

二重盲検法による Fosfomycin の 急性下部尿路感染症に対する臨床評価

神戸大学医学部泌尿器科学教室

石神 襄次, 大部 亨, 三田 俊彦

大阪医科大学泌尿器科学教室

宮崎 重, 秋田 康年, 奥西 秀樹

神鋼病院泌尿器科

大野三太郎

社会保険神戸中央病院泌尿器科

寺杣 一徳

神戸労災病院泌尿器科

福田 泰久

兵庫県立加古川病院泌尿器科

田中 邦彦

姫路赤十字病院泌尿器科

斉藤 博

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

黒田 清輝

関西労災病院泌尿器科

黒田 守, 広岡九兵衛

原泌尿器科医院

原 信二

西脇市立西脇病院泌尿器科

彦坂 幸治

大阪府済生会中津病院泌尿器科

大西 真尚

大津赤十字病院泌尿器科

古川 玄教

森泌尿器科医院

森 昭

西村医院

西村 保昭

須磨赤十字病院

小林 稔

神戸常盤短期大学微生物学

片岡 陳正

神戸市立中央市民病院

山本 琢三

CLINICAL EVALUATION OF FOSFOMYCIN FOR ACUTE LOWER URINARY TRACT INFECTION: A DOUBLE BLIND STUDY

Joji ISHIGAMI, Satoshi OHBE and Toshihiko MITA

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Shigeru MIYAZAKI, Yasutoshi AKITA and Hideki OKUNISHI

From the Department of Urology, Osaka Medical College

Santaro OHNO

Shinko Hospital, Kobe

Kazunori TERASOMA

Kobe Central Hospital

Yasuhisa FUKUDA

Kobe Rosai Hospital

Kunihiko TANAKA

Kakogawa Hospital, Hyogo

Hiroshi SAITO
Himeji Red-Cross Hospital

Kiyoteru KURODA
Amagasaki Hospital, Hyogo

Mamoru KURODA and Kyubei HIROOKA
Kansai Rosai Hospital, Amagasaki

Shinji HARA
Hara Urologic Clinic, Kobe

Koji HIKOSAKA
Nishiwaki City Hospital

Masanao OHNISHI
Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

Motonori FURUKAWA
Ohtsu Red-Cross Hospital

Akira MORI
Mori Urologic Clinic

Yasuaki NISHIMURA
Nishimura Clinic

Minoru KOBAYASHI
Suma Red-Cross Hospital, Kobe

Chinshyo KATAOKA
Kobe Tokiwa College

Takuzo YAMAMOTO
Kobe City Central Hospital

1. Fosfomycin was administered to the patients with acute simple cystitis, and its clinical effect was comparatively surveyed with cephalexin as a control drug by means of a double blind study.

2. Fosfomycin was administered to 95 cases (7 dropped out) and cephalexin to 93 cases (7 dropped out). Both were compared as to general effect, antibacterial effect, urinary frequency, burning on urination, urinary pus cells, and change in urinary microorganisms. General effect was observed in 81 out of 83 cases of the fosfomycin group (effectiveness 97.6%) and in 78 out of 83 cases of the cephalexin group (effectiveness 94.0%). There was no significant difference statistically.

As to other clinical effects, there was also no statistically significant difference between two groups, but fosfomycin was slightly better than cephalexin as to general effect, antibacterial effect, decrease of bacterial count, colonization and recurrence of cystitis.

緒 言

Fosfomycin(以下 FOM)は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌から産生される抗生物質で、その構造がきわめて簡単のため現在では合成法により製造されている。本剤についての基礎ならびに臨床的検索についてはすでに本邦においても数多くの報告がみられ、作用機序の点からもその特性が認められている。われわれも経口用の本剤を用い、各種尿路感染症に対し、臨床的応用を試みるとともに、若干の基礎的検討を加え、発表した¹⁾。今回は本剤の有用性を確認する目的で、従来臨床的に広く応用されている経口用セファロスポリン剤である cephalexin (以下 CEX) を基準薬とし、急性単純性膀胱炎を対象として二重盲検法により比較臨床実験をおこなった。

実 験 方 法

対象は1974年9月より1975年2月までの間に共同研究施設の外来を訪れた急性単純性膀胱炎患者とした。ただし、次の4項目に該当する症例は対象より除外した。

1. 尿路感染症に影響する基礎疾患あるいは合併症を有する患者
2. 治療前7日以内に他の抗菌剤あるいは抗炎症剤を服用した患者
3. 15歳以下の者
4. 妊婦

投与薬剤としては、1カプセル中、FOM 500 mg (力価)含有のものと、基準薬として CEX 250 mg (力価)含有の製剤を作製した。両者は外観上全く区別しえない状態にし、両剤とも「FX カプセル」と表示し、1シート10カプセル入り2枚を包装して、それぞれを1症例分とした。上記薬剤は controller が乱数表によって無作為に割り付け、薬剤番号をつけ、そ

の keycode は controller (神戸市立中央市民病院 山本琢三副院長) が密封, 保管した。

投与方法：あらかじめわりつけられた供用薬剤を受診順に提供し, 1回, 1カプセル, 1日4回, 原則として毎食後および就寝前に水またはミルクとともに服用せしめた。すなわち1日投与量は FOM 2,000 mg, CEX 1,000 mg となる。投与期間は5日間を原則とし, 中止を要する副作用を認めたときには他剤にきりかえ, また, その他の抗生剤および治療効果に影響のある薬剤の併用を禁止した。

観察項目としては, 細菌学的検査は, 初診時, 投薬終了直後および投薬終了後7日目に尿中細菌測定用培養基を用いて尿中より菌を培養, 分離同定し, さらに菌量測定を施行した。また分離菌の FOM, CEX 両剤に対する薬剤感受性測定 (MIC) を須磨赤十字病院 小林 稔院長および常盤短大 片岡陳正講師が施行した。自覚症状および尿所見では, 排尿間隔, 排尿痛, 尿の肉眼的所見および沈査検鏡による白血球数についてそれぞれ3段階にわけて判定した。なお尿はすべて中間尿をもちいた。

効果の判定は投薬終了直後に, Table 1 に示す3判定方法より, Table 2 に示すごとき基準に従って, 著効, 有効, 無効と判定した。さらにこれらの判定結果については, 試験期間中数回にわたって各研究機関代表者が集って検討を加えることとした。再発については投薬終了後7日目の尿所見, 自覚症状を検し, その有無を判定した。

Table 1. 評点方法

観察項目	原 点	改 善	消 失
排尿間隔 (頻尿)	2	1	0
排 尿 痛	2	1	0
細 菌	4 (菌数 $\geq 10^3$) 2 (菌数 $\leq 10^4$)	2 (菌数 $< 10^3$) 2	0 0
白 血 球	8	4	0

Table 2. 総合効果判定基準

治 療 前	頻尿 2 排尿痛 2	細菌 4~2	白血球 8	合計 16~14	判 定
治	0	0	0	0	著
	0	2	0	2	
	1~5	0	0	1~5	
	1	2	0	3	効
	0	4	0	4	
療	0	0	4	4	有
	1~5	2	0	3~5	
	1~5	4	0	3~7	
	0	2	4	6	効
	1~5	0	4	5~7	
後	0	4	4	8	無
	0	2	8	10	
	2~4	2	4	8~10	
	1~5	4	4	9~11	効
	0	4	8	12	
	1~5	4	8	13~15	
	4	2	8	14	効
	4	4	8	16	

実 験 成 績

対象患者総数は188例であるが, 2日目以後来院せず完全脱落と判定した症例は14例, 副作用など諸種項目を検討しえた症例が174例, そのうち総合効果判定に採用した症例は166例 (FOM 83例, CEX 83例) であった (Table 3)。

背景因子としては, 年齢, 性別, 体重, 合併症の有無およびその種類, 投与日数, 投与中止の理由, 併用薬の有無, 初診時の各種自覚症状 (排尿間隔, 排尿痛), 尿中白血球, 起炎菌および菌数, 両薬剤に対する感受性, 脱落理由などの各項目について検討を加えたが, すべての項目において両群間に有意差を認めなかった。

総合効果判定: Table 4 に示すごとく, 両群, それぞれ83例について投薬終了直後の判定では, FOM 群では著効73例, 有効8例, 無効2例, CEX 群では著効70例, 有効8例, 無効5例で, 有効率では FOM 群97.6%, CEX 群94.0%, 著効率では FOM 群88.0%, CEX 群84.3%であり, Wilcoxon の順位検定により危険率5%でいずれも有意差を認めていない。

以後, 検討しえた症例について考察を加えると, 尿中細菌の消失効果については Table 5 に示すごとく, 検討症例は FOM 82例, CEX 83例で, 著効 FOM

Table 3. 症 例 の 内 訳

投 与 群	解 析 症 例 数 (総合効果判定症例数)	完全脱落症例数	計
F O M	88 (83)	7	95
C E X	86 (83)	7	93
計	174 (166)	14	188

注1) 解析症例中の効果判定に使用しえない症例の理由
初診時尿中細菌陰性…………… FOM 2, CEX 2
採尿時 contamination …… FOM 2, CEX 1
効果判定日に来院せず…………… FOM 1,

注2) 完全脱落症例の理由
2日目以後来院せず…………… FOM 7, CEX 7

Table 4. 総 合 効 果

投 与 群	著 効	有 効	無 効	計
F O M	73	8	2	83
C E X	70	8	5	83
計	143	16	7	166

Wilcoxon の順位検定 $t_0 = 0.752$ $P > 0.05$, NS

Table 5. 菌 の 消 失 効 果

投 与 群	著 効	有 効	無 効	計	不 明
F O M	72	6	4	82	1
C E X	65	12	6	83	
計	137	18	10	165	1

Wilcoxon の順位検定 $t_0 = 1.580$, $P < 0.05$, NS

Table 6. 排尿間隔(頻尿)の消長
(初診→投薬終了直後)

投与群	消失+軽減 (H)→(-) (H)→(+) (+)→(-)	不変 (H)→(H) (+)→(+)	計
F O M	82	4	86
C E X	77	6	83
計	159	10	169

Fisher の直接確率計算

P = 0.351 > 0.05, NS

Table 7. 排尿痛の消長
(初診→投薬終了直後)

投与群	消失+軽減 (H)→(-) (H)→(+) (+)→(-)	不変 (H)→(H) (+)→(+)	計
F O M	85	1	86
C E X	82	3	85
計	167	4	171

Fisher の直接確率計算

P = 0.506 > 0.05, NS

Table 8. 尿沈渣白血球の消長
(初診→投薬終了直後)

投与群	消失+軽減 (H)→(-) (H)→(+) (+)→(-)	不変 (H)→(H) (+)→(+)	計
F O M	85	1	86
C E X	82	4	86
計	167	5	172

Fisher の直接確率計算

P = 0.184 > 0.05, NS

72例, CEX 65例, 有効 FOM 6例, CEX 12例, 無効 FOM 4例, CEX 6例で推計学上では有意の差を認めていない。

自覚症状の推移については、種々の程度の改善度について比較検討したが、そのうち、自覚症状の消失または改善例と、不変例に分かって両群を比較すると、排尿間隔(頻尿)では、FOM 86例中消失または軽減82例、不変4例、CEX 83例中消失または軽減77例、不変6例であり(Table 6)、排尿痛の消長についてはFOM 86例中消失または軽減85例、不変1例、CEX 85例中消失または軽減82例、不変3例で、いずれも両群間に Fisher の直接確率計算によって有意の差が認められない(Table 7)。

尿沈渣中の白血球の消失については、両群ともに86例について検したが、消失または減少例は FOM 85例、CEX 82例、不変 FOM 1例、CEX 4例で自覚症状同様有意の差は認められなかった(Table 8)。

初診時尿中検出菌の菌種について両群間の比較をおこなうと、Table 9のごとくであり、混合感染例について菌種別に延べ数にすると Table 10 に示すごとくとなり、いずれも背景上、両群間に有意の差は認められない。なお、投薬終了直後における尿中残存菌を菌種別にみると Table 11 に示すごとくである。FOM 群では、82例中陰性化は71例、残存菌は12株(11例)で、*E. coli* 6株、*Enterobacter*、*Klebsiella* 各2株ほかとなっており、CEX 群では83例中陰性化は56例、残

Table 9. 初診時尿中検出菌(症例別)

投与群	<i>E. coli</i>	<i>Prot.</i>	<i>Kleb.</i>	<i>Enterobact.</i>	<i>Staph.</i>	<i>Strept.</i>	混合	菌陰性	不明	計
FOM	64	3	2	3	3	1	8	2	2	88
CEX	60	2		2	3		16	2	1	86
計	124	5	2	5	6	1	24	4	3	174

Table 10. 初診時尿中検出菌(延数)

投与群	<i>E. coli</i>	<i>Prot.</i>	<i>Kleb.</i>	<i>Enterobact.</i>	<i>Staph.</i>	<i>Strept.</i>	<i>Citrobact.</i>	菌陰性	計
FOM	70	4	5	5	7	3		2	94
CEX	73	5	2	3	13	1	2	2	101
計	143	9	7	6	20	4	2	4	195

Table 11. 投薬終了直後の尿中検出菌(延数)

投与群	<i>E. coli</i>	<i>Prot.</i>	<i>Morganella</i>	<i>Kleb.</i>	<i>Enterobact.</i>	<i>Citrobact.</i>	<i>Pseudo.</i>	O(-)	<i>Staph.</i>	計	菌陰性化(症例数)	不(症例数)	明(症例数)	初診時より菌陰性(症例数)
FOM	6	1		2	2				1	12	71	4		2
CEX	15	3	1		5	1	1	1	1	28	56	1		2
計	21	4	1	2	7	1	1	1	2	40	127	5		4

Table 12-1. 初診時の尿中分離菌に対する FOM の MIC

投与群	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													計
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	
FOM			2	2	2	10	23	31	8	5	4			85
CEX	1		3	2	4	10	26	25	17	6			1	95
計	1		5	4	6	20	49	56	25	9	4		1	180

Table 12-2. 初診時の尿中分離菌に対する CEX の MIC

投与群	M I C (μg/ml)													計
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	
FOM				2	8	39	25	4	1	1	2	1	2	85
CEX			1	2	10	57	12	3	1	1	3	1	4	95
計			1	4	18	96	37	7	2	2	5	2	6	180

Table 13-1. 投薬終了直後の尿中分離菌に対する FOM の MIC

投与群	M I C (μg/ml)													計
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	
FOM						1		1		2	2		5	9
CEX				3	2	2	6	5	6	1		1		26
計				3	2	3	6	6	6	3	2	1	5	35

Table 13-2. 投薬終了直後の尿中分離菌に対する CEX の MIC

投与群	M I C (μ g / m l)													計
	0.2	0.59	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	
FOM						1	3		1		2	1	1	9
CEX					1	11	2				5	2	7	26
計					1	12	5		1		5	3	8	35

存菌は28株(27例)で, *E. coli* 15株, *Enterobacter* 5株, *Proteus* 3株はかとなっている。

さらに初診時, 投薬終了直後の尿中よりの全検出菌について両薬剤に対する MIC を測定した結果は Table 12-1, 2, Table 13-1, 2 に示す。両投与群間にいずれの薬剤に対しても有意差を認めないが, 初診時分離菌については FOM の MIC は 6.25~50 μg/ml の間にピークがみられ, CEX では 3.12~12.5 μg/ml の間と 400~400< μg/ml の2層性のピークが認められた。投薬終了直後の検出菌についても同様両薬剤に対する MIC を検したが, FOM に対する MIC 測定結果では FOM 投与群では9例中7例が 100 μg/ml 以上の高度耐性菌であるのに, CEX 投与群では26例中1例しかなく, 反対に CEX の MIC 測定結果では, FOM 投与群では9例中高度耐性株が4例, CEX 投与群では26例中12例認められたことは, 当然のことながら, 尿中検出菌の MIC と臨床効果の間かなりの一致が認められたことを示しており興味深い。ついで菌種別に両薬剤の MIC を両投与群に分かって比較検討したが, 症例数の比較的多い, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* については両群間に両薬剤ともに有意差を認めていない。尿中細菌数について初診時, 投薬終了直後を両群間で比較した結果は Table 14-1, 2 に示

すごとくである。両者間にいずれも有意差はなく, 初診時には $10^6 \sim 10^7$ /ml のものが多く, 投薬終了直後では, $10^3 \sim 10^3 <$ /ml にピークが認められた。

Table 14-1. 初診時の尿中細菌数

投与群	菌 数 (個/ml)							計
	$10^3 >$	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7	$10^7 <$	
FOM		5	4	18	25	53	1	84
CEX	2	5	7	16	22	30	1	83
計	2	8	11	34	47	63	2	167

$$\chi^2_0 = 37.64 < 12.59 = \chi^2(6, 0.05), \text{ NS}$$

Table 14-2. 投薬終了直後の尿中細菌数

投与群	菌 数 (個/ml)						計
	$10^3 >$	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7	
FOM	1	6	1	1	1	1	11
CEX	9	9	4	5	1	1	27
計	10	15	5	4	2	2	38

$$\chi^2_0 = 37.23 < 11.07 = \chi^2(5, 0.05), \text{ NS}$$

Table 15. 再発の有無(判定症例について)

投与群	有	無	計	判定不能
FOM	3	76	79	4
CEX	5	66	71	12
計	8	142	150	16

Fisher の直接確率計算

$$P = 0.502 > 0.05, \text{ NS}$$

再発の有無については、FOM 79例、CEX 71例、計150例について検討したが、再発を認めた例はFOM群で3例、CEX群で5例で両者間に有意差を認めていない。なお再発検討症例についても、その検出菌数、菌種、両薬剤に対するMICについて比較したが背景上有意の差は認めなかった (Table 15)。

菌交代現象を認めたものは FOM 群82例中2例、CEX 群83例中7例で推計学上では有意差を認めていない (Table 16)。

副作用は FOM 群88例中4例、CEX 群86例中4例に認めたが、いずれもそのため服薬を中止した症例はなく、投薬終了によりいずれも消失した。副作用の発現率は両群間に有意差を認めない (Table 17)。なお副作用の種類は Table 18 に示すごとく、食欲不振、悪心、下痢、心窩部痛、発疹などであったが、投与薬

Table 16. 菌交代現象の有無
(総合効果判定症例について)

投与群	有	無	計	判定不能
F O M	2	80	82	1
C E X	7	76	83	
計	9	156	165	1

Fisher の直接確率計算

$P = 0.087 > 0.05$, NS

Table 17. 副作用の有無

投与群	有	無	計
F O M	4	84	88
C E X	4	82	86
計	8	166	174

Fisher の直接確率計算

$P = 0.627 > 0.05$, NS

Table 18. 副作用の種類

投与群	食欲不振	悪心	下痢	食欲不振 悪心	悪嘔	心 吐	下 心窩部痛	発 疹	計
F O M	1	1					1	1	4
C E X			1	2	1				4

剤によってとくに多く認められる症状は存在していない。

総括ならびに考察

以上、経口用 FOM の尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、急性単純性膀胱炎を対象とし、CEX を基準薬とする 2 重盲検法による比較試験をおこなったが、1 日量 FOM 2.0 g、CEX 1.0 g を 4 回分服、5 日間投与の方法により、総合効果判定では、少なくとも推計学上危険率 5% で有意の差を認めなかったが、著効+有効率では FOM 群 97.6%、CEX 群 94.0%、また、著効率のみでも、FOM 群 88.0%、CEX 群 84.3% と FOM 群にやや優位の結果がえられた。投薬終了直後の尿中細菌の消失効果においても、FOM 群 82 例中著効 72 例 (87.8%)、CEX 群 83 例中 65 例 (78.3%) で推計学上の有意差はないが、総合効果同様 FOM 群の菌消失率がやや高い結果がえられた。排尿間隔、排尿痛の自覚症状の推移については、消失および軽減例は両者間にはほとんど有意差を認めないが、排尿間隔において FOM 95.3%、CEX 92.5%、排尿痛において FOM 98.8%、CEX 96.5% とわずかながら FOM 優位の傾向がみられた。尿沈査中の白血球の消長においても、投与直後消失ないし減少を認めた症例は、FOM 群 86 例中 85 例 (98.8%)、CEX 群 86 例中 82

例 (95.3%) で推計学上有意差はないが、消失率においてやや FOM 群が優位であった。尿中検出菌の菌種については両群間に背景上有意差はないが、投薬終了直後の検出菌では FOM 群に大腸菌の残存が 12 株中 6 例、CEX 群で 28 株中 15 株で他の菌種に比し多数を占めている。これら検出菌の両剤に対する MIC 測定結果では両投薬群間には有意差はないが、全体としてみると、CEX に対する MIC がやや低値を示すものが多い。しかし投与直後の検出菌については、FOM 群において大部分が本剤に高い耐性を示すものであったのに、CEX 群では残存菌の中にも CEX の MIC が低値を示す症例が数多く認められたことは興味深い。尿中細菌数については初診時の両群間に有意差を認めないが、投与直後の尿では、 $10^3 \sim 10^5$ /ml である症例は FOM 群で 11 例中 7 例 (63.6%)、CEX 群で 27 例中 18 例 (66.6%) で症例数、減少率ともに FOM が優位に認められた。

再発の有無、菌交代現象についても有意差を認めないが、ともに CEX 群にやや多い傾向がうかがいえる結果をえた。副作用は両群とも 4 例ずつみられたが、いずれも投薬中止例は経験していない。

以上の成績は諸家のおこなった本剤の尿路感染症に対する open trial の結果とほぼ一致しており、臨床効果については生亀ら²⁾、単純性感染症の有効率 94%

のほか、中野³⁾、山本⁴⁾、河田⁵⁾その他の報告と大差を認めていない。これらの結果は、少なくとも、単純性下部尿路感染症については、本剤の効果はcephalexin 剤投与のばあいと比較して、きわめて有用性のあることを示唆しているものと考えられる。

結 語

1. 泌尿器科領域における急性単純性膀胱炎を対象として、二重盲検法により fosfomycin, cephalixin の臨床効果その他の点を比較検討した。

2. Fosfomycin 95例（うち、脱落7例）、cephalexin 93例（うち、脱落7例）について、総合効果、菌消失効果、排尿間隔、排尿痛などの自覚症状および尿沈査中の白血球の消長、尿中検出菌の動態につき検索した結果、総合効果においては fosfomycin

群では83例中著効ないし有効81例（有効率97.6%）、cephalexin 群では83例中著効ないし有効78例（有効率94.0%）で推計学上有意の差を認めなかった。その他の検討項目についても推計学上の有意差は認めなかったが、総合効果、菌消失効果、菌量減少度、再発の有無、菌交代現象については fosfomycin にやや優位の傾向を認めえた。

文 献

- 1) 石神襄次・ほか：Chemotherapy, **25**: 1960, 1975.
- 2) 生亀芳雄・ほか：Chemotherapy, **25**: 1924, 1975.
- 3) 中野 巖・ほか：Chemotherapy, **25**: 1930, 1975.
- 4) 山本泰秀：Chemotherapy, **25**: 1940, 1975.
- 5) 河田幸道：Chemotherapy, **25**: 1952, 1975.

（1975年9月12日受付）