

各種尿路感染症の Fosfomycin Capsule による治療経験

熊沢 浄一・中牟田誠一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

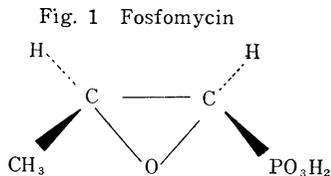
(主任 百瀬俊郎教授)

I. はじめに

数多くの化学療法剤、抗生物質が次々と登場してきているが、最近では既存薬剤の誘導体の開発が主なものとなっている。薬剤耐性のメカニズムが判明した結果、それを防止するために側鎖を変更したものなどもある。このような開発方法もすすめられるべきであるが、既存薬剤と全く傾向の違った新しい製品の開発も待ち望まれる。今回米国 Merck 社とスペイン CEPA 社の共同研究で既存薬剤と全く異なった Fosfomycin が開発され、われわれも明治製薬株式会社を通じ、本剤の提供をうけ、各種尿路感染症に使用し臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

II. 組成と性状

Fig. 1 のような構造式を有し、遊離酸としては不安定であるが中性に近いアルカリ側で安定なカルシウム塩と



ナトリウム塩が得られ、カルシウム塩は水に難溶性の白色の結晶であるが、吸湿性が弱いので経口投与に適するとされ、抗菌スペクトラムは広域性とされている^{3),4),12)}。われわれの使用した製品は 500mg (力価) の Fosfomycin を含有するカプセル剤である。

III. 投与対象と投与方法

投与対象は九大泌尿器科外来、入院患者のうち尿路感染症を有する 21 例であり、1 回 1 カプセルの 1 日 4 回 (毎食後と就寝前) の投与を行なった。

IV. 臨床効果判定基準

臨床効果は、われわれが用いてきた方法、すなわち下部尿路感染症に関しては、観察項目として自覚症 (頻尿、排尿痛、残尿感)、他覚症 (尿濁、尿蛋白、膿尿反応 (ドンネ反応))、尿中細菌 (塗抹と培養) の 3 項目を必須とし、3 項目すべてが正常化したものを著効、いずれか 1 つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべてが無変化、あるいは悪化したものを無効とした。上部尿路感染症では観察項目として発熱の有無も他覚症の項に加えた。

副作用に関しては本剤投与開始から終了までその内容と程度を観察した。

V. 成績

男性 13 例、女性 8 例に投与したが、その内の男性 1 例は脱落したので 20 例の検討が可能であった。検索投与対象とその成績は Table 1 に示すとおりである。年齢は 26 才から 85 才までで投与日数は 5 日~12 日間、平均投与日数は 7.1 日であった。

総括すると Table 2 のとおりであり、著効 5 例、有効 5 例、無効 10 例、有効率 50% であった。単純性 4 例はすべて著効、複雑性 16 例は著効 1 例、有効 5 例、無効 10 例で有効率 38% であった。

細菌学的有効率を検討すると Table 3 のとおり、*E. coli* 4 株すべてと *Alcaligenes faecalis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* の各 1 株は消失していた。*Rettingerella*, *Serratia* 各 1 株は存続し、*Enterobacter* 4 株のうち 1 株は消失、3 株は存続していた。*Klebsiella* 2 株のうち 1 株は消失し 1 株は *Rettingerella* に菌交代し *Pseudomonas aeruginosa* の 5 株のうち 4 株は存続し 1 株は *Enterobacter* へ菌交代していた。細菌学的有効率は 9/20 (45%) であった。

副作用としては本剤 500mg 初回投与後、数時間後に視力障害を来したが、服用中止により約半日で視力が正常化した脱落例 1 例があった。その他には重篤な副作用は認められなかった。

VI. 考 按

数多くの抗生物質、化学療法剤が市販されているが、難治性の尿路感染症は減少の傾向を示していない。細菌の薬剤耐性化、菌交代現象、菌交代症などの発現もその大きな原因であろう。

既存の薬剤と全く構造の異なる新抗菌剤が次々と登場してくるのは臨床的には好ましいことである。このような全く新しい構造の製品の開発ペースは最近やや鈍くなっているようだが、本剤はその少ないものの 1 つである。

構造は極めて簡単であるので合成法により製造可能であり、カルシウム塩とナトリウム塩がありカルシウム塩が経口剤であり、ナトリウム塩は注射剤として使用できるとされている。構造がユニークであるので既存薬剤との交差耐性がなく、広域スペクトラムを有する安定性の高い殺菌性物質とされている^{2-4),12)}。

Table 1. Summary of fosfomycin clinical investigation

| No. | Name | Sex | Age | Body weight | Infection | Complication | Fosfomycin | | Pathogens | Fosfomycin MIC ($\mu\text{g/ml}$) | Symptom | Urine findings | Response | Side effect |
|-----|------|-----|-----|-------------|------------------|-----------------------|------------|------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|----------------|----------|-------------|
| | | | | | | | daily dose | days | | | | | | |
| 1 | Y | ♀ | 34 | 45 | Acute cystitis | — | 2 g | 5 | <i>E. coli</i> ↓ ↓ | 6.25 | † ↓ — | Excellent | — | |
| 2 | I | ♀ | 28 | 43 | " | " | " | " | <i>E. coli</i> ↓ ↓ | 6.25 | † ↓ — | " | " | |
| 3 | M | ♀ | 26 | 46 | " | " | " | " | <i>E. coli</i> ↓ ↓ | 6.25 | † ↓ — | " | " | |
| 4 | M | ♀ | 38 | 52 | " | " | " | 7 | <i>Alcaligenes faecalis</i> ↓ ↓ | >100 | † ↓ — | " | " | |
| 5 | M | ♂ | 72 | 56 | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy | " | " | <i>Klebsiella</i> ↓ <i>Reitgerella</i> | 25.0 | † ↓ † | Failure | " | |
| 6 | O | ♂ | 62 | 60 | " | " | " | " | <i>Enterobacter</i> ↓ <i>Enterobacter</i> | 6.25 3.1 | † ↓ † | " | " | |
| 7 | O | ♂ | 63 | 56 | " | " | " | " | <i>Reitgerella</i> ↓ <i>Reitgerella</i> | | † ↓ † | " | " | |
| 8 | K | ♂ | 58 | 48 | " | Vesical tumor | " | " | <i>Pseudomonas aer.</i> ↓ <i>Pseudomonas aer.</i> | | † ↓ — | Good | " | |
| 9 | H | ♀ | 68 | 46 | " | " | " | 12 | <i>Pseudomonas aer.</i> ↓ <i>Pseudomonas aer.</i> | | † ↓ † | Failure | " | |
| 10 | N | ♂ | 54 | 58 | " | " | " | 10 | <i>Pseudomonas aer.</i> ↓ <i>Pseudomonas aer.</i> | | † ↓ † | " | " | |
| 11 | N | ♂ | 44 | 63 | " | " | " | 7 | <i>Enterobacter</i> ↓ <i>Enterobacter</i> | | † ↓ † | " | " | |

| No. | Name | Sex | Age | Body weight | Infection | Complication | Fosfomycin | | Pathogens | Fosfomycin MIC ($\mu\text{g/ml}$) | Symptom | Urine findings | Response | Side effect |
|-----|------|-----|-----|-------------|------------------------|--------------------------------------------------------------|------------|------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|----------------|----------|-------------|
| | | | | | | | daily dose | days | | | | | | |
| 12 | T | ♀ | 53 | 48 | Chronic cystitis | Vesical tumor | 2 g | 7 | <i>E. coli</i> ↓ — | | ↑ ↓ ↑ | Good | — | |
| 13 | Y | ♂ | 62 | 65 | " | Post op. prostatic hypertrophy, indwelling urethral catheter | " | " | <i>Pseudomonas aer.</i> ↓ <i>Pseudomonas aer.</i> | 12.5 | ↑ ↓ ↑ | Failure | " | |
| 14 | F | ♂ | 85 | 56 | " | " | " | " | <i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i> | >100 | ↑ ↓ ↑ | " | " | |
| 15 | T | ♀ | 74 | 47 | " | Post op. of TUR-Bn for neurogenic bladder | " | " | <i>Enterobacter</i> ↓ <i>Enterobacter</i> | 6.25 3.1 | ↑ ↓ ↑ | " | " | |
| 16 | K | ♂ | 36 | 67 | Chronic pyelonephritis | rt. kidney stone | " | 10 | <i>Staphylococcus epid.</i> ↓ — | | ↑ ↓ ↑ | Good | " | |
| 17 | M | ♂ | 52 | 49 | " | lt. kidney stone | " | 5 | <i>Enterococcus</i> ↓ — | | ↑ ↓ — | Excellent | " | |
| 18 | O | ♀ | 35 | 56 | " | bil. V. U. R | " | 7 | <i>Enterobacter</i> ↓ — | 50 | ↑ ↓ ↑ | Good | " | |
| 19 | S | ♂ | 39 | 63 | " | Post op. lt. Pyelolithotomy | " | " | <i>Klebsiella</i> ↓ — | | ↑ ↓ ↑ | " | " | |
| 20 | H | ♂ | 71 | 58 | " | bil. Ureterocutaneousostomy | " | " | <i>Pseudomonas aer.</i> ↓ <i>Enterobacter</i> | 6.25 | ↑ ↓ ↑ | Failure | " | |

Table 2. Clinical response

| Infections | | Excellent | Good | Failure | Total |
|---------------|------------------------|-----------|------|---------|-------|
| Uncomplicated | Acute cystitis | 4 | | | 4 |
| Complicated | Chronic cystitis | | 2 | 9 | 11 |
| | Chronic pyelonephritis | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Total | | 5 | 5 | 10 | 20 |

Table 3. Bacteriological results

| Organisms | Disappearance | Persistence | Change to another organism |
|-------------------------------|---------------|-------------|----------------------------|
| <i>E. coli</i> | 4 | | |
| <i>Rettgerella</i> | | 1 | |
| <i>Klebsiella</i> | 1 | | 1 |
| <i>Enterobacter</i> | 1 | 3 | |
| <i>Serratia</i> | | 1 | |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | 1 | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | 4 | 1 |
| <i>Enterococcus</i> | 1 | | |
| <i>Staphylococcus</i> | 1 | | |
| Total | 9 | 9 | 2 |

急性単純性尿路感染症は既存薬剤でもよく奏効するが、慢性複雑性のもはなかなか完治させ難いものである。もちろん尿路通過障害などの基疾患があるものは、その除去なしには完治は難しい¹¹⁾。しかし早期除去困難なものは現実には少なくない⁶⁾。このような折にも感染の増悪を防止し、ひいては腎機能を保護する目的でなんらかの化学療法剤を使用すべきであるが、薬剤選択には困惑することが多い。

今回の症例も4例の急性単純性膀胱炎を除いて他はすべてなんらかの基疾患を有する複雑性のものであり、その有効率は40%弱であった。すなわち、Fosfomycinも複雑性のもには余りすぐれた有効率は示していない。基疾患の種類、頻度は1例として同じものはないと言っても過言ではないので比較は困難だが、参考までにわれわれが他剤で検討した結果を調べると⁶⁾⁻¹⁰⁾、やはり50%以上の有効率を複雑性尿路感染症に認めたものは少ない。

細菌学的検索では *E. coli* 4株はすべて消失し、*Enterobacter* 4株は1株が消失、3株が存続していた。*Pseudomonas aeruginosa* 5株は4株が存続し1株が *Enterobacter* へ菌交代していた。その他の菌も合せてみると細菌学的有効率は9/20 (45%)となる。

Table 4. Comparison between sensitivity and clinical response

| Clinical response | Sensitivity (MIC) | | | |
|-------------------|-------------------|--------------|------|------|
| Excellent | 6.25 | 6.25 | 6.28 | >100 |
| Good | 50 | | | |
| Failure | 6.25 25.0 | 6.25 >100 | 6.25 | 12.5 |

感受性検査成績と臨床効果の関係がみられたものは11例11株であった (Table 4)。著効例の中で >100 $\mu\text{g/ml}$ のものは症例4の *Alcaligenes faecalis* 例であり、無効例の中で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ のものは症例6、15の *Enterobacter* 例と症例20の *Pseudomonas aeruginosa* 例であり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ のものは症例13の *Pseudomonas aeruginosa* 例であった。

感受性検査成績と臨床効果は必ずしも一致しないことはすでに報告¹⁾している。略述すると、単純性の急性のものには感受性のあるなしにかかわらず臨床効果の改善をみるものが多いが、これに反し基疾患を有するものでは、感受性のあるなしにかかわらず、どのような薬剤を投与しても臨床効果は望みうすいものである。今回も同様の結果を示していた。

副作用は脱落例であるが前記のような一時的視力障害を来したものがあつた。眼科的な検査を行っていないので、本剤との直接的関係は不明である。その他には重篤な副作用は認めていない。

VII. ま と め

1. 九大泌尿器科外来入院患者のうち尿路感染症を有する21例に1回1カプセル(500mg 力価)の1日4回(1日2g)の投与を行なった。

2. 1例は脱落したので20例について検索した。著効5例、有効5例、無効10例であり、有効率は50%であった。

3. 単純性4例はすべて著効であったが、複雑性16例は著効1例、有効5例、無効10例、有効率38%であった。

4. 副作用は脱落1例に一時的視力障害を認めただけで、その他には重篤なものは認められなかった。

参 考 文 献

- 1) 江本侃一, ほか: 泌尿紀要 10: 595~600, 1964
- 2) FOLTZ E. L. & WALLICK H.: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969, 316~321, 1970
- 3) FOLTZ E. L. *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969, 322~326, 1970
- 4) KESTLE D. G. & KIRBY W. M.: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969, 332~337, 1970
- 5) 熊沢浄一, ほか: 最近の尿路感染症の問題点。西日泌尿 33: 133~139, 1971
- 6) 熊沢浄一, ほか: Vistamycin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 20: 195~199, 1972
- 7) 熊沢浄一, ほか: 複雑性尿路感染症に対する DKB (3',4'-dideoxy kanamycin B) の使用経験。西日泌尿 35: 232~236, 1973
- 8) 百瀬俊郎, ほか: 各種尿路感染症の Cephalexin による治療経験。泌尿紀要 15: 531~535, 1969
- 9) 百瀬俊郎, ほか: AC-PC による尿路感染症の治療経験。西日泌尿 32: 108~112, 1970
- 10) 百瀬俊郎, ほか: 各種尿路感染症に対する Cephaloglycin の治療効果。Chemotherapy 18: 99~103, 1970
- 11) 百瀬俊郎, 熊沢浄一: 尿路感染症の臨床 (II 版), 金原出版, 東京, 1971
- 12) STAPLEY E. O. *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969, 284~290, 1970

CLINICAL EFFECTIVENESS OF FOSFOMYCIN CAPSULES ON URINARY TRACT INFECTION

JYOICHI KUMAZAWA, SEIICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Kyushu University of Medicine

(Director: Prof. SHUNRO MOMOSE)

1. Fosfomycin was given to 21 cases of urinary tract infections out of in- and out-patients at the dose of one capsule (500 mg potency) 4 times a day (2.0 g/day).

2. Out of 20 cases except one case with dropout of treatment, 5 cases of excellent effect, 5 of good, 10 of poor, the efficacy rate being 50%.

3. Four cases with simple infection showed excellent effects in all, while out of 16 cases with complicated infections, excellent effect in one case, good in 5, poor in 10, the efficacy rate being 38%.

4. As to side effect, a temporary visual disturbance in the one case with dropout of treatment. No other untoward effects were observed.