

Fosfomycin Capsule の泌尿器科領域疾患への応用—— 基礎的および臨床的検討

名 出 頼 男・鈴木 恵 三

名古屋保健衛生大泌尿器科

川 上 隆*・織 田 孝 英

国立埼玉病院泌尿器科

大 越 正 秋**

慶応義塾大泌尿器科

Fosfomycin は構造、作用機作等の点から極めてユニークな抗生物質であり、種々の観点から尿路感染症を中心とする泌尿生殖器系感染症にも応用し得る薬剤と考えられる。今回我々はこの薬剤の供与を受け基礎的および臨床的にいささかの検討を加えて見た。

1. 抗菌力試験

この薬剤が細菌細胞内にとり込まれるに当って、Glucose-6-phosphate (G-6-P), 或いは α -glycerophosphate の transport 系を利用していることから G-6-P を培地に加え、transport 系酵素を induce して fosfomycin のとり込み量を増加させ抗菌力を強めた状態(生

体内ではこれに近い状態が起きているとしたほうが、感染防禦実験の成績などは説明し易い場合がある)で抗菌力測定を行なった場合もあるが、G-6-P の効果は必ずしも一定せず(おそらく species により transport 系の活性, inducibility に差があると思われる), 臨床分離株の場合は Nutrient agar (Difco) を G-6-P 無添加で用い測定した。なお被検菌は1夜 Broth 培養したものを1,000 倍に希釈して用いた。

(i) 溶菌活性

Monod 型振盪培養器を用い、液体培地内での溶菌活性を ampicillin と比較した。培地は, DAVIS の mini-

Fig. 1 Bacteriolytic activity of fosfomycin in chemically defined medium

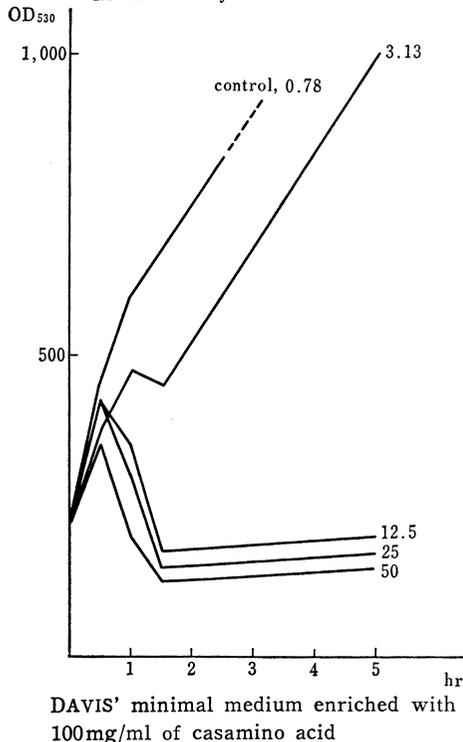
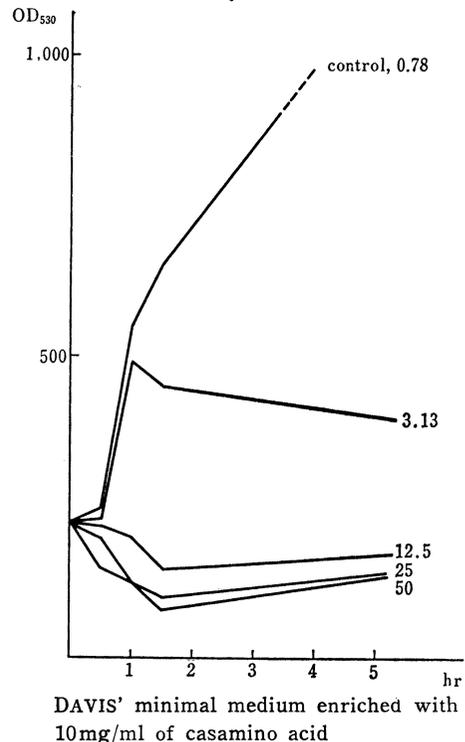


Fig. 2 Bacteriolytic activity of ampicillin in chemically defined medium



* 現在, 荻窪病院泌尿器科

** 現在, 東海大泌尿器科

mal medium⁷⁾ に発育促進のため 1% に Casamino 酸を加えたものを用いた。菌は *E. coli* KO-5 で、この株の MIC は fosfomycin で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, ampicillin で、6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。溶菌の起き方は、Fig. 1 および Fig. 2 に示したとおりで、ここで設定した条件下では、ampicillin に比し fosfomycin のほうが、平板上で示した抗菌力に比し、液体培地中での溶菌活性が比較的強く発現して見え、また溶菌発現に要する lag も ampicillin に比較してやや長く見えた結果であった。

(ii) 寒天平板上感受性試験

まず、Nutrient agar (Difco) に、G-6-P を 50 $\mu\text{g/ml}$ に加えたものを用い、臨床分離後保存中の coliform について感受性を検討した。結果は Table 1 のとおりで、ampicillin 耐性の *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Cloaca* 等 5 株のうち、*Klebsiella* の 1 株を除いて感受性を示した。*E. coli* は 3 株とも両者に感受性を示した。

Proteus group および *Pseudomonas* に属する 21 株に対する Nutrient agar (Difco) 上での MIC 値は Table 2 のとおりで、3 株の高度耐性菌が、*Proteus* group で見られたが、他は、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。

(iii) 治験対象患者の分離株に対する MIC

臨床例一覧表に示した。方法は Nutrient agar (Difco) を用いた。Streak-method (平均耐性を同時に求め得る法) である。G-6-P は添加していない (なおこの時同時に見た NIHJ の MIC は 6.25 であった)。

(iv) 平均耐性値と MIC

これら臨床新鮮分離株の MIC と平均耐性⁸⁾を比較すると Table 4 内のおりになる。抗生物質として日常使用されているもの、とくに殺菌性を示すものの多くでは、この間の差は 1~2 段階である。しかし fosfomycin の場合この差が広いものがかかなり見られる。これは、ディスク法で抗菌力を見たばあい阻止円内の散在集落として見られようし、またこの方法で判定した抗菌力が、臨床的には病巣内の少ない population の耐性菌の選択増殖という形で見られ、必ずしも予期した効果を挙げ難いことが寡くないことを危惧させる。

Table 1 Susceptibility of coli-form bacteria to fosfomycin in comparison with that to ampicillin

		Fosfomycin	Ampicillin
<i>E. coli</i>	NIH-J	3.13	6.25
	O-111	3.13	6.25
	KO-5	1.56	6.25
	KO-10	3.13	3.13
<i>Klebsiella</i>	KO-334	3.13	100<
	KO-335	3.13	100<
	KO-346	25	50
<i>Cloaca</i>	KO-403	1.56	50
<i>Citrobacter</i>	KO-208	1.56	100<

Medium : Nutrient agar (Difco) containing 50 $\mu\text{g/ml}$ of glucose-6-phosphate
MIC : Expressed in $\mu\text{g/ml}$

Fig. 3 Serum levels of fosfomycin after oral administration of single 500mg doses in four adult volunteers

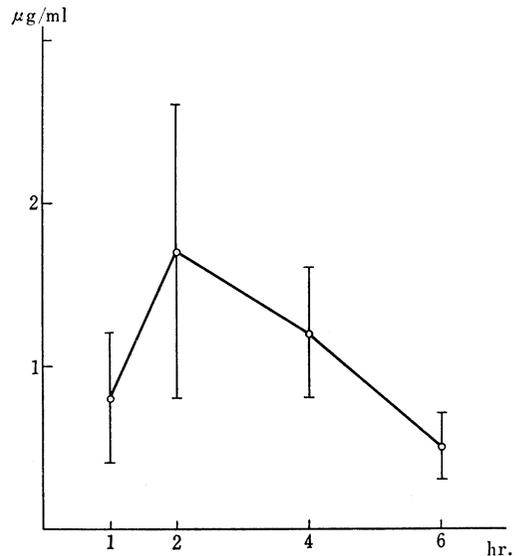


Table 2 Susceptibility of *Proteus-Pseudomonas* strains to fosfomycin

Species	MIC: $\mu\text{g/ml}$											
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Proteus mirab.</i>	1		1		1							1
<i>Morganella</i>						2	1	1	2			
<i>Rettgerella</i>				1	1							2
<i>Providencia</i>							1					
<i>Pseudomonas</i>						1	2	2	1			

Medium : Nutrient agar (Difco), without addition of glucose-6-phosphate

Table 3 Urinary recovery of fosfomycin after oral administration of single 500mg dose in four adult volunteers

Urinary recovery	0~2hr	2~4hr	4~6hr
Mean (mg)	35.3	72.5	42.2
(%)	7.6	14.5	8.44
Cumulative (mg)	35.3±9.4	107.8±37.1	150.0±51.7
(%)	7.0±1.9	21.6±7.4	30.0±10.3

2. 吸収, 排泄動態

4名の健康男子成人 Volunteer に、一定の朝食(米飯を主とする一般家庭食)を摂らせた後、ほぼ1時間で、500mg カプセル(Ca塩)を経口摂取させ、以後の血中濃度および尿中回収率を見た。なお検体(血清・尿)は当日中に-20°C 冷凍庫中に収容保存した。

測定法は、Cylinder-plate法を用い、*Proteus* sp. (MB 838)を検定菌とし、Nutrient agar (Difco)を用

い、10ccの基底層、5ccの種層を重層する方法を採った。標準曲線は、尿検体に対するものはpH 7.0の1/20M Tris bufferを用い、また血清に対するものは保存人血清を用いてそれぞれ作製した。

血清中濃度推移は、Fig. 3に示したとおりで最高濃度は2時間後に見られ1.70±0.9μg/mlを示した。また、尿中排泄量は、Table 3に示したとおりであり、6時間後に、150±51.7mg (30±10.3%)の回収が見られた。

3. 臨床試験

我々が今回行った臨床試験は抗生物質の試験としては最初の段階に当るもので、単純性急性尿路感染症、いわゆる急性膀胱炎を対象としたものである。症例数は全部で20例であり、年齢分布は19才から57才、全例女性である。投与法は、全例1日2g、4回分割、経口投与

Table 4 Clinical data of 20 acute cystitis cases treated with fosfomycin

Patnt	Before treatment					3~4 days medic.			7 days medic.		Relapse	Side-effect	Result
	Bacteria	MIC	Average resistance	WBC	Sympt	Bacteria	WBC	Sympt	Bacteria	WBC			
1 F 31	<i>Staph. aur.</i>	N.D.		++	+	Negative	3~5	Free	Negative	0	No	None	Effective
2 F 38	<i>E. coli</i>	6.25	0.78	++	+	"	0	"	"	0	"	"	"
3 F 35	"	12.5	0.39	++	+	"	+	+	"	0	"	"	Improved
4 F 48	"	12.5	0.78	++	+	"	0	Free	"	0	"	"	Effective
5 F 54	"	12.5	1.56	++	+	"	0	"	"	0	"	"	"
6 F 30	"	6.25	0.39	++	+	"	"	"	"	0	"	"	Improved
7 F 37	"	12.5	1.56	++	+	Negative	0	"	"	0	"	"	Effective
8 F 21	"	12.5	1.56	++	+	"	3~5	"	"	0	"	"	"
9 F 32	"	12.5	1.56	++	+	"	0	"	"	0	"	"	"
10 F 33	"	12.5	1.56	20~30	++	"	0	"	"	0	"	"	"
11 F 41	"	12.5	1.56	10~20	++	"	0	"	"	0	"	"	"
12 F 23	<i>Klebsiella</i>	12.5	3.13	++	+	"	"	"	"	0	"	"	Improved
13 F 57	<i>E. coli</i>	N.D.		++	+	Negative	0	Free	"	0	"	"	Effective
14 F 23	"	100<	100<	++	+	"	10~20	+	"	0	Yes	"	Relapse
15 F 56	"	12.5	1.56	++	+	"	0	Free	"	0	No	"	Effective
16 F 35	"	12.5	0.78	++	+	"	+	"	Negative	0	"	"	Improved
17 F 36	"	12.5	1.56	++	+	"	5~7	+	"	0	"	"	"
18 F 37	"	12.5	1.56	++	+	"	0	Free	"	0	"	"	Effective
19 F 54	<i>Klebsiella</i>	25	6.25	3~5	++	<i>Klebsiella</i>	5~10	+	<i>Klebsiella</i> *	0	—	"	Failure**
20 F 19	<i>Staph. aur.</i>	25	12.5	+	++	Negative	0	Free	Negative	0	No	"	Effective

WBC : ++ more than 100/hpf, + 50~100/hpf, + more than 10/hpf

Dose : 2g/day, 7 days medication in all cases

MIC were determined on Nutrient-agar (Difco) without addition of glucose-6-phosphate.

* MIC 100<, Average resistance 25

** Cured by nalidixic acid (daily dose of 2g)

で、期間は7日に統一した。効果判定は使用開始後3~4日目および7日目の2回の尿所見と、薬剤中止後の1~2週の観察により行ない、次の基準に拠った。

“有効”(Effective) 3~4日後菌陰性、白血球が尿遠心沈渣検体で、顕微鏡の強拡大視野平均5コ未満となり、7日後も同様所見であったもの。

“やや有効”(Improved) 3~4日後菌陰性、白血球減少率不十分(各視野5コ以上)なもの。7日後には白血球も陰性化(5コ未満)したもの(3,4日観察不完全のものを含む)。

“無効”(Failure) 菌陰性化が3~4日以内に起らぬもの(白血球減少は問わない)、いったん減少しても、投与期間中に再度増加を見たもの。

“再発” いったん投薬により消失した菌が、中止後短期間(1週以内)に再度出現したもの。

なお、慢性症における菌交代症、混合感染はこの試験では無関係である。これらの現象が見られるものは、急性単純性炎ではないと考えられる故である。

全症例を一括すると、Table 4のとおりで、これを起炎菌別にまとめたのがTable 5である。有効13例は問題ないとして、やや有効5例は3~4日目で白血球減少率に不満あるもの3例と、その時点での観察不完全症例2例で、これらは自然治癒との観別に困難を感じるものである。問題は、第12例の *Klebsiella* で、新鮮分離株の *Klebsiella* が例外なく fosfomycin 耐性度高く、臨床的にも無効例の多いことから考えると、菌種同定に誤りがあったかも知れぬものである。再発症例の *E. coli* はこの薬剤に耐性であるが、一時的に suppress された感があるのは、急性症例では、1日2g という投与量が、やや多過ぎる嫌いのあることを示しているとも言えよう。この点に関しては discussion の部分でも触れる。無効例の *Klebsiella* の MIC が、この耐性大腸菌に比し低目であるのは、3~4日目、或いは7日目の株との比較がされなかったため、結論的には述べられないが、さらに高度耐性の clone があり、fosfomycin により selection が行なわれた可能性も考えられる。なお、表には示さなかったが、3例の淋疾に用い、いずれも無効であった。

4. 考察および結論

抗菌薬剤の種類は数多く、それぞれ現在に至るまで各種疾患に用いられながら取捨選択(あまり厳密にはされていないが)され、有用性の高いものが徐々にその地歩を確立しながら今日に至っている。しかし、それらの

Table 5 Summarized clinical efficacy of acute cystitis cases arranged in bacterial species

	Total	Effective	Improved	Failure	Relapse
<i>E. coli</i>	16	11	4	0	1
<i>Klebsiella</i>	2	0	1	1	0
<i>Staph. aureus</i>	2	2	0	0	0
Total	20	13	5	1	1

Evaluation の仕方は必ずしも適当でない場合もあり、習慣的に遅発性の副作用(chloramphenicol の骨髓毒性等)は必ずしも一般医家が強くは顧慮せずに用いて来たことにもそれは伺われる。これら薬剤の中で最も副作用の少なく過敏症患者を除いて比較的使用量の巾を大きく取って用いられるのが penicillin-cephalosporin で、これらは、細菌細胞壁という特異な作用点もあってか、極大量を用いた時、或いは溶血性貧血患者に用いた時、等の特殊な場合を除き深刻な副作用の発現は見られない。

Fosfomycin も、作用点がこの系のものに類似し、溶菌すなわち殺菌性抗生物質であり、また動物実験——preliminary clinical trial を通じて副作用少なく、使用量の巾も大きく取れるようである(非経口投与を含んで)。この作用点の特徴以外に、この薬剤が、細菌の active transport 系(G-6-P および、 α -glycerophosphate の transport 系)によってとり込まれるという特徴もあるが、これが他薬剤に比し生体内で、特に有利に働く面があるとは言えず、単に試験管内感受性と、生体に投与した時の反応の discrepancy として発現するため医師をまどわせることになるとも考えられる。また、これら transport 系の機能は、species により、また strain によりかなり異なることもあるようで、G-6-P を加えた培地と加えない培地での菌の感受性の差(transport 系の inducibility の直接表現?)が株によって異なるという現象に端的に現われている。

ともあれ試験管内感受性分布はかなり広く、我々の教室で臨床例から分離保存中の株に対してはともかく、かなり良い成績が見られた。残念ながら新鮮分離株は多くが大腸菌で、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* 等については、さらに検討を要する点があると考えられる。

吸収排泄動態に関してはさしたる特異性は見られないが、経口投与の場合、最高血中濃度が低い割には比較的長い血中濃度維持が見られている。

臨床成績は、現在までのところ急性単純性膀胱炎の大腸菌、ブドウ球菌性のものに対しては、時に見られる自然耐性菌(症例14)を除き、1日2g という急性症に対

するものとしては比較的大量の投与の故もあってか、尿路内の耐性菌選択増殖も見られずに、治療に導いている。この第 14 例でも投与中は、尿中での発育抑制は行なわれているのが、中止後間もなく再発を見ている。このことは、MIC がさらに低いものには必ずしもこの 1 日 2g 投与は適当でないことを逆に示唆していると考えられる。症例の多い急性症に対する投与量が過大であることは、耐性菌増加につながることもあり、この点さらに考慮が必要であろう。

また効果判定法にしても、たまたまこの場合 使用開始後 3~4 日目に、白血球が各視野 5 コ以下のものに、症状消失、菌消失が揃ったので混乱は表面上回避されているが、5~7 コ位のものでも症状軽度残存があったりしてかなり微妙な問題を残している。これは従来慣用して来た 3~4 日目の第 1 回観察法自体に問題があるので、使用開始後 24 時間くらいで尿検査を行なうという我々の最近のやり方と比較検討の要がある。

慢性症は今回の試験対象にまだ入っていないため、どの程度の疾患にどの位の量を用いたらよいかは、今後の課題である。また、慢性症で合併症あるものについてはとりあえず、静注のほうが大量に用いたとき消化器系副作用を見る可能性が高いので望ましいものとする。

ともかくこの薬剤については、その真の価値を見出す所まで手を伸ばし得ず、preliminary data について言えば、第 1 関門の急性膀胱炎は治療させ得る対象と判ったので、いちおう可としてよからう。ただし、この種の感染症に対する必要薬剂量につき爾後検討の予定である。

以上、fosfomycin の抗菌力、吸収排泄、急性単純性症に対する使用成績について述べた。種々の点で興味あ

る薬剤であるが、臨床的には、現在やや遅れて検討中の静脈内投与の成績と併せ価値を論ずべきものであろう。

文 献

1. HENDLIN, D., B. M. FROST, E. THIEL, H. KROPP, M. E. VALIANT, B. WEISSBERGER, C. CORIN & A. K. MILLER : Phosphonomycin, III, Evaluation *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 297~302.
2. ZIMMERMAN, S. B., E. O. STAPLEY, H. WALLICK & R. BALDWIN : Phosphonomycin, IV. Susceptibility testing method and survey. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 303~309.
3. FOLTZ, E. L., H. WALLICK & C. ROSENBLUM : Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 322~326.
4. HOLLOWAY, W. J. & J. CLARK : Preliminary clinical trials with phosphonomycin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 327~331.
5. BARNETT, J. A., P. M. SOUTHERN, Jr., J. P. LUBY & J. P. SANFORD : Efficacy of phosphonomycin treatment of urinary tract infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 349~351.
6. SOUTHERN, P. M., Jr., J. A. BARNETT, J. P. LUBY, J. W. SMITH & J. P. SANFORD : Acute gonococcal urethritis : Failure of response to phosphonomycin therapy. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969, 343~345.
7. DAVIS, B. D. & MINGIOLI, E. S. : Mutants of *Escherichia coli* requiring methionine or vitamin B₁₂. J. Bact. 60, 17~28, 1950
8. NAIDE, Y., T. KAWAMURA, K. MAKINO, H. TAMURA. & T. WATANABE : Prevalence of transferable drug resistance in drug-resistant bacteria isolated from urinary tract infections in Japan. J. Microbiol. 11(2), 87~94, 1967.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF FOSFOMYCIN IN TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

YORIO NAIDE and KEIZO SUZUKI

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University, Toyoake

TAKASHI KAWASAKI and TAKAHIDE ODA

Service of Urology, Saitama National Hospital, Saitama

MASAOKI OKOSHI

Department of Urology, Keio University, School of Medicine

Fosfomycin was shown active against many of the clinical isolates from urinary tract infections. Most of the *E. coli* strains were susceptible to fosfomycin (MIC on plates were 6.25 or 12.5 $\mu\text{g/ml}$). *Klebsiella* strains were mostly resistant. Some of the *Proteus* strains and *Pseudomonas* strains were susceptible to fosfomycin. Then the absorption and excretion of fosfomycin (calcium salt) were studied employing four adult male volunteers. Peak concentration of $1.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ was observed at

2 hours by oral intake of 500mg of fosfomycin-Ca. Urinary recovery of the active fosfomycin in 6 hours was $30 \pm 10.3\%$.

Preliminary clinical trials with fosfomycin were done in the treatment of uncomplicated acute cystitis. Of the twenty cases sixteen were *E. coli* infections. Two *Klebsiella* and two *Staphylococcus aureus* strains were isolated from other four cases. By the daily administration of 2g of fosfomycin fourteen patients responded well to the medication. Four patients showed prompt response in the bacteriological view, though slight pyuria associated with weak burning sensation was persistent for a few days. A 54 years old woman infected by a *Klebsiella* strain did not show response. A relapse case was encountered in *E. coli* infections.