

慢性尿路感染症に対する Fosfomycin capsule の使用経験

川崎市立川崎病院泌尿器科

山 本 泰 秀
海 野 良 二
穂 積 彰 一CLINICAL USE OF FOSFOMYCIN CAPSULE
FOR CHRONIC URINARY TRACT INFECTION

Yasuhide YAMAMOTO, Ryoji UNNO and Shoichi HOZUMI

From the Department of Urology, Kawasaki City Hospital, Kanagawa, Japan

1) Fosfomycin was administered to 20 patients with chronic urinary tract infection caused by *Pseudomonas* or *Serratia*. Clinical effectiveness was remarkable in 6, good in 9, uncertain in 1, and none in 4. Effectiveness rate was thus calculated as 78.95%.

2) MIC for *Pseudomonas* was 3.13 to 12.5 micrograms/ml in 6 of 7 cases, which was superior to other antibiotics. Exact measurement of MIC was impossible and relation between clinical results and MIC was not clarified. As to *Serratia*, MIC ranged between 0.39 and 3.13 micrograms/ml which was far superior to other antibiotics. Clinical response in this group was also excellent (remarkable in 2 and good in 2).

3) Side effects were seen in 3 patients, 2 of them being very slight diarrhea. Liver function was questionable in 5 cases, one of which quickly returned normal. Anyway, no serious untoward effects were observed attributable to the medication of fosfomycin.

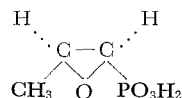
4) None of the antibiotics orally administered ever showed such a good effect for *Pseudomonas* or *Serratia* infection, especially for *Serratia*. Fosfomycin will be a powerful weapon against hospital acquired infection, present and future.

はじめに

急性尿路感染症の起炎菌は *E. coli* がその大部分であるが、慢性症では *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* 等多種多様である。また、慢性症ではその背後に基礎疾患を有することが多く、その治療には基礎疾患の治療が第一であるが、同時にあるいは治療後の耐性検査による薬剤の選択が重要である。

最近薬剤耐性に対する研究の結果、幾多の既存薬剤の側鎖変更、誘導体、あるいは合剤が開発されているが、全く傾向の異なったタイプの薬剤がホスホマイシン（以下 FOM と略記）である。

FOM はすでに数多くの報告のごとく、きわめて簡単な構造をもち化学名 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid で構造式は



であり、そのカルシウム塩が内服用である。分子量は 194.2 で、白色、無味無臭の結晶または結晶性粉末である。

われわれは緑膿菌、セラチアを起炎菌とする慢性尿路感染症に FOM カプセルを投与する機会をえたので、その臨床効果、抗菌力、副作用について報告する。

対 象

緑膿菌、セラチア感染による慢性尿路感染症を目的とし、1975年4月中旬より10月中旬までの約6カ月間に当院泌尿器科で加療した20例である。疾患別では慢

Table 1. Cases treated by fosfomycin

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage		Urinary findings	Bacteriological findings	Sensitivity										Side effect	Result	Re- marks						
					Daily dose (g)	Dura- tion day			FOM (μ g/ml)	ABPC	CBPC	GM	KM	CL	NA	CER	FT	FS				PLx					
1	K • S	F	26	Chr. cystitis ↑ Bladder Ca. (post-OP)	1.0×3	14	WBC ++ ↓ WBC 3~4 (4 th day) ↓ WBC - (1 W, 2 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ - (4 th day, 1 W, 2 W)		-	+	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	GPT 47→33→ 60		
2	K • M	M	68	Chr. cystitis ↑ BPH (post-OP)	1.0×3	14	WBC ++ RBC + ↓ WBC ++ (5 th day) ↓ WBC ++ RBC + (1 W, 2 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml (5 th day) ↓ <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml (1 W, 2 W)	> 100	↓ +	++ +	++ +	↓ +	++ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	↓ +	-	-	GOT 40→25→ 55→30	
3	S • T	M	76	Chr. cystitis ↑ BPH (post-OP)	1.0×4	17	WBC ++ RBC ++ ↓ WBC 0~1 RBC + (1W) ↓ WBC - (2 W, 3 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ - ↓ <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml (1 M)		-	+	++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	↓ *		
4	K • S	M	54	Chr. cystitis ↑ Urethralstenosis (After dilatable bougie)	1.0×3	12	WBC ++ RBC + ↓ WBC 10~15 (5 th day) ↓ WBC 7~8 (1 W, 2 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ - (5 th day, 1 W, 2 W)		-	+	++	-	++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+	-	+	
5	K • T	M	69	Chr. cystitis	1.0×4 1.0×3	2 12	WBC ++ RBC 20~30 ↓ WBC ++ (3 rd day) ↓ WBC + (1 W, 2 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ <i>G. P. Bac. GPD</i> 42000/ml(3rd day) ↓ <i>Enterococ.</i> 2800/ml (2 W)		↓ +	++ +	++ +	↓ -	++ +	↓ +	++ +	↓ +	++ +	↓ +	++ +	↓ +	++ +	↓ +	++ +	-	+	GPT 33→47→ 80
6	S • T	M	70	Chr. cystitis ↑ Bladder Ca. (post-OP)	1.0×3	17	WBC 10~15 ↓ WBC 4~5 (4 th day) ↓ WBC 1~2 (2 W, 3 W)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ - (1 W, 2 W, 3 W)		-	+	++	-	++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+	-	+	
7	S • S	M	67	Chr. cystitis ↑ Bladder Ca. (post-OP)	1.0×3	5	WBC ++ ↓ WBC 10~15 (3 rd day) ↓ WBC ++ (9 th day)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ ↑/ml ↓ - (3 rd day) ↓ <i>Pseudomonas</i> 34000/ml (9 th day)		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	++	-	-	Diar- rhea ? (3~5/T)

性膀胱炎 18例，慢性腎盂腎炎 2例であり，年齢は18歳～78歳で，性別では男性14例，女性6例である (Table 1). なお，全症例に投与時留置カテーテルは使用していない。

投与方法と投与量

1回1g，1日3回計3g投与を原則とし，副作用で中止した症例を除き，投与日数は11日～31日であり，総投与量は33g～83gである。

効果判定

投与後，できるかぎり尿検，尿培養を原則とし，自覚症の消失，臨床検査，細菌学的検査を考慮し，総合的に判定し，著効，有効，無効とした。

すなわち，著効 (++) は5日～7日で上記3項目が正常となり投与期間中同様である症例である。2週目に異常があれば，1段階下げて有効と判定するようにした。同様条件で有効 (+) は菌数の減少，消失，あるいは軽度の重感染と他の2項目の一方が正常である症例である。その他の症例は無効 (－) と判定した。

さらに，投与期間中の再発，重症な重感染はむろん，無効症例と判定した。

なお，女性の検尿，培養はすべて導尿でおこなった。

臨床成績

Table 1 のごとく，20例中著効6例，有効9例，無効4例，不明1例の結果で，有効率は78.95%であった。次に膀胱憩室 (術後) →慢性膀胱炎の1例につき

詳述する。

症例 No. 19, 74歳，男性，日雇労働者。

主訴 残尿感，尿混濁。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 1974年12月，膀胱憩室摘除術。

現病歴 膀胱憩室摘除術後，時おり主訴を認め，*E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* 等がそのたびに出現し，ABPC, CEX, NA, GM 等で加療していたが，無菌となっても膿尿の消失することはなかった。1975年8月29日に至り，主訴とともに時おり，排尿終末時不快感を訴え，当日の尿検で蛋白+，膿球++，細菌+を認めた。数日後尿培養の結果で，*Serratia* 10^5 /ml なることを確認し FOM 3.0g を投与した。5日後尿蛋白弱陽性，膿球，細菌ともに消失していた。現在までの経過より長期投与の計画のもとに，3週目まで3.0g，4週目より2.0gを10日間投与した。

投与期間中，蛋白は弱陽性を示すこともあったが，膿球，細菌の出現はなく，投与中止後3週目の尿検，尿培養でも正常である。なお投与前，中，後の血液一般，肝，腎機能検査に異常を認めなかった。

A) 起炎菌とその効果

Table 2 に示すごとく，緑膿菌15例，セラチア4例，*Enterobacter* 1例である。緑膿菌に対しては無菌となった症例7例，菌の減少せる症例2例，不変の症例2例，重感染は3例で，副作用で中止せるもの1例である。

セラチア，*Enterobacter* は両者とも全例無菌となった。

B) 疾患別効果

Table 3. MIC

MIC (μ g/ml) Drug	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
FOM			×	×		○×	○	○▲	△			○
SB-PC						●	▲	×		○	×△	○○×
DKB		●				○△	○▲		×	○		×
GM	●				△	×	○	○×	×	○	○	
CL								○△▲	○	●		○×

○ *Pseudomonas*, × *Serratia*, △ *Enterobacter*, ● *Sta. aureus* 209 P JC-1, ▲ *E. coli* NIHJ JC-2

Table 4. Laboratory finding

Case	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		GOT		GPT		Al-P	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	413	407	11000	6300	14.7	14.1	43.0	41.2	11.2	7.4	0.8	0.9	28	40	47	60	2.2	1.8
2	363	371	11100	7100	13.0	12.7	40.2	38.8	16.7	15.0	1.2	1.1	40	55	36	50	2.2	1.5
3	352	371	5600	3200	11.9	12.5	36.6	37.7	15.6	—	1.3	1.2	25	30	18	36	1.9	1.9
4	375	380	11200	6000	14.5	14.6	41.6	41.9	14.0	13.4	1.4	1.1	30	28	25	30	1.8	1.8
5	412	424	5400	8500	13.1	13.0	40.1	39.2	17.2	12.2	1.0	1.1	30	50	33	80	1.8	2.0
6	426	436	5700	5500	14.6	14.8	41.6	43.1	15.6	—	1.0	1.1	25	40	36	43	2.1	1.4
7	382	371	7300	5600	13.4	12.8	39.4	37.8	16.8	10.2	1.1	1.1	40	40	65	43	2.4	1.5
8	423	436	7000	6900	13.0	13.2	40.0	39.6	15.0	11.9	1.0	1.0	35	40	30	40	1.9	2.1
9	326	310	8000	3800	12.2	11.6	34.0	32.4	—	9.5	1.0	1.3	40	25	47	30	2.8	1.1
10	431	431	4900	5000	15.4	15.7	44.9	46.6	14.5	—	1.4	1.1	25	25	18	18	1.7	1.5
11	332	352	6400	9100	12.5	12.8	36.9	37.7	11.4	10.5	1.3	1.2	40	30	38	25	2.7	1.4
12	390	384	5200	5300	13.2	12.0	39.6	36.3	13.9	10.9	1.0	1.1	30	40	38	38	1.7	1.4
13	411	451	18000	6000	13.2	14.0	39.7	43.2	14.5	7.8	1.0	0.9	60	50	105	60	3.2	2.7
14	408	411	8700	6200	13.1	13.0	39.6	39.8	13.7	10.4	1.1	0.9	55	30	70	30	2.4	1.4
15	448	417	9000	8500	14.5	13.0	44.5	40.8	—	16.7	1.3	1.2	35	55	40	63	1.9	1.5
16	438	455	5500	5300	14.5	14.4	42.2	42.4	16.5	18.3	1.6	1.5	25	40	20	38	2.6	2.5
17	467	487	7000	6800	16.0	16.5	47.9	49.9	13.0	10.8	1.2	0.9	25	28	30	27	1.8	1.8
18	362	370	5400	5100	12.4	12.5	35.7	36.2	15.9	14.9	1.2	1.4	28	35	30	38	1.8	2.0
19	430	439	5100	3600	14.9	15.4	43.4	45.3	12.1	9.6	1.0	1.4	50	40	43	36	2.2	1.8
20	393	395	5300	5400	12.8	13.0	40.3	38.8	20.5	16.0	1.2	1.0	15	25	39	30	1.4	1.3

慢性膀胱炎18例，慢性腎盂腎炎2例であるが，慢性膀胱炎では著効6例，有効7例，無効4例，不明1例で76.47%の有効率であった。

慢性腎盂腎炎の2例はいずれも有効であるが，No. 18症例では，投与中止時には1週目に比し，やや白血球の増加と *Klebsiella* 1200/ml を検出した。この症例のその後の経過は不明であるが，いちおう有効と判定した。

C) MIC

緑膿菌，セラチアが主たる対象であるため，SBPC，DKB，GM，CL の4種を選び，FOM と比較した。なお，MIC 測定方法は，FOM については Fosfomycin 小委員会法に準じ，SBPC，DKB，GM，CL については治療標準法にて実施した。測定した症例は緑膿菌7例，セラチア4例，*Enterobacter* 1例の計12例である。緑膿菌については7例中6例が， $3.13 \mu\text{g/ml}$ ～ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に集中しており，DKB とほぼ同様，あるいはやや優れている感じである。また，GM，CL よりは1～2段階，SBPC よりは明らかに優れている。このような結果は従来内服剤ではみられなかったことであり，注目すべきと考える。

セラチアに対しては4症例とも $0.39 \mu\text{g/ml}$ ～ $3.13 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にあり，明らかに他剤より優れた結果を得た (Table 3)。

D) 再発

著効，有効症例15例中3例に投与中止後2週前後で再発を認めた。両症例とも緑膿菌感染症例で3g投与，おのおの17日間，14日間，19日間服用しているが，症例 No. 3 では投与中止後13日目，No. 11 では16日目，No. 17 では16日目に同様症状を認めている。再発率は20.00%であった。

副作用

全症例で投与前後の採血をおこなった。その他投与中も可能な限り採血した (Table 4)。

A) 血液一般

異常所見は認められない。

B) 腎機能検査

BUN は前後測定した症例は15例であるが，異常は認められなかった。creatinine については全例測定し異常所見は認められなかった。

C) 肝機能検査

GOT については投与前より高単位を示す症例は2例 (No. 13, 14) あったが，投与後下降し正常範囲内にあるので問題はないと思われる。投与後上昇例は2例である。症例 No. 2 は投与前中後はそれぞれ40→

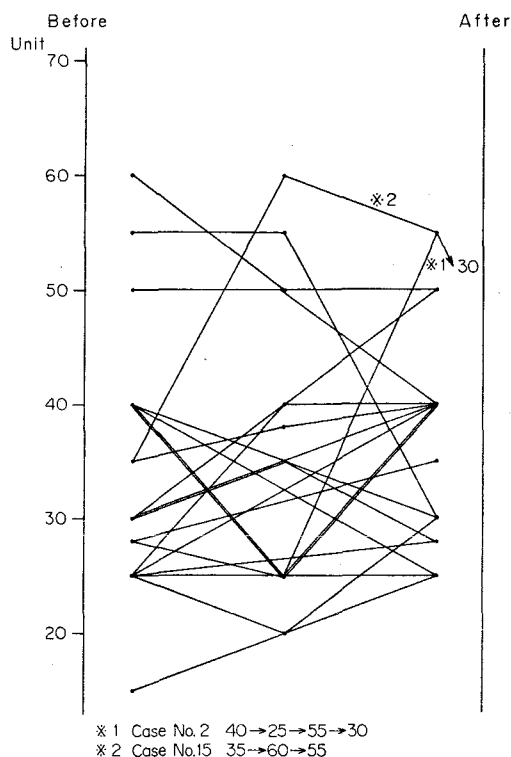


Fig. 1. GOT

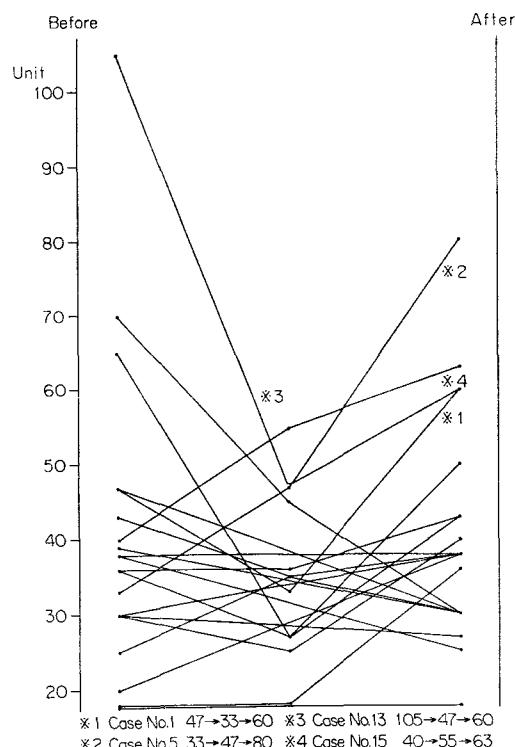


Fig. 2. GPT

25→55単位を示したが、最近来院時に30単位と正常に復している。症例 No. 15 では35→60→55単位で同時に GPT の上昇も認めた (Fig. 1)。

GPT については投与前より高単位の症例は3例 (No. 7, 13, 14) で、いずれも投与後下降しているが、症例 No. 13 では105→47→60単位と再上昇しているのでいちおう記載しておく。投与後上昇例は3例であり、症例 No. 1 では47→33→60単位、症例 No. 5 では33→47→80単位、症例 No. 15 では40→55→63単位であったが、その後の経過は不明である。アルカリフォスファターゼでは異常を示した症例はなかった (Fig. 2)。

D) 自覚症状

自覚症状は下痢1例、軟便2例の計3例であり、下痢の1例は便の性状、回数より中止したが、他の2例は継続投与可能であった。

これらの症状はいずれも2日以内に発現し、明らかに本剤によると考えられるが、軟便の2例は副作用とするには軽症であるように思われるがいちおう記載した。

ま と め

1) 緑膿菌、セラチアを起炎菌とする慢性尿路感染症に fosfomycin を投与し、著効6例、有効9例、無効4例、不明1例の結果であり、有効率78.95%であった。

2) 緑膿菌の MIC では7例中6例が $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に集中しており、他剤より優れた結果を得た。しかし全例 MIC 測定不可能であったため、MIC 分布と臨床成績との関係は不明であった。

セラチアについては他剤よりかなり優れており、全

例 $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.13 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にあり、臨床成績も著効2例、有効2例の100%の効果であった。

3) 副作用については自覚的にはいちおう3例であるが、うち2例は服用可能な軽度の軟便であった。肝機能では5例に異常を認めたが、1例は最近の検査で正常に復していた。いずれにしても重篤な副作用は認められなかった。

4) 緑膿菌、セラチアに対し経口剤で上記の成績は満足すべきことであろう。また、院内感染、将来の院内感染に期待するところが大きく、とくにセラチアに対しては MIC、臨床成績ともに完全であった。

文 献

- 1) Barnett, J. A., P. M. Southern, Jr., et al.: Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969: 349~351, 1970.
- 2) Fosfomycin (ホスホマイシン) 明治製菓株式会社
- 3) 山本泰秀・ほか：泌尿器科領域におけるホスホマイシンカプセルの使用経験。 *Chemotherapy* 23: 1940~1948, 1975.
- 4) 戸田忠雄・ほか：戸田細菌学，南山堂，1974.
- 5) 樋口正士・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究 第1編。西日泌尿，36：679~690，1974.
- 6) 樋口正士・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究 第2編。西日泌尿，36：691~695，1974.
- 7) 樋口正士・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究 第3編。西日泌尿，36：696~702，1975.
- 8) 時任高洋・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究 第4編。西日泌尿，36：703~712，1974.

(1975年11月17日迅速掲載受付)