

複雑性尿路感染に対する静注用 Fosfomycin 大量投与の使用経験

川崎市立川崎病院（泌尿器科）
山本 泰秀・佐藤 和夫・海野 良二
川崎市立川崎病院（中央検査科）
宮 崎 亮之助

CLINICAL EXPERIENCE WITH FOSFOMYCIN IN TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Yasuhide YAMAMOTO, Kazuo SATO and Ryoji UNNO

From the Department of Urology, Kawasaki City Hospital

Ryonosuke MIYAZAKI

From the Central Laboratory, Kawasaki City Hospital

Twenty-one patients with complicated urinary tract infections were administered 4 g of Fosfomycin sodium by intravenous drip infusion twice a day for 5 days.

The efficacy of Fosfomycin was excellent in 8, moderate in 8 and poor in 5 cases.

The overall efficacy rates for 21 cases were 76.2% (16 out of 21 cases).

As to adverse reaction, stomatitis was observed in 1 case.

Key words: Complicated Urinary Tract Infections, Fosfomycin

I はじめに

世界有数の長寿国が国における医療体制の充実が高齢者の検査、処置、手術の増加をきたし、当然の結果として、複雑性尿路感染症の感染機会を増加させている。さらに、化学療法剤の不適切な投与は、一層感染を複雑にし、かつ拍車をかけているように思われる。

これらの感染症は、従来グラム陰性桿菌感染の多いことが指摘されてきたが、最近の傾向は、桿菌、球菌比が明らかに球菌の増加傾向を示している (Table 1)。

これらの感染症に広範囲スペクトラムを有し、簡単な構造をもつ fosfomycin (以下 FOM と略記) は有力な手段と思われる。静注用 FOM は分子式 $C_3H_5Na_2O_4P$ であり、現在では国産化され、合成法により製造されている。

われわれは、すでに慢性尿路感染症18症例に本剤を1日4g、5日間投与し、有効率70.6%の成績を得ているが²⁾、今回は膀胱腫瘍などの基礎疾患を有する慢

性複雑性尿路感染症21症例に対し、本剤を1日8g、5日間投与し、その効果および安全性につき検討したので報告する。

II 対象と投与方法

対象は1980年11月より、1981年7月までの約9カ月間に当科へ入院せる21例であり、年齢は20歳～77歳、性別では男性17例、女性4例である。

基礎疾患は膀胱腫瘍7例、前立腺肥大症術後6例、水腎症、神経因性膀胱、尿路結石各2例、膀胱周囲膿瘍、腎腫瘍各1例である。

投与方法は、すべて点滴静注法であり、他の化学療法剤はすべて排除し、5%ブドウ糖またはクリニット500 ml に FOM 4g を溶解し、10～14時間おきに1日2回 (計8g)、5日間連続とした。なお1回の点滴時間は2時間前後を原則とした (Table 2)。

III 効果判定

効果は UTI 基準に従って判定し、群別に著効、有

Table 1. Organisms Isolated from chronic UTI (Kawasaki City Hospital)

1977		1978		1979		1980	
Coccus	239 (27.47%)	Coccus	197 (27.32%)	Coccus	249 (32.85%)	Coccus	246 (37.50%)
Bacillus	631 (72.53%)	Bacillus	524 (72.68%)	Bacillus	509 (67.15%)	Bacillus	410 (62.50%)
<i>E. coli</i>	249 (28.62%)	<i>E. coli</i>	155 (21.5%)	<i>E. coli</i>	120 (15.8%)	<i>E. coli</i>	102 (15.55%)
<i>Enterococcus</i>	103 (11.84%)	<i>Klebsiella</i>	102 (14.15%)	<i>Pseudomonas</i>	109 (14.38%)	<i>Enterococcus</i>	90 (13.72%)
<i>Klebsiella</i>	101 (11.61%)	<i>Enterococcus</i>	100 (13.87%)	<i>Enterococcus</i>	78 (10.29%)	<i>Klebsiella</i>	78 (11.89%)
<i>Pseudomonas</i>	79 (9.08%)	<i>Pseudomonas</i>	80 (11.10%)	<i>Klebsiella</i>	74 (9.76%)	<i>Pseudomonas</i>	77 (11.74%)
<i>Enterobacter</i>	69 (7.93%)	<i>Enterobacter</i>	71 (9.85%)	<i>Enterobacter</i>	73 (9.63%)	<i>St. viridans</i>	66 (10.06%)
<i>P. mirabilis</i>	56 (6.44%)	<i>Micrococcus</i>	52 (7.21%)	<i>Micrococcus</i>	68 (8.97%)	<i>Enterobacter</i>	59 (8.99%)
<i>St. viridans</i>	43 (4.94%)	<i>P. mirabilis</i>	31 (4.30%)	<i>P. mirabilis</i>	59 (7.78%)	<i>Micrococcus</i>	51 (7.77%)
<i>Micrococcus</i>	39 (4.48%)	<i>St. viridans</i>	28 (3.88%)	<i>St. viridans</i>	56 (7.39%)	GNB	41 (6.25%)
GNB	28 (3.22%)	GNB	28 (3.88%)	<i>St. aureus</i>	32 (4.22%)	<i>P. mirabilis</i>	35 (5.34%)
<i>St. epidermidis</i>	25 (2.87%)	<i>Serratia</i>	28 (3.88%)	GNB	31 (4.09%)	<i>St. aureus</i>	27 (4.12%)
<i>Serratia</i>	22 (2.53%)	GPB	7 (0.97%)	<i>Serratia</i>	15 (1.98%)	<i>St. epidermidis</i>	11 (1.68%)
<i>St. aureus</i>	21 (2.41%)	<i>P. vulgaris</i>	6 (0.83%)	<i>St. epidermidis</i>	9 (1.19%)	<i>Citrobacter</i>	6 (0.91%)
<i>P. rettgeri</i>	16 (1.84%)	Miscellaneous	33 (4.58%)	<i>Citrobacter</i>	6 (0.79%)	GPB	6 (0.91%)
Miscellaneous	19 (2.18%)			Miscellaneous	28 (3.69%)	Miscellaneous	7 (1.07%)

効、無効とし有効率を記載した (Table 3).

IV 臨床成績

Table 2, 4 の如く 21 例中, 著効 8 例, 有効 8 例, 無効 5 例で, 有効率 76.2% であった.

1) 起炎菌とその効果

Table 5 に示すごとく, *E. coli*, *Enterococcus*, *Enterobacter* には全例とも菌の消失を認めた.

Pseudomonas では 11 例中 7 例に菌の消失, 1 例に減少, 2 例に存続, 1 例に重感染を認めた.

また, *Klebsiella* では重感染を *Proteus rettgeri* では菌の存続を示した. 結局 21 例中 15 例に菌の消失を認め (71.4%), ほぼ満足すべき結果であった.

2) 膿尿と起炎菌について

膿尿正常化し, 菌消失せる症例は 8 例であり G-3, 5 例, G-1, G-2, G-4, 各 1 例であった. 菌別では *Pseudomonas* 4 例, *E. coli* 3 例, *Enterococcus* 1 例であった. また, 膿尿減少し菌消失せる症例は 3 例で, G-2 2 例 G-4 1 例であり, 菌別では *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E. coli* 各 1 例であった. さらに, 膿尿は不変であったが, 菌消失せる症例は 4 例で, G-2 2 例, G-1, G-4, 各 1 例で, 菌別では *Pseudomonas* 2 例, *Enterococcus*, *E. coli* 各 1 例であった.

他の症例では膿尿はすべて不変であり, 菌の存続 3 例, 菌減少 1 例, 重感染 2 例の結果であった (Table 3, 4, 5).

3) 疾患別効果

慢性膀胱炎 16 例中, 著効 3 例, 有効 8 例, 無効 5 例であった. 慢性腎盂腎炎では 5 例とも著効を示した. したがって 21 例中著効 8 例, 有効 8 例, 無効 5 例で, 有効率は 76.2% であり, この成績は 1 日量 4g, 5 日間投与での成績²⁾ (70.6%) を凌駕するものであった.

4) MIC

21 例中 15 例, 18 株について測定し, Table 6 に示す結果を得た.

Pseudomonas に対しては ABPC, CET よりは優れているが, DKB よりはやや劣るように思われ, 前回の報告とはほぼ同結果と思われる.

Proteus rettgeri については, 他剤より劣る結果を得た.

E. coli では ABPC, CET よりは優っているが, DKB よりは 1~2 段階劣るようであった.

Enterococcus, *Klebsiella* については各 1 例のため, 不明瞭ではあるが, 従来 *Klebsiella* に対し感受性が低いと言われていた本剤が, 0.39 µg/ml と好結果を得たことは注目される.

V 副作用

夕刻~夜間の点滴に対しては難色を示した症例は多数あるが, 自覚的には口内炎の 1 例を除き問題はなかった.

血液一般検査では投与前後に全症例採血可能であっ

Table 2. Clinical results of FOM in 21 patients with complicated UTI.

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Dosage	Pyuria		Bacteriology		Clinical Response	Side Effect
						Before	After	Before	After		
1	KU	75 M	Chronic Cystitis (Peripical Abscess)	G-1	4gx2/dayx5	+	±	Enterococcus 8x10 ⁴ /mℓ	—	Moderate	—
2	IH	75 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-1	4gx2/dayx5	+	+	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	Pseudomonas 3x10 ⁴ /mℓ	Poor	—
3	TT	65 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-1	4gx2/dayx5	+	+	Pseudomonas 4x10 ⁴ /mℓ	Proteus rettgeri >10 ⁵ /mℓ	Poor	—
4	KT	73 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-1	4gx2/dayx5	++	++	Proteus rettgeri >10 ⁵ /mℓ	Proteus rettgeri >10 ⁵ /mℓ	Poor	—
5	EN	58 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-1	4gx2/dayx5	+	—	Pseudomonas 5x10 ⁴ /mℓ	—	Excellent	—
6	SI	76 M	Chronic Cystitis (Neurogenic Bladder)	G-1	4gx2/dayx5	++	++	Klebsiella >10 ⁵ /mℓ	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	Poor	—
7	KK	77 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	+	±	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—
8	MB	57 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	+	—	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	Stomatitis
9	MO	67 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	+	+	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—
10	KI	71 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	++	±	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—
11	SA	67 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	+	+	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	Poor	—
12	HS	66 M	Chronic Cystitis (BPH)	G-2	4gx2/dayx5	++	±	Enterobacter >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—
13	IT	57 M	Chronic Pyelonephritis (R. Renal Ca.)	G-3	4gx2/dayx5	+	—	Enterococcus >10 ⁵ /mℓ	Micrococcus 250/mℓ	Excellent	—
14	SS	56 M	Chronic Pyelonephritis (R. Renal stone)	G-3	4gx2/dayx5	++	—	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	—
15	YY	21 F	Chronic Pyelonephritis (R. Hydronephrosis)	G-3	4gx2/dayx5	+	—	E. coli >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	—
16	TE	47 F	Chronic Pyelonephritis (L. Ureter Stone)	G-3	4gx2/dayx5	++	—	E. coli >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	—
17	SN	32 F	Chronic Pyelonephritis (R. Hydronephrosis)	G-3	4gx2/dayx5	++	—	E. coli >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	—
18	JF	20 F	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-4	4gx2/dayx5	+	++	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	Pseudomonas 240/mℓ	Moderate	—
19	KT	66 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-4	4gx2/dayx5	+	—	Pseudomonas >10 ⁵ /mℓ	—	Excellent	—
20	TS	73 M	Chronic Cystitis (Neurogenic Bladder)	G-4	4gx2/dayx5	++	+	E. coli >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—
21	SY	70 M	Chronic Cystitis (Bladder Ca.)	G-4	4gx2/dayx5	++	++	E. coli >10 ⁵ /mℓ	—	Moderate	—

Table 3. Overall clinical efficacy of FOM classified by type of infection.

GROUP		No of Case	Excellent	Moderate	Poor	Overall Efficacy Rate
Single Infection	1st group (Indwelling Catheter)	6	1	1	4	33.3%
	2nd group (Post Prostatectomy)	6	1	4	1	83.3%
	3rd group (Upper UTI)	5	5	0	0	100%
	4th group (Lower UTI)	4	1	3	0	100%
Total		21	8	8	5	76.2%

Table 4. Overall clinical efficacy of FOM in complicated UTI.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	8	3	4	15 (71.4%)
Decreased			1	1
Replaced			2	2
Unchanged			3	3
Efficacy on Pyuria	8	3	10	Case total 21
Excellent	8 (38.1%)		Overall Effectiveness Rate 16/21 (76.2%)	
Moderate	8 (38.1%)			
Poor	5			

たが、生化学検査では症例10の投与後 Al-P が、症例16の BUN, creatinine の採血が不可能であった。

血液一般では、年齢、基礎疾患、炎症の条件の下では異常値を示す症例は数多いが、投与前後の著変はないように思われる。

生化学検査では投与後の急激な変化を示した症例は No. 1 の Al-P 138 IU→274 IU のみであった。この症例も他の肝機能検査、自覚症状に何んら異常は認められなかった。

自覚的には症例8の口内炎であるが、患者の訴えがなく、5日間の点滴終了後発見されたもので、投与終了後耳鼻科通院2日間ではほぼ正常に復した。後日の調査では、点滴2日目ごろより口内の疼痛の為食欲不振、3日目に口内発赤し、灼熱感を認め、5日目点滴

終了後口唇もやや浮腫状を呈した。これらの経過よりおそらく FOM の副作用と考えられた。

VI 結 語

われわれは慢性複雑性尿路感染症21例に静注用 FOM を1日 8g 投与し、次の結果を得た。

1) 21例中、著効8例、有効8例、無効5例で有効率76.2%の結果を得た。

2) カテーテル留置群 (G-1) では有効率は低いが、上下部尿路感染症 (G-3, G-4) では有効率100%の好結果を得た。

3) 採取せる細菌18株に対し MIC を測定し、AB-PC, CET, DKB と比較検討した。Pseudomonas, E. coli では ABPC, CET よりは優れた結果を得たが、

Table 5. Bacteriological response to FOM in complicated UTI.

Isolates	No. of Strains	Eradicated	Persisted	Superinfection
<i>Pseudomonas</i>	11	7	3	1
<i>E. coli</i>	5	5		
<i>Enterococcus</i>	2	2		
<i>Enterobacter</i>	1	1		
<i>Klebsiella</i>	1			1
<i>Proteus rettgeri</i>	1		1	
Total	21	15 (71.4%)	4	2

Table 6. MIC

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<0.20	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC	▽		○ ⊗ ○ ×		△	△ ○	□				● ●		● ● ● ● ● ● △ ● ● ● △
CET	○ ○ ▽			△ ×			△	△	△ □ ○ ⊗	△			● ● ● ● ● ● ● ● ●
DKB	● × ● ▽ ●		△ □ △ ⊗	△ △		● ○ ○ ○	● ● ●			●			●
FOM	▽		×	● ○ △ □ △	● △	● ● △			● ●	⊗			● ○ ● ○ ●

●: *Pseudomonas* ○: *Proteus rettgeri* ⊗: *Enterococcus* □: *E. coli* NIHJ JC-2
 △: *E. coli* ×: *Klebsiella* ▽: *S. aureus* 209P ATCC 6538

Table 7. Laboratory test results before and after treatment of FOM.

No.	RBC($\delta 588-402 \times 10^4$ $\eta 496-358 \times 10^4$)		WBC($10.3-2.7 \times 10^3$)		Hb($\delta 16.6-13.6$ $\eta 14.2-11.4$ g/dl)		Ht($\delta 50.1-40.9$ $\eta 43.1-32.3$ %)		GOT(8-30U)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	421	386	6900	4000	11.7	10.9	36.2	32.9	33	30
2	329	340	11900	7200	9.5	9.8	28.8	29.4	11	16
3	403	427	14800	7800	12.2	12.4	35.6	38.0	41	24
4	368	452	4300	6200	12.1	14.3	34.8	41.9	19	24
5	374	402	15400	6400	11.4	12.1	34.5	36.9	27	20
6	437	428	5100	4200	13.7	13.1	40.1	39.8	30	27
7	432	392	4500	3900	14.1	12.8	42.9	38.1	5	24
8	434	468	14200	16200	12.7	13.6	38.6	40.7	17	13
9	388	395	9300	5200	11.5	11.9	35.1	36.0	17	9
10	433	398	10800	6900	13.6	12.4	41.3	37.6	25	26
11	448	443	6900	5500	14.9	14.7	45.0	43.7	33	23
12	492	500	6300	4300	13.7	13.9	42.7	43.2	18	22
13	429	407	13100	10700	13.1	12.3	38.8	36.6	106	40
14	478	462	10400	8900	15.3	14.8	46.3	44.0	18	24
15	395	409	4500	9800	12.2	12.7	36.8	38.3	8	12
16	435	399	13900	5900	11.8	10.9	36.8	33.8	30	19
17	434	412	9700	4700	13.3	12.2	39.6	37.0	10	16
18	449	442	5300	7100	13.3	12.9	39.1	38.7	9	13
19	314	362	12800	5200	10.8	12.5	32.3	36.3	15	22
20	239	255	5800	4200	5.0	5.5	16.5	17.7	17	14
21	361	348	3300	4300	10.6	10.3	31.8	31.3	16	11

No.	GPT(3-25U)		Al-p(51-152 IU)		BUN(9.2-23.5mg/dl)		Creatinin(0.7-1.3 mg/ml)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	15	16	138	274	16.6	13.6	1.2	1.1
2	16	21	100	104	22.8	17.9	2.2	1.9
3	29	17	199	156	13.3	18.2	1.1	1.0
4	11	27	135	148	12.2	9.1	0.8	0.8
5	30	24	195	141	12.8	17.3	0.9	1.0
6	18	19	81	64	17.7	12.0	1.0	0.8
7	5	15	64	59	19.4	10.7	1.0	0.9
8	21	18	113	93	13.3	15.7	1.2	1.2
9	8	6	112	104	13.2	13.9	0.9	1.0
10	24	26	103	?	21.2	13.9	0.8	0.8
11	29	15	86	133	10.4	9.8	1.0	1.0
12	24	19	122	104	9.4	9.7	0.9	1.0
13	102	48	622	249	31.1	20.2	1.4	1.2
14	25	25	160	146	15.3	11.6	1.0	1.1
15	0	3	62	48	20.5	14.6	1.2	1.0
16	20	18	115	111	?	10.6	?	0.6
17	6	5	88	79	11.5	6.8	0.9	0.8
18	7	7	245	243	13.5	14.5	0.9	0.8
19	8	11	79	88	12.3	16.8	0.7	0.7
20	10	4	140	120	50.8	28.7	2.3	1.4
21	8	4	97	108	13.4	7.3	1.0	0.9

DKB との比較では、FOM はやや劣るように思われた。*Proteus rettgeri* は1例のみではあるが、他剤より劣ると思われた。

4) 副作用は口内炎の1例のみであった。

文 献

1) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会ラウンド

テーブルディスカッション 2. FOM-Na Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975

2) 山本泰秀・佐藤和夫・海野良二・宮崎亮之助：慢性尿路感染症に対する静注用 Fosfomycin (国産品) の使用経験. 診療と新薬 17: 945~950, 1980
(1981年11月18日迅速掲載受付)