FOM では 6.25~12.5, ABPC では 6.25, CEX は 12.5, CER は 3.12~6.25, GM 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にその大部分がある。

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains against various antibiotics
E. coli 13 strains

MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$	≤ 0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
FOM		1	5	5	2			
ABPC		6	2	1			4	
CEX		2	8	1			2	
CER		4	5	1	1			2
GM	1	4	7	1				

3. 臨床成績

22 回日本化学療法学会シンポジアムにおける報告によると, FOM-Ca を 1 回 500mg 経口投与した場合の血中濃度のピークは内服後 2 時間にあり最高は 7.9, 最

低は 1.2, 平均 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 尿中回収率は 24 時間で最高は 49.4%, 最低は 12.8%, 平均 29.2% となっている。

我々は 1 回 500mg を 1 日に 4 回, 1 日量として 2.0 g を内服させ, 原則として急性感染症では主として 4 日間, 慢性感染症では 7 日間の投与を行なってその成績を検討した。

成績の判定は自覚症状, 尿中白血球, 尿中細菌の 3 者が完全に消失したものを著効(+), 自覚症状あるいは尿中白血球に改善はみられても完全に消失しないものを有効(+), 自覚症状, 尿中白血球, 尿中細菌のうち 1 つだけ消失し他は不变あるいはあまり改善のみとめられないものをやや有効(±), 3 者とも不变のものを無効(−)とした。

1) 急性単純性感染症

症例は腎孟腎炎 2, 膀胱炎 15, 前立腺炎 1, 副睾丸炎 1 の 19 例で, その性別, 年令, 診断, 起炎菌, Disc 感受性ならびに治療前後の自覚症状, 尿中白血球, 尿中細菌の成績, 投与量, 副作用などは Table 3 のようである。

著効例は 14 (73%), 有効例 4 (21%), やや有効例 1 (6%) で, 著効と有効を合せると 94% となる。

2) 慢性複雑性感染症

腎孟腎炎 2, 膀胱炎 3 の 5 例で, いずれも尿通過障害となるような原疾患を有している。

その成績は Table 4 のようで, 当然のことながら著効例は 1 (20%), やや有効例は 2 (40%), 無効例は 2 (40%) である。

4. 副作用および血液, 血液化学の変動

自覚的に副作用を訴えた例は 3 例 (12.5%) で, 1 例

results. 2

Subjective symptoms		White cell in urine		Bacteria in urine		Daily dose × days	Side effect	Effect
Pretreatment	Posttre- atment	Pretre- atment	Posttre- atment	Pretre- atment	Posttre- atment (microscope, culture)			
—	—	#	#	+	#	2000mg × 7	—	—
—	—	#	+	#	+	"	—	±
—	—	#	—	#	—	"	—	#
—	—	#	#	#	#	"	—	—
—	—	#	+	+	+	2000mg × 4	—	±

Fig. 2 Hematological findings

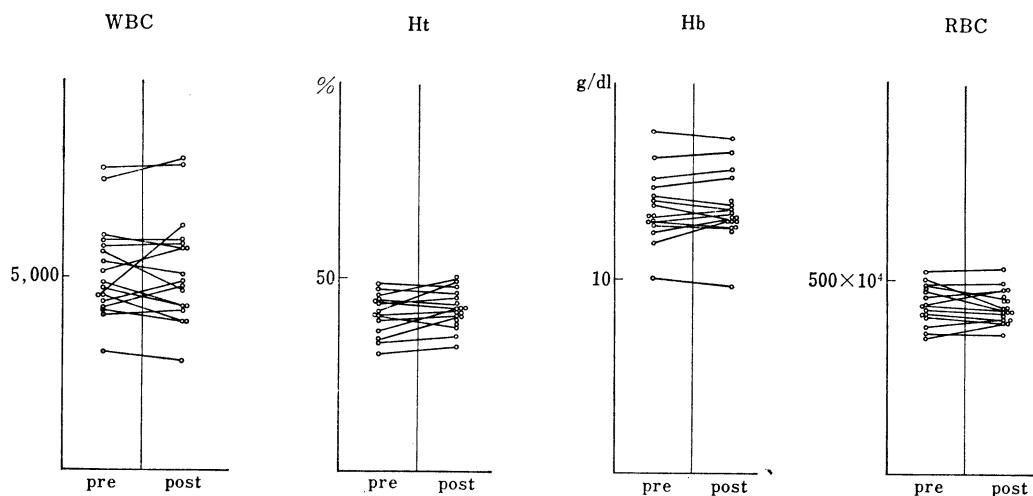
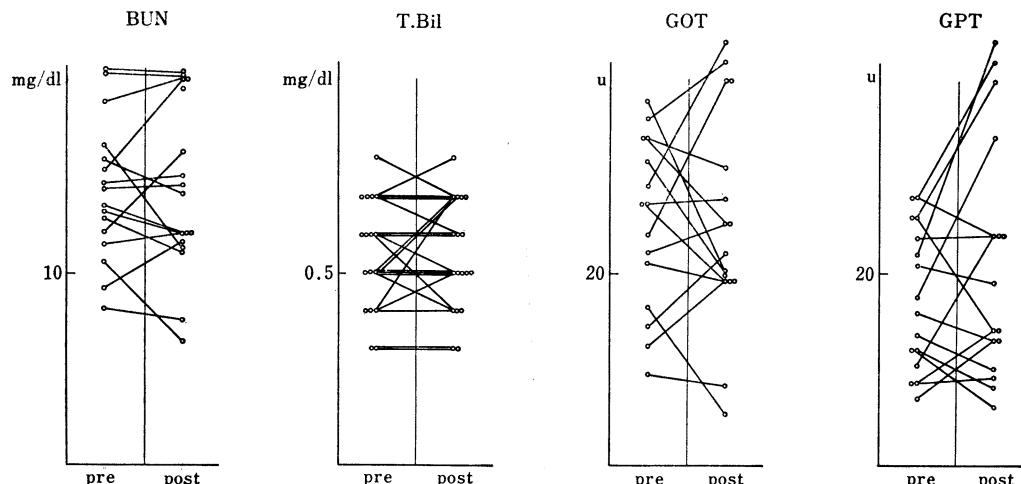


Fig. 3 Hemochemical findings



は頭痛、めまい、2例は嘔気、下痢などの胃腸症狀であった。

本剤投与前後の血液、血液化学所見の変動は Fig. 2, 3にしめたようで、とくに本剤による異常変動はみられなかった。

5. おわりに

臨床分離株について本剤の MIC を測定した結果は、*Klebsiella* で 25, *Pseudomonas* で 3.12, *Escherichia coli* では 6.25~12.5 μg/ml であった。

急性単純性感染症では 94%, 慢性複雑性感染症では 20% の有効率であった。

自覚的な副作用を訴えたものは 24 例中 3 例 (12.5%) であり、本剤投与前後の血液、血液化学所見には異常変

動はみられなかった。

文 献

- 1) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN *et al.* : Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 284~290, 1969
- 2) JACKSON, M. & E. O. STAPLEY : Phosphonomycin. II. Fermentation studies. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 291~296, 1969
- 3) HENDLIN, D., B. M. FRAST *et al.* : Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 297~302, 1969
- 4) 第 22 回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1974

THE CLINICAL RESULTS OF THE ORAL ADMINISTRATION OF FOSFOMYCIN IN THE UROLOGICAL FIELD

YOSHIO IKI, HIDEYA OGAWA and SEIKI KANMA

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital, Tokyo, Japan

(Director : YOSHIO IKI)

Fosfomycin is a new antibiotic developed by American Merck in cooperation with Spanish CEPA. MIC of fosfomycin against clinically isolated strains revealed that it was 25 μg/ml for *Klebsiella*, 3.12 μg/ml for *Pseudomonas* and 6.25~12.5 μg/ml for *Escherichia coli*.

In simple acute infections, 94% and complicated chronic infections 20% was effective.

Side effect was seen in 3 cases out of 24 cases (12.5%) and after oral administration, no abnormality was observed in hematological and hemochemical findings.