

尿路感染症に対する Fosfomycin capsule の使用経験

石部 知行・碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛己教授)

溝口 勝・藤井 元 廣

県立広島病院泌尿器科 (医長: 溝口 勝博士)

尿路感染症は泌尿器科患者中もっとも頻度が高く、不十分な治療によって後に重大な合併症を残すことから、十分な早期治療が要求されてきた。この目的のために今日まで各種の抗菌物質が導入されてきたが、なお満足すべきものはない。

アメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社で共同開発された Fosfomycin は極めてユニークな化学構造をもつ新抗生物質で、グラム陽性菌、陰性菌のいずれに対しても 80% 以上の株に抗菌作用をもつといわれる。

今回このような特性をもつ Fosfomycin を臨床に用いる機会を得たので、その成績をここに報告する。

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 16 才から 69 才にいたる男子 12 例、女子 10 例の各種尿路感染症例で、その大半は中間尿の定量培養法で細菌数が 10^5 /ml 以上を示した症例である。

これらの症例に対し Fosfomycin 500mg を含むカプセルを 1 日 3 回毎食後直ちに 2 カプセルずつ経口投与した。投与期間は全例 7 日間 (総量 21g) の画一的投与方法とし、この間は他の抗菌性薬剤、消炎剤、解熱鎮痛剤の併用はもちろん、胃散の併用も行なわなかった。

効果の判定は治療開始後 8 日目に自覚症状と他覚所見について行なった。すなわち、いずれも 2 段階改善したものを著効、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 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および他覚所見の両者が著効を示したばあい著効 (E)、両者が有効か一方が著効で他方が有効のものを有効 (F)、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無効 (P)、と判定した。

投薬中止後 7 日目、すなわち治療開始後 15 日目に再度来院させ再発の有無を検討した。

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に伴う腎機能 (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) の変動を検討した。なお末梢血液像については $\pm 10\%$ 、腎機能

および肝機能については $\pm 20\%$ 以上の変動をもって影響ありと判定した。

成 績

1) 自覚症に対する効果 (Table 1, 2)

排尿痛および頻尿の改善に比し残尿感の改善がやや劣り、慢性症例では急性症例に比し効果が劣った。

2) 尿中白血球に対する効果 (Table 1, 3)

22 例中 16 例、72.7% でなんらかの効果がみられたが、ここでも慢性症例でその改善が劣った。

3) 起炎菌に対する効果 (Table 4)

22 株中 15 株、68.2% に十分な効果がみられた。菌種別にその効果をみるとまた数例の検討であるが *E. coli*, *Sta. epidermidis* に比し *Enterococcus*, *Ps. aeruginosa*, *Neis. gonorrhoeae*, *Proteus* などに対する効果は劣った。

4) 臨床効果に対する効果 (Table 1, 5)

22 例中著効 9 例、40.9%、有効 6 例、27.3% と合計 15 例、68.2% になんらかの効果がみられた。また急性例では 9 例中 8 例、88.8% と有効例が多くみられたのに対し、慢性症例ではその効果が劣った。

5) 再燃について

治療終了時点で臨床効果のみられた 15 例中 1 例、6.7% で治療終了後 1 週目に再燃がみられた。

6) 副作用について

アレルギー様症状、胃腸症状を訴えたものを経験しなかった。

7) 臨床検査成績に対する効果 (Table 6 and 7)

検討したいずれの症例においても腎機能、肝機能に対する明らかな影響はみられなかった。肝機能検査でビリルビンが 3 例で 20% 以上増加したが、いずれも正常範囲の変動であった。また白血球数を除く末梢血液像に対する影響も検討した範囲ではいずれも $\pm 10\%$ 以内の変動にとどまった。

考 察

Fosfomycin は streptomycetes に由来する抗生物質で、細胞膜の合成を阻害することによってその作用を示すことが知られている¹⁾。

大腸菌に対する Fosfomycin の MIC は低く、その大半が $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下といわれ²⁾、自験例でも *E. coli* に

Table 1 Clinical result of fosfomycin

	Case	Age	Sex	Leucocyte in urine			Microbe and colony count			
				0	8	15		0	8	15
Acute pyelonephritis	1	39	M	++	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0
	2	24	F	+	-	-	"	10 ⁵	0	0
	3	42	F	++	-	-	"	10 ⁵	0	0
	4	47	F	+	+	-	"	10 ⁵	0	0
Chronic pyelonephritis	5	42	F	++	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0
	6	56	M	++	+	-	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
	7	16	F	+	-	-	"	10 ⁵	0	10 ²
	8	53	M	++	-	+++	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵	0	10 ⁵
	9	40	F	+	-	-	<i>Enterococcus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴
Acute cystitis	10	62	F	++	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0
	11	27	F	++	+	-	"	10 ⁵	10 ²	10 ²
Chronic cystitis	12	69	M	++	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
	13	56	F	++	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0
	14	36	F	++	-	-	"	10 ⁵	0	0
	15	69	M	++	++	++	"	10 ⁵	10 ³	10 ³
	16	60	M	++	++	++	"	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
Acute urethritis	17	38	M	++	+	-	<i>Sta. epidermidis</i>	10 ⁵	0	0
	18	23	M	++	++	+	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
	19	18	M	++	++	-	"	10 ⁵	0	10 ²
Chronic urethritis	20	44	M	++	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0	0
	21	34	M	+	-	-	<i>Sta. epidermidis</i>	10 ³	0	0
	22	23	M	+	+	+	<i>Enterococcus</i>	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴

Table 2 Effectiveness of fosfomycin on subjective symptom

Microbe	No. of cases	8 days after			15 days after		
		Effective	Fair	Poor	Effective	Fair	Poor
Painful urination	13	7	5	1	9	2	2
Pollakiuria	16	7	4	5	7	4	5
Residual sensation	18	4	8	6	4	8	6
Hematuria	3	3	0	0	3	0	0
Fever	3	3	0	0	3	0	0

Table 3 Effectiveness of fosfomycin on leucocyte in urine

No. of cases	8 days after			15 days after		
	Effective	Fair	Poor	Effective	Fair	Poor
22	6	10	6	10	8	4

on patients with urinary infection

Subjective symptom									Clinical effect*	Side effect
Alguria			Pollakiuria			Residual sensation				
0	8	15	0	8	15	0	8	15		
‡	—	—	‡	—	—	‡	—	—	E	No
‡	—	—	‡	—	—	+	—	—	E	No
‡	—	—	‡	—	—	+	—	—	E	No
—	—	—	—	—	—	+	—	—	E	No
+	—	—	—	—	—	—	—	—	E	No
—	—	—	—	—	—	—	—	—	P	No
—	—	—	+	—	—	—	—	—	F	No
+	—	+	—	—	—	+	—	+	F	No
—	—	—	‡	‡	‡	‡	‡	‡	P	No
‡	—	—	‡	—	—	‡	—	—	E	No
‡	—	—	‡	—	—	‡	—	—	E	No
—	—	—	+	—	—	+	—	—	P	No
‡	—	—	‡	—	—	+	—	—	E	No
‡	—	—	‡	—	—	‡	—	—	E	No
—	—	—	+	+	+	+	+	+	P	No
—	—	—	+	+	+	+	+	+	P	No
‡	+	—	+	+	—	+	+	—	F	No
‡	+	—	+	—	+	+	—	—	P	No
+	+	—	+	+	—	—	—	—	F	No
‡	+	‡	‡	+	‡	‡	+	‡	F	No
—	—	—	—	—	—	+	—	—	F	No
—	—	—	—	—	—	+	+	+	P	No

* E : Effective, F : Fair, P : Poor

Table 4 Effectiveness of fosfomycin on microbes from patients with urinary infection

Microbe	No. of cases	8 days after			15 days after		
		Effective	Fair	Poor	Effective	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	12	10	1	1	10	1	1
<i>Proteus</i>	2	1	0	1	1	0	1
<i>Klebsiella</i>	1	1	0	0	0	0	1
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	0	0	1	0	0	1
<i>Enterococcus</i>	2	0	0	2	0	0	2
<i>Sta. epidermidis</i>	2	2	0	0	2	0	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	1	0	1	1	0	1
Total	22	15	1	6	14	1	7

Table 5 Clinical result of fosfomycin classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Effective	Fair	Poor
Acute pyelonephritis	4	4	0	0
Chronic pyelonephritis	5	1	2	2
Acute cystitis	2	2	0	0
Chronic cystitis	5	2	0	3
Acute urethritis	3	0	2	1
Chronic urethritis	3	0	2	1
Total	22	9	6	7

もつづく急性尿路感染症では有効例が多く、本剤のもつともよい適応と思われた。これに対し *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Neis. gonorrhoeae* などに対する MIC 値が比較的高い株の存在が知られており²⁾、自験例はこの点においてもこれを支持するにとどまった。このことは *Pseudomonas*, *Proteus* など gram 陰性菌によることの多い慢性複雑性尿路感染症, *Enterococcus*, *Staphylococcus* などが比較的多く証明される慢性前立腺炎, 尿道炎などに対する効果の劣ることが推定され、この面ではこれまでの aminoglycosid 系薬剤のほうが優れていると思われた。またあまりよい適応ではないが³⁾、淋菌性尿道炎の 2 例の経験では 1 例に効果を得た。

他方、本剤はその特性として副作用の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。自験例では一部の症例で白血球数の正常域への減少をみただけで、胃腸障害を含め副作用と思われるものを全く経験せず、比較的 safely に使用可能な薬剤の 1 つと思われ、難治性疾患に対しこれまでしばしば用いられてきた色素系化学療法剤に比し効果の上での利点は大きくなかったが、胃腸障害、アレルギーなど副作用の面からは有利と思われた。

Table 6 Influence of fosfomycin on laboratory findings (I)

Laboratory examination	No. of cases	Less than 20%	More than 20%	
			Increased	Decreased
BUN	22	22	0	0
Bil. Tot.	11	8	3	0
ZnTT	11	11	0	0
GOT	22	22	0	0
GPT	22	22	0	0

Table 7 Influence of fosfomycin on laboratory findings (II)

Laboratory examination	No. of cases	Less than 10%	More than 10%	
			Increased	Decreased
RBC	21	21	0	0
WBC	21	14	0	7
Hb	20	20	0	0
Ht	14	14	0	0

結 語

尿路感染症 22 例に対し Fosfomycin による治療を試み、次の成績を得た。

1) 1日 3g を 3 分のうえ 7 日間経口投与した結果、22 例中著効 9 例、40.9%、有効 6 例、27.3% と合計 15 例、68.2% に臨床上満足すべき成績を得た。

2) 認むべき副作用は経験しなかった。

文 献

- CHRISTENSEN, B. G. *et al.*: Phosphonomycin: Structure and synthesis. *Science (Wash.)* 166: 123~125, 1969.
- Fosfomycin. Meiji Seika, Tokyo, 1973.
- SOUTHERN, P. M. Jr. *et al.*: Acute gonococcal urethritis: Failure of response to phosphonomycin therapy. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3: 343~345, 1969.

FOSFOMYCIN CAPSULE IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOMOYUKI ISHIBE, TSUGURU USUI

Department of Urology (Director : Prof. H. NIHIRA),
School of Medicine, Hiroshima University

MASARU MIZOGUCHI and MOTOHIRO FUJII

Urological Clinic (Chief : Dr. MASARU MIZOGUCHI),
Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima, Japan

Clinical evaluation of fosfomycin, a new antibiotic, was studied in 22 patients with urinary infections who were given orally 3.0g of fosfomycin per day for 7 days, and following results were obtained.

1. Satisfactory results were obtained in 8 cases out of 9 nonspecific acute infection cases, whereas 7 out of 13 complicated chronic cases. Satisfactory result was obtained thus in 68.2% in total.
2. No side effect was observed.