

複雑性尿路感染症における Fosfomycin Na の使用経験

新潟県立がんセンター新潟病院泌尿器科（部長：阿部礼男博士）

小 松 原 秀 一

峰 山 浩 忠

阿 部 礼 男

新潟県立がんセンター新潟病院細菌研究検査科（部長：小林良彦博士）

小 林 良 彦

CLINICAL EXPERIENCE WITH FOSFOMYCIN IN TREATMENT
OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Shuichi KOMATSUBARA, Hirotada MINEYAMA

and Norio ABE

*From the Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan**(Chief: Dr. N. Abe)*

Yoshihiko KOBAYASHI

*From the Bacteriological Research Section, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan**(Chief: Dr. Y. Kobayashi)*

Seventeen patients with complicated urinary tract infections were administered 4g of fosfomycin sodium by intravenous drip infusion for 90 min twice a day (morning and evening) for 5 days. The results were as follows.

1. In 14 patients for whom global clinical assessment based on "Criteria for Drug Efficacy Evaluation in UTI" was possible, the efficacy was excellent in one, good in 9 and poor in 4, giving an overall efficacy rate of 71%.
2. There were no objective adverse reactions in any of the patients, but a rise in transaminase values thought to be related to the fosfomycin administration was seen in 3 patients. Of these, 2 soon returned to normal, and the condition could not be followed up in one.
3. After the intravenous infusion, the mean drug concentration in the serum peaked at 222.0 ± 39.0 $\mu\text{g/ml}$, and then decreased rapidly as it was excreted in the urine.

Key words: Urinary tract infection, Fosfomycin

はじめに

fosfomycin (FOM) は簡単な化学構造と低い分子量からなる、全く新しいタイプの抗生物質である。抗菌スペクトルは広範囲で、グラム陽性菌をはじめ、変形菌、緑膿菌、セラチア¹⁾を含むグラム陰性菌に、優れた抗菌力を有することが知られている。われわれは先に複雑性尿路感染症に対して fosfomycin sodium (FOM-Na) を投与し²⁾、また FOM-Na と sulbenicillin Na の薬効比較試験を行なっ³⁾、その効果を報

告してきたが、これまで報告された1日2~4gの投与量による臨床効果、副作用に比べて、今回は1日8g投与により有効率の増加が期待できるか否か、また副作用の増加がないか否かを検討し、併せて点滴静注後の血中濃度をも測定したので、これらの結果について報告する。

対象および方法

1. 投与対象

1980年12月より1981年3月までの間に、新潟県立が

んセンター泌尿器科に入院した、複雑性尿路感染症を有する患者17例に投与した。投与前の尿中白血球数が5個/視野以上、生菌数 10^4 /ml 以上の条件を満たさない症例が3例あったため、14例を臨床効果判定の対象とした。脱落症例のうちの2例は副作用および臨床検査成績の変化を検討する対象に加えた。

2. 投与方法

FOM-Na 4 g を5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、朝夕2回、計8gを1回90分かけて点滴静注した。投与期間は5日間とした。

3. 検査項目

採尿：投与前後の24時間以内に、男性は中間尿、女性を外陰部清拭後の中間尿、カテーテル留置患者はカテーテル尿を採取した。尿は蛋白、糖、白血球数、赤血球数を検査し、細菌学的には、分離菌の同定、菌数定量、MIC 測定を行なった。なお、MIC の測定は、fosfomycin MIC 測定小委員会の方法に従った。

採血：投与前後に採血し、血液検査（赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画）、肝機能検査（GOT, GPT, ALP, ビリルビン値）、腎機能検査（BUN, クレアチニン）および血清電解質検査（Na, K, Cl）を行った。

4. 効果の判定

UTI 研究会の複雑性尿路感染症における、薬効評価基準に従って、膿尿、細菌尿を指標としてその推移に基づき、著効、有効、無効の3段階に判定した。

5. FOM-Na の血中濃度測定

研究対象とした患者のうち5例を選んで、点滴終了時、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後に採血し、FOM 体液濃度測定小委員会の方法に従って測定した。

臨床成績

症例の一覧を Table 1 に示した。

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with FOM

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Complication)	UTI group	Pyuria	Bacteriuria(befor)			Bacteriuria(after)			Evaluation
					Species	Count	MIC	Species	Count	MIC	
1	53,F	Ch.pyelonephritis (Neurogenic bladder)	3	+→-	Ps.cepacia	10^5	>100	(-)			Excellent
2	73,M	Ch.cystitis (B P H)	4	±→-	Pr.mirabilis	10^4	<0.2	Ps.cepacia	10^3	>100	Moderate
3	66,M	Ch.cystitis (B P H)	1	+→+	St.faecalis	10^8	25.0	(-)			Moderate
4	69,M	B P H post ope.	2	+→+	Ps.aeruginosa	10^6	0.8	(-)			Moderate
5	33,M	Ch.pyelonephritis (renal stone)	3	+→+	Klebsiella pneumoniae	10^8	>100	(-)			Moderate
6	64,M	Ch.pyelonephritis (Neurogenic bladder)	1	++→+	Klebsiella pneumoniae	10^6	>100	(-)			Moderate
7	64,F	Ch.pyelonephritis (Neurogenic bladder)	3	+++→-	Ps.aeruginosa	10^4	3.1	Ps.aeruginosa	10^3	12.5	Poor
8	67,M	Ch.pyelonephritis (Prostatic cancer)	1	+++→+	E.coli	10^6	25.0				Moderate
9	72,M	Ch.cystitis (Prostatic cancer)	6	+++→+	Pr.inconstans Ps.aeruginosa St.faecalis	10^5 10^5 10^5	1.6 12.5 25.0	Ps.aeruginosa	10^5	25.0	Poor
10	65,M	Ch.pyelonephritis (Neurogenic bladder)	3	+→-	Ps.aeruginosa	10^8	1.6	Flavobacterium	10^6		Moderate
11	50,M	Ch.cystitis (B P H)	5	+++→-	St.epidermidis Acinetobacter louffi	10^8 10^2	12.5 25.0	Yeast like fungi	10^6		Moderate
12	34,M	Ch.cystitis (Neurogenic bladder)	1	+→-	Serratia marcescens	10^7	0.4	Serratia marcescens Yeast like fungi	10^2	>100	Moderate
13	68,M	Ch.cystitis (Bladder cancer)	4	+++→+	Pr.vulgaris	10^8	12.5	Pr.vulgaris Klebsiella pneumoniae	10^9 10^9	>100 >100	Poor
14	74,F	Ch.cystitis (bladder cancer)	1	+→+	Ps.cepacia	10^6	100	Pr.morganii	10^8	25.0	Poor

Table 2. Overall clinical efficacy of FOM in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1	4	6 (43%)
Decreased	1			1 (7 %)
Replaced	3		1	4 (29%)
Unchanged	1		2	3 (21%)
Efficacy on pyuria	6 (43%)	1 (7 %)	7 (50%)	14
Excellent	1 (7 %)		Overall effective rate 10/14 71 %	
Moderate	9 (64%)			
Poor	4 (29%)			

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

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5	0	4	1	80%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	0	1	0	100%
	3rd group (Upper UTI)	4	1	2	1	75%
	4th group (Lower UTI)	2	0	1	1	50%
	Sub total	12	1	8	3	77%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	0	1	0	100%
	6th group (No catheter indwelt)	1	0	0	1	0%
	Sub total	2	0	1	1	0%
Total		14	1	9	4	71%

1. 自覚症状

有熱患者のうち、39°C の1例および 37°C 台の1例が下熱し 37°C 台の2例が不変であった。頻尿の1例が消失し、排尿痛の2例も消失した。

2. 膿尿に対する効果 (Table 2)

膿尿の正常化は6例 (43%)、改善が1例 (7%)、不変7例 (50%) であった。

3. 細菌尿に対する効果 (Table 2)

細菌尿の消失は6例 (43%)、改善が1例 (7%)、菌交代4例 (29%)、不変3例 (21%) であった。

4. 総合臨床効果 (Table 2, 3)

著効1例 (7%)、有効9例 (64%)、無効4例 (29%) で有効率は71%であった。UTI 群別にみると、1群 (カテーテル留置症例) は5例のうち有効4例、無効1例であった。なお、カテーテルは全例経尿道的に留置した。2群 (前立腺術後感染症) の1例は有効であった。3群 (その他の上部尿路感染症) の4例では、著効1例、有効2例、無効1例、4群 (その他の下部尿路感染症) の2例では、有効1例、無効1例であった。混合感染は2例で、そのうち5群 (カテーテル留置症例) の1例は有効、6群 (非留置症例) の1

例は無効であった。

5. 細菌学的効果 (Table 4~6)

E. coli, *Klebsiella*, *Ps. cepacia*, *Pr. mirabilis*, *Pr. inconstans*, *Acinetobacter louffi*, *Strep. faecalis*, *Staphy. epidermidis* によるものは全例消失し、*Ps. aeruginosa*

Table 4. Bacteriological response to FOM in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>Ps. cepacia</i>	2	2	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	2	2
<i>Pr. mirabilis</i>	1	1	0
<i>Pr. inconstans</i>	1	1	0
<i>Pr. vulgaris</i>	1	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2	0
<i>E. coli</i>	1	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1
<i>Acinetobacter louffi</i>	1	1	0
<i>Strept. faecalis</i>	2	2	0
<i>Staphy. epidermidis</i>	1	1	0
	17	13	4

Persisted: regardless of bacterial count

によるものが4例中2例残存, *Pr. vulgaris*, *Serratia marcescens* によるものも残存した. 菌消失率は76%であった. また, 投薬後に代って出現した細菌は *Ps. cepacia* 1例, *Flavobacterium* 1例, *Yeast like fungi* 2例, *Klebsiella* 1例, *Pr. morganii* 1例であった. この成績を MIC 照合すると, MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *Ps. cepacia* と *Klebsiella* に有効であり, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の *Serratia* に無効であったことなど, 薬剤感受性と治療効果には相関しないものもみられた (Table 6).

副作用

副作用は脱落症例を含めた16例について検討した.

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response in FOM treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Ps. cepacia</i>											2/2
<i>Ps. aeruginosa</i>			1/1	1/1	0/1		0/1				2/4
<i>Pr. mirabilis</i>	1/1										1/1
<i>Pr. inconstans</i>				1/1							1/1
<i>Pr. vulgaris</i>							0/1				0/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>											2/2
<i>E. coli</i>								1/1			1/1
<i>Serratia marcescens</i>		0/1									0/1
<i>Acinetobacter lounfi</i>							1/1				1/1
<i>Str. faecalis</i>								2/2			2/2
<i>Sta. epidermidis</i>							1/1				1/1

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

1. 自覚症状

全例とも薬剤によるものと思われる症状の訴えはなかった.

2. 臨床検査成績 (Table 7)

GOT, GPT の変動は4例にみられたが, 2例 (症例2および12) は軽度の上昇で, そのうち症例12は12日後には投与前のレベルまで下降したことが確認され, 症例2は追跡調査をしなかった. 症例14は, 投与終了時には正常範囲ながら上昇傾向をみせていたが, 2週後には GOT 193 U, GPT 153 U とピークに達し, その後下降し5週後にはほぼ正常値にもどった. この間, 患者は骨盤腔内にリニアック照射を受け, 投与終了後にはさらに5-FUの持続動注を受けたが, 肝転移や肝炎は否定された. 症例13は肝転移のため使用前にすでに GOT 139 U, GPT 63 U と高値であったが, 投与後 GOT 525 U, GPT 224 U とさらに上

Table 5. Strains appearing after FOM treated in complicated UTI

Isolated	No. of strains
<i>Ps. cepacia</i>	1
<i>Pr. morganii</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Flavobacterium</i>	1
<i>Yeast like fungi</i>	2

Strains: regardless of bacterial count

昇し, まもなく全身転移のため死亡したもので FOM との関連は明らかではない. 一方, 症例4は投与前に高かった GOT, GPT が終了時には正常値になっていた. 症例6は使用前から高かった BUN, クレアチニンが終了時にはやや下降しており, これは FOM 投与期間中に腎盂腎炎が改善したためと思われる. その他の検査成績には本剤との関連を示唆するような値の変動はなかった.

血中濃度

5例について点滴終了後の血中濃度を測定した. 測定値の平均と標準偏差は, 終了直後が $222.0 \pm 39.0 \mu\text{g/ml}$, 1時間後 $83.0 \pm 31.9 \mu\text{g/ml}$, 2時間後 $52.6 \pm 22.6 \mu\text{g/ml}$, 4時間後 $30.6 \pm 18.9 \mu\text{g/ml}$, 6時間後 $10.6 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 8, Fig. 1). また, この測定結果に one-compartment model を適用し薬

Table 7. Laboratory data following treatment with FOM

Case	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Plat 10 ⁴ /mm ³	GOT u	GPT u	ALP KAU	BUN mg/dl	Creat mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l
1	340 ※	10.5	31.2	4600	29.9	28	23	6.0	18.6	0.9	145	3.4	109
	346	10.9	31.7	3900	55.1	24	15	6.1	10.7	0.82	138	4.8	102
2	475	14.4	44.0	9600	28.7	44	28	10.1	9.1	1.16	144	4.2	109
	470	14.0	44.5	8700		70	54	10.4	16.0	1.02	144		
3	473	14.8	44.3	7300	24.8	33	26	6.8	8.6	1.01	142	3.8	106
	470	14.5	44.0	7000	25.0	39	28	4.7	10.3	1.05	142	3.9	106
4	461	15.0	44.9	19600	14.0	69	92	8.7	11.6	0.97	146	4.1	110
	409	13.0	38.4	4000	21.3	30	15	4.5	11.0	1.25	144	3.6	110
5	503	14.8	15.5	8200	35.5	19	18	7.3	12.8	0.80	143	4.0	100
	508	15.4	45.9	4600	32.8	24	25	6.0	11.2	0.88	142	4.1	100
6	363	11.4	33.7	3200	13.3	30	18	10.3	49.3	2.54	143	4.7	111
	370	11.2	33.5	3500	13.5	33	22	12.2	27.3	2.10	141	3.9	106
7	335	9.4	29.1	4400	41.6	35	26	7.5	8.9	1.11	144	4.5	111
	348	10.1	31.0	3400	32.9	36	24	7.0	7.5	1.45	145	4.0	108
8	337	10.8	34.9	9100	27.4	17	10	7.7	15.2	0.63	136	3.4	100
	340	10.1	23.5	8800		15	8	6.2	13.0	0.62	137	3.5	101
9	407	13.3	38.7	7100		22	9	10.0	10.2	0.72	141	3.3	107
	432	13.8	40.8	7600		19	9	13.1	13.1	0.68	138	3.4	104
10	381	11.0	34.0	7600	24.2	47	31	12.5	30.9	1.50	138	4.2	109
	370	11.1	32.8	6100	24.1	45	28	11.1	20.0	1.34	141	4.0	104
11	487	13.0	39.0	9300	25.5	26	19	9.9	12.0	0.94	148	4.5	110
	476	12.6	40.1	9200	23.7	29	22	7.1	8.1		141	4.2	105
12	423	12.6	37.2	4600	28.1	30	37	14.1	8.3	1.17	141	4.0	103
	441	13.2	38.9	5500		44	52	19.2	10.2	1.03	141	3.9	101
13	351	11.1	34.3	4900	22.7	139	63		25.9	0.98	122	5.1	90
						525	224						
14	341	11.3	33.6	5000		24	11	5.5	14.2	1.18	145	4.3	110
	335	11.0	33.7	5200		37	23	5.7	10.0	0.88	144	4.2	109
						(193)	(153)						
15	445	14.2	43.9	6400	23.8	45	38	9.3	28.4	2.05	150	5.0	109
	462	14.3	44.3	7000	25.7	30	23	6.6	16.7	1.38	144	4.2	105
16	317	9.4	28.6	12000	44.8	22	13	7.4	14.9	1.03	145	4.7	108
	336	10.1	30.4	8300	34.3	21	13		19.7	1.45	143	3.6	106

※ Befor
After

(): two weeks later

Table 8. Serum levels of FOM after intravenous drip infusion of 4 g for 1.5 hr

Time Case	0 *	1	2	4	6	hours
9	160	60	46	22	11	$\mu\text{g/ml}$
11	220	120	76	45	15	$\mu\text{g/ml}$
12	220	80	45	18	9	$\mu\text{g/ml}$
13	260	45	22	12	4	$\mu\text{g/ml}$
17	250	110	74	56	14	$\mu\text{g/ml}$
Mean $\pm$ S.D.	222.0 $\pm$ 39.0	83.0 $\pm$ 31.9	52.6 $\pm$ 22.6	30.6 $\pm$ 18.9	10.6 $\pm$ 4.4	$\mu\text{g/ml}$

* Time at which the infusion was terminated.

動力学の解析を実施した結果、生物学的半減期 1.11 ± 0.33 hr, 理論最高血中濃度 $198.81 \pm 45.01 \mu\text{g/ml}$, 血中濃度下面積 $480.68 \pm 87.05 (\mu\text{g/ml})\text{hr}$ などの parameters が算出され (Table 9), Fig. 1 に示した理論

血中濃度曲線が得られた。

考 察

14例の複雑性尿路感染症に対する FOM-Na 1日 8g 点滴静注によって得られた UTI 薬効評価基準に基づく総合臨床効果は、著効1例、有効9例、無効4例で有効率は72%であった。われわれが先に1日量2gを静注した際の結果は、有効率72.7%であり²⁾, open trial による全国集計のうち慢性複雑性尿路感染症では、1日量1gから4gの投与量で有効率63.5%であった⁴⁾。1日4gを使用した場合には、高野⁵⁾は45.0%志賀⁶⁾は60%, 山本ら⁷⁾は70.59%と報告している。また緑膿菌と変形菌による複雑性尿路感染症に限っても57.9%の有効率が得られ³⁾, セラチアによる慢性尿路感染症でも、76.47%という高い有効率⁸⁾が報告されている。少数例で検討する場合、対象となる細菌の種類で、病態の分布に違いがあり、一律に比較できないことは当然である。今回のわれわれの成績をもって1日8gの点滴静注法が、他の投与法に比べてより有用であるか否かの判断は差し控え、多数例の集計結果による結論を待ちたい。

GOT, GPT の上昇が4例にみられた。そのうち2例は明らかに FOM 使用期間に一致した上昇であったが、他の1例は使用後に上昇を始め、2週後にピークに達し、回復に5週を要した。本剤投与中は骨盤腔内の照射、投与後は5-FUの持続動注をも施行した症例であるが、同様の処置は投与前にも行なっていることから、本剤の関与が考えられる。1例は肝転移のあった症例で本剤がどの程度の役割を演じたか明らかではない。このように、投与量を増すことによって肝機能障害例が増える危険性があるか否かも、今後、さらに十分な追跡が必要であろう。

血中濃度測定により、他の報告⁹⁻¹¹⁾から予想される通りの高い血中濃度と、速やかな排泄が観察され、増量による薬動学的定数の変動は認められなかった。

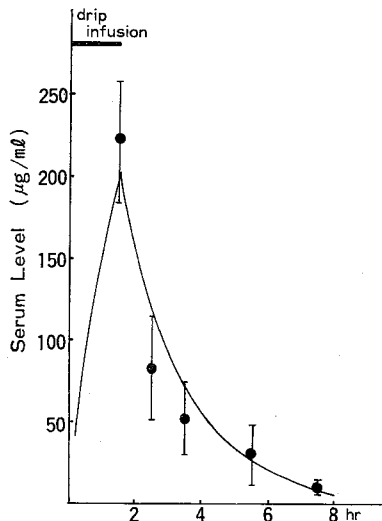


Fig. 1 Serum level of FOM in human after intravenous drip infusion of 4 g for 1.5 hr. These data are represented mean $\pm$ S.D. (n=5) and theoretical curve.

Table 9. Pharmacokinetic parameters of FOM in human after intravenous drip infusion of 4 g for 1.5 hr

Case	k_{el} hr^{-1}	Vd L/man	$T_{1/2}$ hr	Cmax $\mu\text{g/ml}$	Cl(B) L/hr-man	AUC ($\mu\text{g/ml}$)·hr
9	0.5094	21.01	1.36	133.11	10.70	373.74
11	0.4924	13.21	1.41	214.09	6.50	614.94
12	0.7115	12.35	0.97	199.10	8.79	455.21
13	1.1540	7.38	0.60	257.77	8.51	469.86
17	0.5814	14.05	1.19	187.97	8.17	489.67
mean	0.6897	13.60	1.11	198.81	8.53	480.68
$\pm$ S. D.	± 0.2735	± 4.89	± 0.33	± 45.01	± 1.50	± 87.05

今回は尿中濃度の測定は行なわなかったが、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の細菌に対しても有効例のあったことは、このような高い血中濃度と無関係ではないであろう。

総 括

複雑性尿路感染症 17 例に FOM-Na 1 回 4 g 朝夕 2 回の点滴静注を試み、つぎのような結論を得た。

1. UTI 薬効評価基準に基づく総合臨床効果判定の対象となった 14 例中、著効 1 例、有効 9 例、無効 4 例で有効率 71% であった。

2. 自覚的副作用は認められなかったが、FOM の投与に関係あると思われる transaminase の上昇が 3 例に見られた。しかし、追跡のできなかった 1 例を除いた 2 例は、まもなく正常値に戻った。

3. 点滴静注後の血中濃度を測定した結果、高い血中濃度と速やかな排泄が観察された。

参 考 文 献

- 1) 上領頼啓・ほか：尿路 Serratia 感染症における Fosfomycin Capsule の使用経験。西日泌尿 39: 852~859, 1977
- 2) 姉崎 衛・ほか：尿路感染症における静注用 Fosfomycin の使用経験。西日泌尿 38: 929~932, 1976
- 3) 佐藤昭太郎・ほか：緑膿菌および変形菌による慢性尿路感染症に対する Fosfomycin Na と Sulbenicillin Na の薬効比較試験。泌尿紀要 25: 87~102, 1979
- 4) 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「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。Chemotherapy 23: 3226, 1975
- 5) 高野 崇：複雑性尿路感染症に対する静注用ホスホマイシン（国産品）の使用経験。薬物療法 12: 821~830, 1979
- 6) 志賀弘司：複雑性尿路感染症に対する静注用 Fosfomycin（国産）の使用経験。薬物療法 12: 995~1002, 1979
- 7) 山本泰秀・ほか：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
- 8) 広中 弘・ほか：Serratia 感染症（複雑性尿路感染症）に対する静注用 Fosfomycin の臨床使用成績。西日泌尿 39: 860~865, 1977
- 9) 副島林造・ほか：静注用 Fosfomycin についての検討（とくに体液内濃度について）。Chemotherapy 23: 3389~3395, 1975
- 10) 近藤捷嘉・ほか：泌尿器科領域における静注用 Fosfomycin の検討。Chemotherapy 23: 3578~3584, 1975
- 11) 川畑徳行・ほか：静注用 Fosfomycin-Na の吸収排泄に関する基礎的研究。Jap J Antibiot 31: 549~560, 1978

（1981年7月15日迅速掲載受付）