

Fosfomycin-Ca 内服による尿路感染症の治験

中野 巖・広川 勲

国立病院医療センター泌尿器科

中村 正夫

同

研究検査科

緒 言

Fosfomycin (以下, FOM と略す) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社との共同開発になるもので *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌が産生する新抗生物質であり, その構造が比較的簡単で現在では合成法で製造されている。化学名は 1-cis-1.2-epoxypropyl phosphonic acid で, このものは不安定であるが, そのカルシウム塩とナトリウム塩は安定で前者は内服剤として用いられる。この物質の抗菌作用は細胞壁の初期の合成を阻害するための殺菌力によるといわれ, 広い抗菌スペクトラムを有し, 毒性は少ないといわれている。また試験管内抗菌力が培養基に線維素除去羊血液を加えることにより著明に上昇することなど興味ある事実が知られている。本剤は内服後 2 時間内に最高血中濃度に達し体内で変化することなく尿中に高濃度で排泄される²⁾。

今回, 明治製菓株式会社から本薬品の提供を受けたのでわれわれは昭和 48 年 4 月から約 10 カ月間諸種尿路感染症にこれを使用しその有効性を認めたので, その結果を報告する。

(本治験の概要は昭和 49 年 6 月第 22 回日本化学療法学会総会において発表した。)

投 与 方 法

FOM-Ca 500mg カプセルを 1 日量 2g (4 カプセル) を毎食後および就寝前に 1 カプセルずつ内服させた。胃腸が弱いという患者については就寝前の分を省略し 1 日 1.5 g 投与した。先ず 3 日分を投与したが 3 日目が休日に当たる場合には 4 日分を投与したものもある。7 日間投与を原則としたが症例により多少の増減がある。

治療の前後に一般血液像, 電解質, 肝および腎機能検査を行ない, 尿検査は来院の都度行ない, 治療後の尿培養は少なくとも 5 日の休止後行なった。なお初回投与時には胃散および消化剤の同時投与を行なわなかったが再来時に胃腸症状を呈したのものには適宜これらを投与した。

効 果 の 判 定

内服 3 日後症状が消失しており尿所見が正常またはほとんど正常となったものを有効とした。副作用のため 3 日分の内服ができなかったものについては症状および

尿所見が著明に改善されたものはいちおう有効と判定した。FOM 内服中止後 7 日以内に再発したものは一時効とした。

臨 床 例

急性膀胱炎 29 例, 慢性膀胱炎 8 例, 急性ならびに慢性腎盂腎炎 6 例, 亜急性前立腺炎および急性淋疾の各 1 例, 計 45 例について FOM-Ca 内服による治療を行なった。

1) 急性膀胱炎 29 例を一括表示すれば Table 1 のとおりであり全部女性である。起炎菌は *E. coli* によるもの 24 例, *Citrobacter* 1 例, *Proteus mirabilis* 2 例, *Enterococcus* および *Ps.* の混合感染による 1 例, *E. coli*, *Klebsiella* および *Enterobacter* の混合感染 1 例である。FOM 投与中止後再発 1 例で他の 28 例はすべて有効であった。再発した 1 例では治療前の起炎菌は *E. coli* で FOM の MIC は 6.25 μg/ml であった。FOM 2.0g 7 日間内服でいちおう治癒したように見えたが間もなく再発した。このときの尿培養で *Ps.* 2.4×10⁴/ml を認め, これに対する FOM の MIC は 25 μg/ml であった。第 1 例 54 才女性では FOM-Ca 1.5g 内服後悪心および倦怠感のため内服続行が不能となり, 翌日来院したがそのとき尿所見はまったく正常で膀胱炎症状は消失していたので有効と判定した。

急性膀胱炎に対する FOM 投与量は最小 1.5g, 最大 22g, 平均 13.27g であった。副作用は以外に多く下痢 1 例, 軟便 1 例, 悪心および倦怠感, 下腹部重圧感および胃部不快感の各 1 例であった。副作用は投与量とは無関係と思われる。FOM 治療後の尿培養は大部分の症例で陰性であったが, 第 6 例では *E. coli* の少量が残存し, 第 12 例および第 21 例では菌交代を起し *Pseudomonas* を認めた。

2) 慢性膀胱炎 8 例 (男性 3 例, 女性 5 例) は Table 2 のとおりである。合併症のない 4 例はすべて女性であり FOM-Ca 1 日 2.0g 内服 7~8 日で治癒している。男性 3 例はいずれも合併症を有するもので, 第 5 例は神経因性膀胱を合併し *Enterobacter*, *Morganella* および *Staphylococcus epidermidis* の混合感染を起しており, FOM 投与により一時軽快したかと思われたが投与中止

Table 1 Treatment of acute cystitis in female patients by oral administration of fosfomycin-calcium

Case	Causative bacteria	MIC of FOM	Daily dose	× Days	Total dose	Results	Side effect	Remarks
1 T. T. 54 yrs.	<i>E. coli</i>		1.5g	1	1.5g	good	Nausea, Weariness	Medication impossible
2 K. H. 57	"	6.25	2.0	7	14.0	good	—	
3 T. O. 55	"	25	2.0	7	14.0	good	Soft stool	
4 T. A. 19	"	25	2.0	10	20.0	good	—	
5 M. S. 62	"	25	2.0	7	10.5	good	Tenderness in lower abdomen	
6 S. F. 53	"		2.0	7	14.0	good	Gastric unpleasantness	Culture after treatment <i>E. coli</i> 600/ml
7 M. M. 29	"	6.25	1.5	7	10.5	good	—	
8 Y. N. 58	"		1.5	7	10.5	good	—	Digestive was used together
9 T. S. 57	"	12.5	2.0	7	14.0	good	—	
10 E. O. 21	"		2.0	7	14.0	good	—	
11 T. S. 54	"	6.25	2.0	2	4.0	good	—	
12 A. S. 25	"	6.25	2.0	7	14.0	temporary effect	—	When recurred <i>Ps.</i> (+)
13 Y. A. 23	"	6.25	2.0	7	14.0	good	—	
14 M. K. 56	"	12.5	1.5	7	10.5	good	—	
15 M. O. 32	"	50	2.0	7	14.0	good	—	
16 Y. O. 28	"	3.13	2.0	7	14.0	good	—	
17 A. N. 16	"	25	2.0	7	14.0	good	—	
18 N. M. 31	"	12.5	2.0	11	22.0	good	Diarrhea	
19 K. Y. 22	"	6.25	2.0	6	12.0	good	Diarrhea	
20 K. M. 53	"		2.0	7	14.0	good	—	
21 K. A. 57	"	12.5	2.0	7	14.0	good	—	After treatment <i>Ps.</i> (+)
22 U. Y. 38	"	6.25	1.5	7	10.5	good	—	
23 T. A. 24	"		2.0	7	14.0	good	Diarrhea	
24 K. O. 55	"	25	2.0	7	14.0	good	—	
25 S. M. 55	<i>Citrobacter</i>	25	2.0	7	14.0	good	—	
26 H. K. 50	<i>Proteus mirab.</i>		2.0	7	14.0	good	—	W. B. C. 5, 100→2, 800
27 F. S. 72	"	100	1.5	10	15.0	good	—	
28 K. Y. 72	<i>Enterococcus Ps.</i>	50 6.25	1.5	7	10.5	good	—	
29 M. H. 40	<i>E. coli, Klebsiella, Enterobacter</i>	25, >100	2.0	10	20.0	good	—	

Table 2 Treatment of chronic cystitis

Case	Complications	Causative bacteria	Sensitivity									
			SM	TC	CP	CL	KM	ABPC	NA	GM	FRM	
1 W. Y. 26 yrs. ♀	—	<i>E. coli</i> 2.7×10^7 /ml	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
2 T. S. 44 ♀	—	<i>E. coli</i> 8.6×10^7	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+
3 H. K. 54 ♀	—	<i>E. coli</i> 3×10^7	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
4 F. M. 36 ♀	—	<i>E. coli</i> 1.9×10^8	+	—	—	+	+	—	+	+	+	+
5 K. I. 65 ♂	Neurogenic bladder	<i>Enterobacter Morganella</i> <i>Staph. epid.</i>	+	—	—	+	+	—	+	+	+	+
6 K. S. 72 ♂	B. P. H. (after surgery)	<i>Ps.</i> 2×10^5	—	+	—	+	+	—	—	+	+	+
7 S. A. 66 ♂	Keloid	<i>E. coli</i> 6.2×10^7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8 K. F. 50 ♀	Urethral diverticule	<i>Ps.</i> 1.3×10^4	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+

Table 3 Treatment of pyelonephritis

Case	Diagnosis (Complications)	Causative bacteria	Sensitivity									
			SM	TC	CP	CL	KM	ABPC	NA	GM	FRM	
1 I. G. 45 yrs. ♀	Acute pyelonephritis (Hydronephrosis)	<i>E. coli</i> 1.8×10^7 /ml	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+
2 T. W. 41 ♀	Acute pyelonephritis (Urticaria)	<i>E. coli</i> 5.8×10^5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 A. S. 37 ♀	Acute pyelonephritis (Congenital renal aplasia)	<i>E. coli</i> 2.2×10^7	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+
4 F. S. 63 ♀	Chronic pyelonephritis (Renal calculus)	<i>Ps.</i> 2.4×10^7	—	+	—	+	+	—	—	—	—	—
5 T. O. 52 ♂	Chronic pyelonephritis (Ureteral calculus)	<i>Klebsiella</i> 2.7×10^8	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
6 Y. M. 26 ♀	Chronic pyelonephritis (Double renal pelvis)	<i>E. coli</i> 4.7×10^8	+	+	—	+	—	—	+	+	+	+

後の尿培養で *E. coli* を認めこれに対する FOM の MIC $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

第 6 例は前立腺肥大症手術後膿尿が続き尿培養で *Ps.* 2×10^5 /ml あり、これに対する FOM の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。FOM-Ca 2.0g 7日間投与で尿混濁は

やや減少した。中止後の尿培養では *Ps.* $2,600$ /ml となり、FOM の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ となっていた。

第 7 例は恥骨部皮膚にケロイドがあり尿道に沿って硬い索に触れる 66 才の男性である。*E. coli* 感染による膀胱炎を起したが FOM 投与で *E. coli* は消失し *Sta-*

by oral administration of FOM-Ca

CER	CEZ	CBPC	PLB	PC	MIC of FOM	Daily dose	×Days	Total dose	Results	Side effects	Remarks
⦿	⦿	—	⦿		3.12 μg/ml	2.0g (4Cap.)	8	16.0g (32Cap.)	good	—	trigonocytitis normal urine after 3 days
—	⦿	⦿	+		12.5	2.0	7	14.0	good	—	
⦿	⦿	⦿	⦿		12.5	2.0	7	14.0	good	—	
⦿	⦿	—	⦿		12.5	2.0	7	14.0	good	—	
—	—	+	—		6.25	2.0	6	12.0	temporary effect	—	recurred after 4 days <i>E. coli</i> (+) MIC >100
⦿	⦿	⦿	—	⦿	6.25	2.0	6	12.0	temporary effect	—	recurred after 4 days <i>Ps. 266/ml</i> MIC 100
—	—	—	⦿		6.25	2.0	7	14.0	fair	—	recurred after 4 days <i>Ps. 266/ml</i> MIC 100
⦿	⦿	+	—			2.0	7	14.0	good	Diarrhea	after treatment alteration of bacteria <i>Staph. epid.</i> (+) <i>Candida</i> (+)
—	—	+	+			1.5	7	10.5	good	—	

by oral administration of FOM-Ca

CER	CEZ	CBPC	PLB	MIC of FOM	Daily dose	×Days	Total dose	Results	Side effects	Remarks
⦿	⦿	—	—	12.5 μg/ml	2.0g (4Cap.)	7	14.0g	good	Headache	After 3 days afebrile with normal urine
⦿	⦿	⦿	⦿		1.5	1	1.5	good	Urticaria	Because of side effect medication was stopped but urine became clear
⦿	⦿	+	⦿	25	2.0	11	22.0	good	—	
—	—	+	—		2.0	7	14.0	good	Diarrhea	Lumbago subsided Bacteria in urine disappeared
⦿	⦿	⦿	+	>100	2.0	7	14.0	temporary effect	—	After treatment alteration of bacteria (<i>Enterobacter</i>)
⦿			⦿		1.5	7	10.5	good	—	

phylococcus epidermidis および *Candida* に交代していた。自覚症状は軽快したが副作用として下痢を認めた。

第8例は尿道憩室を合併している女性、*Ps.* 感染を起している。FOM-Ca 1.5g 7日間計 10.5g 内服で症状消失し尿所見も改善され、尿中細菌の消失を見た。本群

では副作用は少なく下痢1例だけであった。

3) 腎盂腎炎6例 (Table 3)

急性腎盂腎炎は3例である。

第1例。45才、女性、48年5月22日初診。右側水腎症を合併している。2日前から 39.2°C の発熱、右

腎部の圧痛あり，尿混濁軽度，尿中赤血球少数，白血球多教，桿菌多教を認め，尿培養，*E. coli* 1.8×10^7 /ml，FOM の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。FOM-Ca 1 日量 2.0g 投与 2 日目平熱となり腎部の圧痛も消失し 3 日後来院時には尿混濁は極めて軽度で赤血球少数を認めるだけで白血球および細菌は消失していた。副作用として頭痛を訴える。中止後再発はなかった。

第 2 例。41 才，女性，48 年 7 月 20 日初診，数年前から度々膀胱炎を起しており，44 年には発熱したことがある。今回は初診の 2 日前から 38°C 発熱し右腰痛を訴えるが排尿痛や頻尿はない。最近，蕁麻疹を起し，当院皮膚科で治療して軽快している。尿所見：軽度混濁，蛋白(－)，赤血球(－)，白血球少数，桿菌(+)，尿培養で *E. coli* 5.4×10^6 /ml を認めた。アレルギー体質と思われたので FOM は減量して 1 日 1.5g 投与したところ，全身に蕁麻疹が発生したので直ちに内服を中止させた。3 日目には蕁麻疹は自然治癒していた。そのときの尿は清澄で白血球および細菌は消失していた。FOM は有効であったと認める。

第 3 例。37 才，女性，48 年 8 月 15 日初診。前に入院したことがあり右単腎症と判明している。48 年 10 月 10 日発熱 38.8°C ，頻尿がある。10 月 11 日尿所見：混濁(+)，蛋白 100mg/dl ，赤血球(－)，白血球多教，桿菌多教，尿培養で *E. coli* 2.2×10^7 /ml，FOM の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。FOM-Ca 1 日 2.0g 4 日分投与，4 日後来院時には平熱となり，尿所見は正常となっていた。さらに FOM-Ca 2.0g 7 日分を投与した。経過良好で副作用は認めなかった。

以下の 3 例は慢性腎盂腎炎である。

第 4 例。63 才，女性。48 年 11 月 16 日初診。左上腹部疼痛は膀胱部の痛の主訴で来院。初診時尿混濁は軽度で蛋白陰性，赤血球なく白血球少数，桿菌多教を認めた。尿培養で *Ps. aeruginosa* 2.4×10^7 /ml を認めた。FOM の MIC の測定はしていない。X 線検査で両側腎盂尿管の形態はほぼ正常であったが左上腎杯に接して小さい結石陰影を認めた。11 月 24 日から FOM-Ca 2.0g 内服，3 日後には尿中白血球数には変化がなかったが細菌は消失し，その後引き続き陰性である。培養に陰性であった。本例では副作用として下痢を認めた。

第 5 例。52 才，男性，48 年 11 月 26 日初診，2 週前血尿があり来院，疼痛，発熱は排尿痛はない。X 線検査で左腎盂尿管移行部に結石があり，左腎盂の軽度の拡張を認めた。尿は軽度混濁，蛋白痕跡陽性，赤血球中等度陽性，白血球は桿菌多教を認めた。尿培養で *Klebsiella* 2.7×10^8 /ml を認め，この菌に対する FOM の MIC は 100 以上であった。FOM-Ca 2.0g 3 日分投与，3 日後

に白血球少数となり細菌は陰性となった。さらに同量 4 日間内服後尿所見はほとんど正常となった。しかし内服中止 1 週間後には尿中に再び細菌が出現し，培養の結果は *Enterobacter* 2×10^7 /ml でこれに対する FOM の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。すなわち一時効があり菌交代を起したものである。

第 6 例。26 才，女性，48 年 6 月 11 日初診。同年 3 月 5 日出産後，4 月 26 日 39°C の発熱あり抗生物質使用により軽快したが，6 月 8 日から倦怠感および 37°C 前後の微熱があり来院した。右腎下極を触れ圧痛がある。尿所見：混濁し蛋白陰性，赤血球および白血球少数，桿菌多教を認める。尿培養で *E. coli* 4.7×10^8 /ml であった。膀胱鏡検査では膀胱粘膜は正常，右尿管には 2 個あり，排泄性腎盂撮影で右側完全二重腎盂尿管の像を認めた。6 月 16 日から FOM-Ca 1.5g (3 カプセル) 1 日 3 回食後分服させた。3 日後体温は平熱となり尿所見は正常となり右腎部の圧痛も消褪した。続いて，さらに 4 日間 FOM 内服を行なったが，とくに副作用なく経過良好で中止，1 週間後の尿培養は陰性であった。

以上のとおり，急性および慢性腎盂腎炎 6 例中 1 例の一時効を除いて 5 例に FOM は有効であった。副作用として蕁麻疹および下痢各 1 例があった。

4) その他の症例

以上のほか亜急性前立腺炎および男子急性淋疾の各 1 例に本剤を試みた。

症例。61 才，男性，病名：亜急性前立腺炎，初診，48 年 9 月 8 日。1 週間前 37.6°C の発熱あり 2 日後体温は 39.6°C に上昇し近医に咽頭炎の疑いで治療を受けた。初診前日排尿困難および頻尿となり排尿終末痛，残尿感があるが熱は下った。初診時所見，前立腺右葉が腫張し硬く圧痛がある。前立腺分泌物に多数の白血球を認める。尿は混濁し蛋白 30mg/dl ，赤血球(－)，白血球多教，桿菌多教を認める。尿培養で *E. coli* 1.3×10^8 /ml を認めた。治療として FOM-Ca 2.0g 3 日分投与した。経過良好で 3 日後来院時排尿困難，頻尿および残尿感は消失し，尿は清澄となり極めて少数の白血球を認めるが細菌を認めない。前立腺分泌物中には未だ白血球が多いが始めほどではない。引き続き FOM 4 日分投与した。9 月 14 日尿所見はまったく正常となった。投与中止 1 週間後の尿所見に異常がなかった。前立腺分泌物中の白血球は未だかなりの量が存在していた。このときの尿培養では *Ps. aeruginosa* 4300/ml を認めた。臨床的には FOM は有効であったと思われる。

症例。22 才，男性，病名：急性淋疾，初診，48 年 6 月 23 日。6 日前感染機会あり，3 日後排尿痛および排膿あり，尿道分泌物中に多数の白血球および淋菌を認め

た。治療として FOM-Ca 2.0g (4 カプセル) を投与したがまったく変化が見られなかった。

諸検査成績

FOM 治療前後の血液検査, 肝および腎機能検査をできる限り施行した。ヘモグロビン, ヘマトクリト, 赤血

球には著変がなく, 白血球数は治療後多くの例で減少を見ているがこれはむしろ炎症の消褪の結果と考えるべきであろう (Fig. 1)。

血清総蛋白, 黄疸指数, T. T. T., Z. T. T. はいずれも治療前後に著変なく正常値を逸脱したものは見られな

Fig. 1.

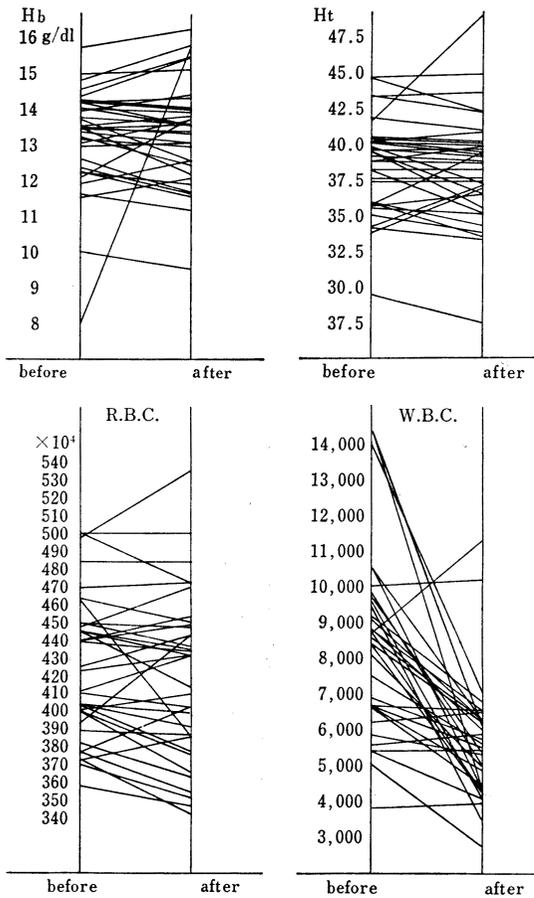


Fig. 2.

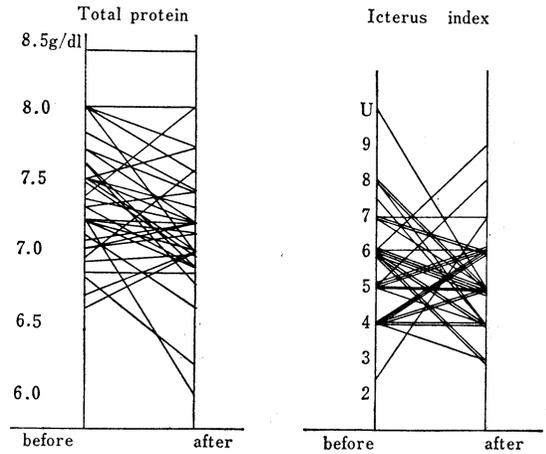


Fig. 3.

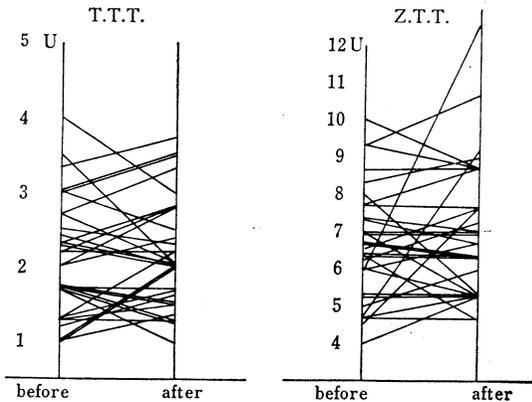
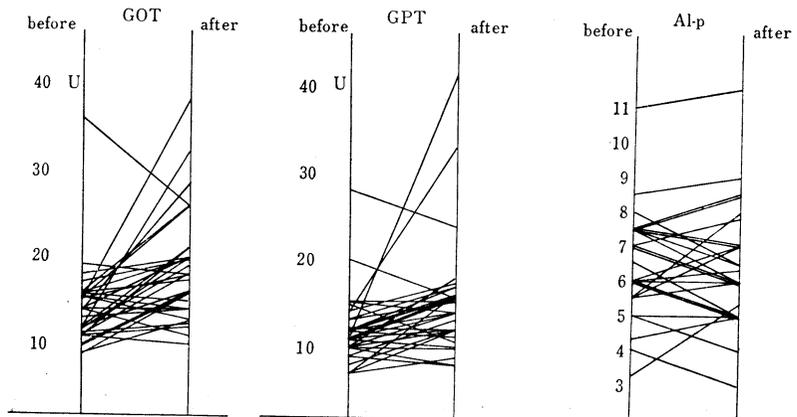


Fig. 4.

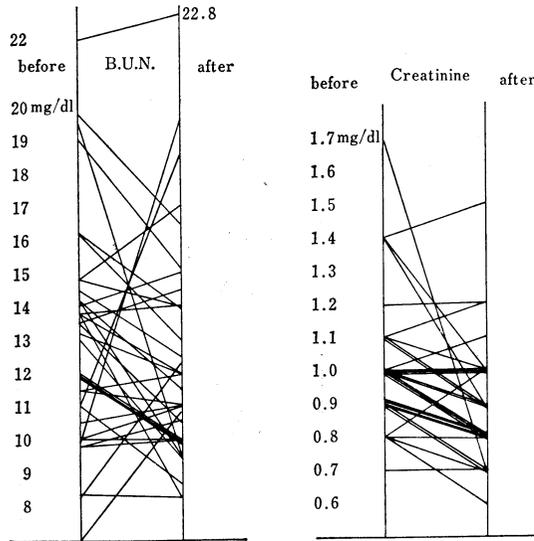


かった (Fig. 2 & 3)。GOT および GPT については Fig. 4 のとおり 1, 2 の例で治療後正常値をやや上廻ったものがあるが大したのではなく、大部分の症例で治療前後に著変がなかった。アルカリフォスファターゼにはほとんど変化が見られなかった。

腎機能検査 (Table 4) として血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニンの測定を行なったが、治療後正常値を逸脱したものは極めて少なくそれも軽度のものであった (Fig. 5)。

血清電解質 (Fig. 6) についても治療後異常を示したものはなかった。

Fig. 5.



FOM の MIC の測定

測定法は日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法を用いて行なった。感受性測定用培地には Difco の Nutrient agar を使い、薬剤濃度は 100 μg/ml から 2 倍段階希釈により 0.2 μg/ml までを使用した。

被検菌は当院において臨床材料から分離された菌を用いたが、その大部分は前記症例に由来するものである。

普通ブイヨン (栄研) により 37°C 24 時間増菌し、これを滅菌食塩水で 1,000 倍に希釈したものをタイピン グアパラートを用いて 1 白金耳ずつ接種した。以上のものを 37°C 20 時間培養し、完全に菌の発育が阻止された最低濃度を MIC の値として示した。なお実験毎に *Staphylococcus aureus* 209 P JC-1 および *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を対照菌株として使用した。

諸種細菌に対する FOM の MIC を一括すれば Table 5 のとおりである。*E. coli* については MIC 12.5 μg/ml のものが最も多く、25 μg のものがこれに次いでいる。100 μg のものが 1 株あった。*Klebsiella* については 6

Table 4 Liver function tests

Disease	Case No.	GOT		GPT		Al-P		
		Before	After	Before	After	Before	After	
Acute cystitis	2	18	21	12	14	8.5		
	3	12	15	11	14	8.5	9	
	4		20		16		5.5	
	5	12	32	12	17			
	6	18	26	8	12	7.5	6.5	
	7	11	21	11	41	7.5	6	
	8	18	20	15	14	7	6	
	9	12	16	9	8	6	6	
	10	11	12	7	9	5.5	7	
	11	26		19		8		
	12	9	13	10	14	5.5	8	
	13	11	18	9	13	5.5	6	
	14	15	38	14	33	11	11.5	
	15	12	15	13	15	6.5		
	16	12	20	11	14	6	7	
	17	12	18	11	16		4.5	
	18	15		13		6		
	19	13		11		5		
	20	14	12	12	11	6.5	5	
	21	15	16	12	12	7.5	8.5	
	22	14	13	14	11	5	5	
	23	12	14	10	8	7	6	
	24	14	28	10	18	7	7.8	
	25	14	20	13	17	4.3	5	
	26	12	21	12	16	6	7	
	27	17	19	7	14	4	3	
	28	14	14	11	10	6	5	
	29	21	20	18	24	7.5	7	
	Chronic cystitis	2	9	16	7	12	7	7.5
4		15	18	15	15	6	5	
5		13	14	11	12	6	6	
6		14	11	10	8	7		
7		17	16	20	16	8	6.5	
Pyelonephritis	Acute	1	14		11	6		
		2	10		7	7.5		
		3	10	14	13	16	5	4
	Chronic	4		23		18		5
		5	11	10	10	12	7.5	7
		6		12		7		5.6

株中 4 株が 100 μg となっている。*Pseudomonas* では 20 株中 100 μg のものが 6 株で最も多いが、6.25, 12.5, 25 μg のものがこれに次いでおり、或る程度の臨床効果が期待される。*Proteus mirabilis* は 100 μg のもの 1

Fig. 6.

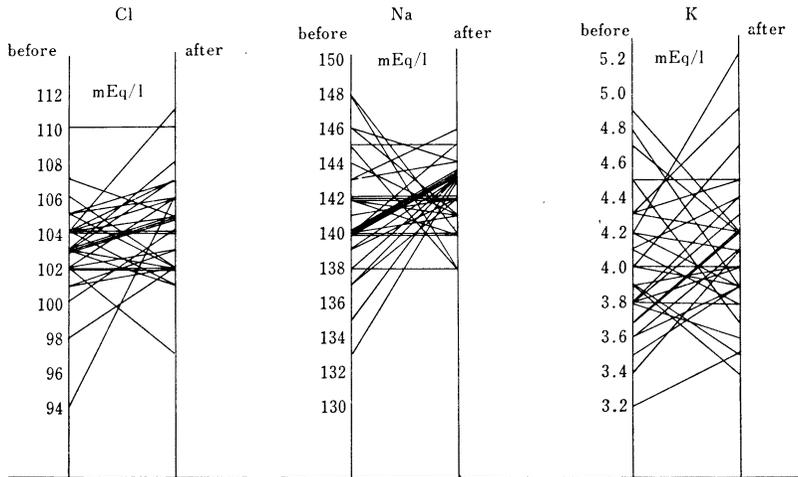
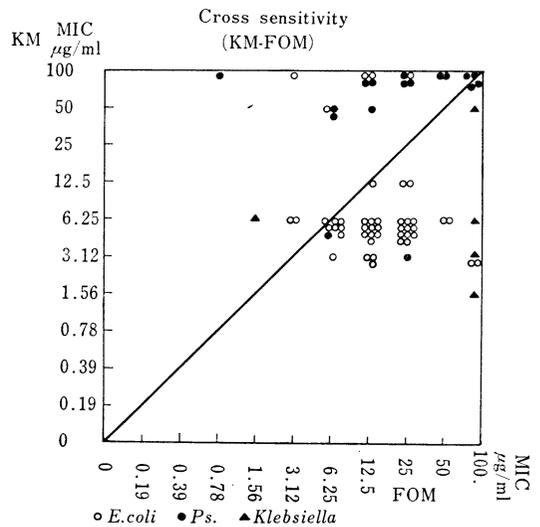


Table 5

Bacteria	MIC of FOM $\mu\text{g/ml}$	No. of strains	Total
<i>E. coli</i>	100	1	44
	50	2	
	25	14	
	12.5	17	
	6.25	8	
	3.12	2	
<i>Klebsiella</i>	199	4	6
	25	1	
	1.56	1	
<i>Pseudomonas</i>	100	6	20
	50	2	
	25	3	
	12.5	3	
	6.25	4	
	3.12	1	
	0.78	1	
<i>Enterobacter</i>	6.25	2	2
<i>Proteus mirab.</i>	100	1	1
<i>Citrobacter</i>	25	1	1
<i>Enterococcus</i>	50	2	3
	25	1	
<i>Staph. aureus</i>	50	2	4
	25	1	
	12.5	1	

Fig. 7.



株だけであった。淋菌については残念ながら MIC 測定を行なうことができなかった。

次に *E. coli*, *Pseudomonas* および *Klebsiella* の 3 種の菌について FOM と KM, FOM と GM, FOM と DKB, FOM と BB-K8 の交叉感受性 (Cross sensitivity) を示したものが Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9 および Fig. 10 である。図から明らかなように *E. coli* については FOM の MIC は KM のそれに近いが, GM, DKB および BB-K8 のそれに及ばない。*Ps.* については FOM は KM よりやや勝れているが GM, DKB および BB-K8 に劣る。*Klebsiella* に対しては甚だ無力で他の

Fig. 8.

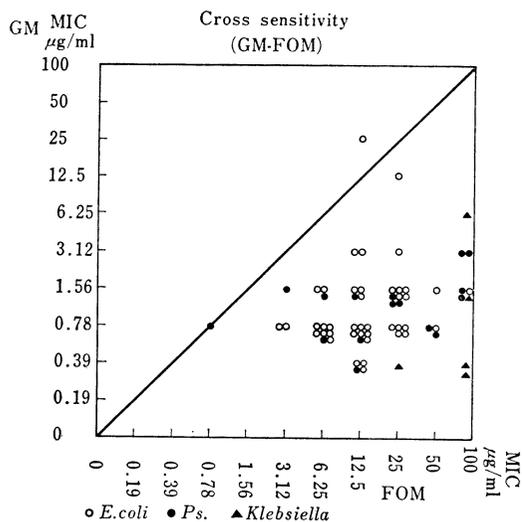


Fig. 9.

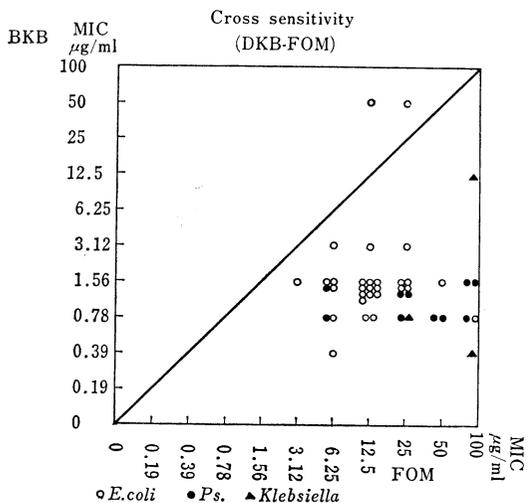


Fig. 10

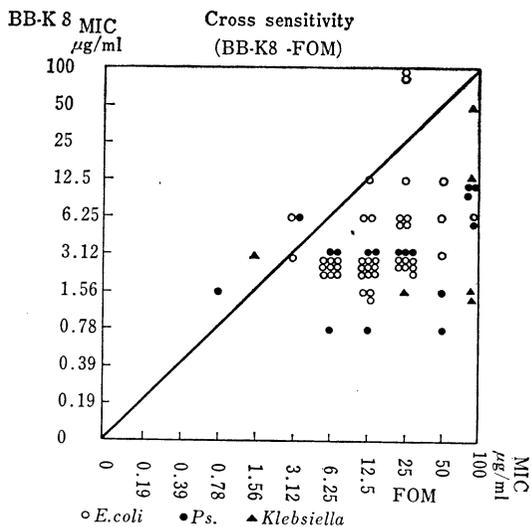


Table 6

Diagnosis	Causative bacteria	No. of cases	Results	
			Good	Poor
Acute cystitis 29 cases	<i>E. coli</i>	24	23	1
	<i>Citrobacter</i>	1	1	
	<i>Proteus mirab.</i>	2	2	
	<i>Pseudomonas</i>	1	1	
	<i>Enterococcus</i>	1	1	
Chronic cystitis 8 cases	<i>E. coli</i>	5	5	
	<i>Pseudomonas</i>	2	1	1
	<i>Enterobacter</i> <i>Morganella</i> <i>Staph. epid.</i>	1		1
Pyelonephritis 6 cases	<i>E. coli</i>	4	4	
	<i>Pseudomonas</i>	1	1	
	<i>Klebsiella</i>	1		1
Prostatitis	<i>E. coli</i>	1	1	
Acute gonorrhoea	<i>Gonococcus</i>	1		1
Total 45 cases			40 (88.9%)	5

いずれも劣る。

総括および考按

急性膀胱炎 29 例, 慢性膀胱炎 8 例, 腎盂腎炎 6 例, 亜急性前立腺炎および急性淋疾の各 1 例に FOM-Ca 内服による治療を行なった。一部に多少の増減があるが原則として 1 日量 2.0g (4 カプセル) を 7 日間投与した。その治療成績を一括表示すれば Table 6 のとおりである。急性膀胱炎 29 例中有効 28 例 (96.9%), 慢性膀胱炎 8 例中有効 6 例 (75%), 腎盂腎炎 6 例中有効 5 例 (83%), 総数 45 例中有効 40 例で, 有効率 88.9% である。比較的治り易い急性炎症を主としたとはいえ, かなりの好成績である。

副作用で最も多かったのは消化器症状で下痢 4 例, 軟便 1 例, 胃部不快感 2 例, 下腹部重圧感 1 例の計 8 例である。副作用のため内服続行が不能であったのは悪心倦怠感と蕁麻疹の各 1 例である。そのほか内服後頭痛を起したものの 1 例あり, 総数 11 例 (24.4%) でやや多いように思われる¹⁾。

血液諸検, 肝腎機能等に異常が見られなかったことはよいが, 投薬期間が短かく投与量も少なかったことで安心してよいわけではない。長期の投与または大量投与に検討すべきであろう。

本薬剤の抗菌力は諸家の報告とよく一致している。諸種細菌に対する試験管内 MIC がそれほど小さくないにもかかわらず, 臨床的にすぐれた効果を挙げたことは生体内で抗菌力が増強されることを示唆するもので興味がある³⁾。本薬剤投与に際し3日分投与して3日後の変化を見たのではその効果を十分に把握できないが, 偶然, 副作用のため1日だけ内服した例で翌日尿所見に著明な改善がみられたことは本薬剤の効果が勝れたものであることを思わせる。

尿路感染症の起炎菌としては最も多い *E. coli* の感染には本薬剤は極めて有効であるが *Klebsiella* 感染に対してはほとんど無効と思われる。*Pseudomonas* に対しては無効のことが多いが或る程度は効果が期待される場合もある。淋疾はただ1例であったが無効であった。以

上のことから FOM は尿路感染に対して有用な薬剤と考えられる。

結 語

尿路感染症 45 例に対して FOM-Ca 内服による治療を行ない有効性を認めた。有効率は 88.9% である。

11 例において副作用を認めた。そのうち 8 例は下痢を主とする胃腸障害であった。

血液検査, 肝および腎機能検査で著変を認めなかった。

文 献

- 1) BARNETT, J. A., P. M. SOUTHERN, Jr. *et al.* : Antimicrob. Agents & Chemother. 1969, 349~35
- 2) FOLTZ, E. L., H. WALLICK *et al.* : Antimicrob. Agents & Chemother. 1969, 327~331
- 3) HENDLIN, D., E. O. STAPLEY *et al.* : Science 166 : 122~123, 1969
- 4) 第1回 Fosfomycin 検討会記録 (昭和 48 年 10 月 5 日)
- 5) 第2回 Fosfomycin 検討会記録 (昭和 49 年 2 月 22 日)

TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS BY ORAL ADMINISTRATION OF FOSFOMYCIN

IWAO NAKANO, ISAO HIROKAWA and MASAO NAKAMURA
National Medical Center Hospital

Fosfomycin-calcium was given in a trial of 45 outpatients comprising 29 cases with acute cystitis, 8 cases with chronic cystitis, 6 cases with pyelonephritis and each of a case with subacute prostatitis and gonorrhoeal urethritis.

The overall effective rate was 88.9%. In 11 cases side effects were observed, most of which were gastrointestinal disturbances. Two patients could not continue the treatment because of side effects.