

Fosfomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究 第2報：Fosfomycin Na 塩について

西 沢 夏 生・河 盛 勇 造

国立泉北病院内科

1. 緒 言

私ども¹⁾は前報において、Fosfomycin (以下、FOM と略す)のCa 塩について、試験管内抗菌力、経口投与後の血清中濃度などについて記載した。

その後、続いてFOM のNa 塩の提供を受け、この物質についても同様な検討を行なったうえ少数例ながら感染症患者に静脈内点滴注射を試みることができたので、これらの成績を以下に記述する。

2. FOM-Na の試験管内抗菌作用

まずFOM-Na の試験管内抗菌力を、日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい、寒天平板希釈法によって測定した。その成績はTable 1に示したとおりである。

すなわち黄色ブドウ球菌21株については、業室保存の209P株に対するMICが0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった他は、すべて3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。

また大腸菌6株中5株は3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止され、変形菌4株中3株も3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められている。

緑膿菌については、20株中11株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4株が25 $\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止されたが、5株に対するMICは100 $\mu\text{g/ml}$ にとどまっていた。

3. FOM-Na 静脈内点滴注射後の血清中濃度

FOM-Na 1g を5%ブドウ糖液500mlに溶解し、1時間30分間に終了できる速度をもって、静脈内に点滴注射した。対象は肝および腎機能の正常な陳旧性肺結核患者および軽症呼吸器感染症例である。

採血は点滴終了時、1、2および4時間後に行ない、FOM-Na 濃度の生物学的測定は、あらかじめホスホマイシン体液濃度測定小委員会で検討のうえ、示された方

法に準じた。

すなわちDifco's nutrient agar を用いるディスク平板法により、指示菌は小委員会から配布された *Proteus* sp. (MB 838) 株を、また基準曲線は0.05 M Tris buffer (pH 7.0) による溶液を使用した。

成績はTable 2にみるとおりで、2例には4回採血、2例には終了1時間後だけ採血したが、点滴終了直後では40~60 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後は20~28 $\mu\text{g/ml}$ のFOM-Na が得られ、以後2および4時間後に漸減している。

4. FOM-Na の静脈内点滴注射後の血清抗菌力

前項の血中濃度測定に用いた血清のうち、点滴終了1時間後および4時間後の試料について、大腸菌または緑膿菌に対する発育阻止力、および殺菌力を測定した。

方法は血清をpH 7.2の普通ブイオンで4倍以下倍々に希釈し、これに指示菌のブイオン20時間培養100倍希

Table 2 Serum levels of fosfomycin -Na after drip infusion for 1.5 hours dissolved in 500 ml of 5% glucose solution

Bioassay method : disc plate method

Medium : Difco's nutrient agar

Test organism : *Proteus* (MB 838)

Standard solution: 0.05 M Tris buffer (pH 7.0)

Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				
	0'	1hr.	2hrs.	4hrs.	
1 43 Y F 58 kg	1.0 g	60	28	18	9
2 29 Y M 67 kg	1.0 g	40	22	16	8
3 69 Y M 38 kg	1.0 g		20		
4 50 Y M 45 kg	1.0 g		25.5		

Table 1 Antibacterial activity *in vitro* of FOM-Na

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of FOM-Na							
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	1		9	4	5	2		
<i>E. coli</i>	7			6		1			
<i>Proteus vulgaris</i>	2			2					
<i>Proteus mirabilis</i>	2			1			1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20					11	4		5

积液を 0.1 ml/ml の割合で接種して体温に 1 昼夜おいた後、肉眼にて菌増殖の有無を観察して、発育阻止作用を判定した。

また 4 倍希釈血清については、菌接種後 4, 8 および 24 時間において定量培養を行ない、その菌数の推移から殺菌作用を判断した。このさい血清に代えてブイヨンに同量の菌を接種したものを、対照として用いた。

Table 3 は大腸菌に対する血清抗菌力を示したものであるが、点滴終了 1 時間後の血清では 3 例とも 4 倍希釈まで完全に発育阻止が認められ、また 8 倍～16 倍まで相当に発育の抑制がみられている。しかし 4 時間後採血の血清では、2 例中 1 例に 4 倍および 8 倍で、発育抑制を認めたにすぎない。

このうち 2 例の 1 時間後血清の大腸菌殺菌効果は、Fig. 1 に示したとおりで、培養 4 時間では接種菌数は約

1/10 に減少していたが、8 時間以降は再び菌数の増加が認められた。

Table 4 および Fig. 2 には、緑膿菌を指示菌として行なった 1 例の成績を示したが、発育阻止作用ならびに殺菌作用ともに、ほとんど認められていない。

5. 臨床的観察

私どもが FOM-Na の静脈内点滴注射によって治療した症例は、Table 5 および 6 に示した 4 例の呼吸器感染症である。うち 2 例は陳旧性肺結核に緑膿菌が混合感染をきたしたものであり、他は肺線維症に緑膿菌感染を伴ったもの、および気管支喘息に黄色ブドウ球菌感染をきたした各 1 例である。

Fig. 1 Bactericidal activity of serum after administration of fosfomycin-Na by drip infusion

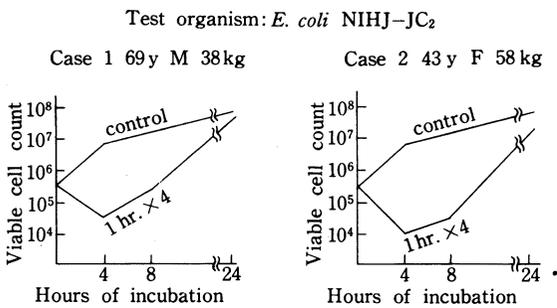


Fig. 2 Bactericidal effect of serum after administration of fosfomycin-Na by drip infusion

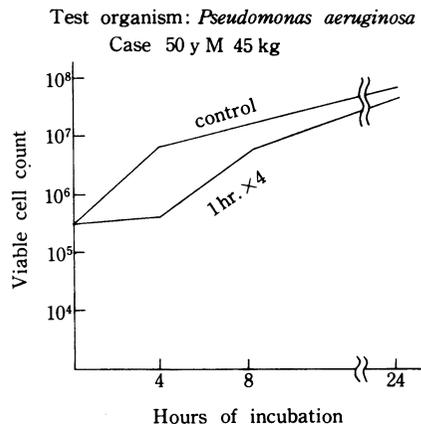


Table 3 Bacteriostatic activity of serum after drip infusion of fosfomycin-Na 1.0g for 1.5 hours dissolved in 500 ml of 5% glucose solution

Test organism: *E. coli* NIHJ-JC₂, MIC of fosfomycin-Na: 3.13 μg/ml

Case	Hours after administration	Concn. in serum	Serial dilution rate of serum						
			C	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128
1 69y M 38kg	1 hr.	20	≡	—	+	+	++	++	≡
2 43y F 58kg	1 hr.	28	≡	—	+	++	≡	≡	≡
	4 hrs.	9	≡	+	+	≡	≡	≡	≡
3 29y M 67kg	1 hr.	22	≡	—	+	++	++	≡	≡
	4 hrs.	8	≡	++	++	≡	≡	≡	≡

Table 4 Bacteriostatic activity of serum after drip infusion of fosfomycin-Na 1.0g for 1.5 hours dissolved in 500 ml of 5% glucose solution

Test organism: *Ps. aeruginosa*, MIC of fosfomycin-Na: 12.5 μg/ml

Case	Hours after administration	Concn. in serum	Serial dilution rate of serum						
			C	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128
50y M 45kg	1 hr.	25.5	≡	++	++	++	++	++	≡

Table 5 Cases treated with fosfomycin-Na: Clinical observations

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Dosage	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical results		Side effects
								Symptoms	Effective- ness	
1	m.	48	65	Infection combined with asthma bronchiale	1g/d	3	3	Subfever reduced	Effective	None
2	m.	36	58	Mixed infection of pulmonary tuberculosis	1g/d	14	14	Cough and sputum decreased	Effective	None
3	m.	69	38	Infection combined with pulmonary fibrosis	1g/d	14	14	Unchanged	Ineffective	None
4	m.	50	45	Mixed infection of pulmonary tuberculosis	1g/d	10	10	Cough and sputum decreased	Effective	None

Table 6 Cases treated with fosfomycin-Na: Bacteriological findings

Case	Isolated organism	Specimen	Number of bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)
			Before dose	After dose	Before dose
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sputum	++	—	1.56
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sputum	++	++	12.5
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sputum	++	++	12.5
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sputum	++	++	12.5

Table 7 Cases treated with fosfomycin-Na: Laboratory examinations

Case		R. B. C ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	GOT*	GPT*	ALK P-ase**	Protein in urine	BUN
1	Before	441	15.7	18	26	11.0	—	13.5
	After	443	16.2	25	21	5.0	—	12.4
2	Before	413	15.2	21	9	9.1	—	8.6
	After	407	14.7	26	19	8.2	—	9.5
3	Before	462	16.0	22	11	6.0	—	9.7
	After	481	17.2	37	23	6.7	—	14.4
4	Before	395	13.3	19	16	7.5	—	11.9
	After	395	13.3	24	25	7.5	—	12.2

*..... KARMEN unit, **..... KING-ARMSTRONG unit

用量は1日1回1gを500mlの5%ブドウ糖液に溶解して、1時間30分を要して点滴注射することとし、Table 5にみるとおり3日~14日間連続投与している。

主要症状の改善は3例にみられたが、緑膿菌感染を起こした肺線維症の例では、全く不変であった。

喀痰中の細菌はTable 6にみるとおり、黄色ブドウ球

菌の例では消失したが、緑膿菌は不変であり、これらのFOM-Na感受性は、いずれもMIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

なお全例に自覚的副作用を認めず、またTable 7に示したとおり、赤血球数、血色素量、血清トランスアミナーゼ値(GOT, GPT)、アルカリフォスファターゼ値 血

中尿素窒素量のいずれも全例においてFOM-Na投与後に異常値をきたした例はなく、また尿中蛋白も陰性にとどまっていた。

6. 総括ならびに考察

FOMはその化学構造が既存の抗生物質と全く異なっている点で、大いに興味が持たれるが、その抗菌力は必ずしも強力とはいいがたく、かつそのCa塩の内服によっては、十分な抗菌作用を発揮できる程度の、血清中濃度が得られなかったことは、私ども¹⁾が前報にも記載したとおりである。

これに対して、FOM-Naは静脈内投与が可能であるので、高い血清中濃度が得られるため、Ca塩内服では認められなかった臨床効果が期待されたのである。

当然のことながら、FOM-Naの試験管内抗菌力は、Ca塩と同程度であったので、私どもはNa塩の静脈内注射後の血清中濃度、および血清の抗菌作用の検討に研究の重点をおいた。なお静脈内投与に当たっては、この薬剤が全く新しい化学構造を持つ抗生物質であることから、不測の副作用発現をおそれ、短時間に注射する方法を避け、点滴静注法を用いた。

私どもが行なったFOM-Na 1gを5%ブドウ糖液500 mlに溶解して、1時間30分間に点滴静注した実験では、終了時に40~60 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が得られており、1時間後にもなお20 $\mu\text{g/ml}$ 以上を維持していた。

さらに私どもは点滴終了1時間後の血清について、大腸菌および緑膿菌に対する抗菌力を測定した。すなわち血清のブイオン希釈液に指示菌株を接種し、発育阻止効果ならびに殺菌効果を観察したのであるが、大腸菌に対してはある程度の制菌ならびに殺菌効果を認め得た。しかし緑膿菌に対しては、ほとんど抗菌作用を証明し得なかった。

私どもが現在までに経験し得たFOM-Na投与症例は4例にすぎず、これらはいずれも既存の呼吸器疾患に合併した感染であって、しかも起炎菌と考えられる喀痰中細菌は、3例までが緑膿菌であったため、治療効果の判断には必ずしも適切な対象とはいい得ないと考える。しかしこれらのうちの3例、すなわち緑膿菌感染の2例と黄色ブドウ球菌感染の1例に、症状の改善が得られ、また黄色ブドウ球菌の例ではその消失が証明された。

私どもはこのような成績をもって、ただちにFOM-Naの臨床効果をうんぬんすることは避けたいと考えている。それは私どもが用いた投与量および投与方法が、はたしてFOM-Naの臨床应用到最適なものであったかどうか、なお充分考慮の余地があるからである。

すでに記したとおり、私どもはこの新物質の有する副作用について、慎重な態度で臨んだため、その用量も1日

1gにとどめ、また注射方法も希釈液の点滴静注を採用した。その結果、全例に副作用を認めず、また肝・腎および血液像にも異常所見をみなかったが、これが治療効果を得るのに適当なものであったかどうかは、今後の検討にまたねばならぬと考える。

前述の血清中濃度および血清抗菌力に関する成績からみて、私どもは、点滴法によっても、十分な抗菌作用が生体内で期待できると思うが、感受性の低い菌種、たとえば緑膿菌などに対しては、より高い濃度を期待する意味で、いわゆるワンショット法も考慮の余地があるといえよう。

この方法およびより多量の投与の可能性は、副作用出現についての精細な観察を繰返したうえで慎重に決定される必要があろう。

要するに、FOM-Naの静脈内投与は、FOM-Ca内服よりは明らかにすぐれた臨床効果が期待されるが、これが化学療法臨床に占める位置ならびに、適切な用量・用法の決定は、今後の研究にまつべきと考える。

7. 摘 要

FOM-Naについて、実験的ならびに臨床的検討を行ない、次の成績を得た。

1) FOM-Naの試験管内抗菌力は、FOM-Caとほぼ同様で、黄色ブドウ球菌では3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌および変形菌では3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌では12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止される菌株が多かった。

2) FOM-Na 1gを5%ブドウ糖液500 mlに溶解し、1.5時間を要して点滴注射を行なったばあい、終了直後の血清では、FOM-Naは40~60 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後には20~28 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後には16~18 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後には8~9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に証明された。

3) 点滴終了1時間後の血清は、大腸菌に対して発育阻止および殺菌作用をある程度有していたが、緑膿菌に対しては、ほとんど認められなかった。

4) 既存の呼吸器疾患に合併した緑膿菌感染3例および黄色ブドウ球菌感染1例に対して、FOM-Naの点滴静注1日1gによって治療を行なった結果、3例に症状の改善を認め、また喀痰中のブドウ球菌の消失をみたが、緑膿菌は不変にとどまった。

全例に副作用は認めなかった。

本研究に用いたFOM-Naは明治製菓の提供によった。記して謝意を表する。

本論文の概要は、第22回日本化学療法学会西日本支部総会(昭和49年12月7日、徳島)で発表した。

引用文献

- 1) 西沢夏生, 河盛勇造: Fosfomycinに関する実験的ならびに臨床的研究, 第1報. *Chemotherapy* 23:

1748~1750, 1975

- 2) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会。 *Chemotherapy* 16: 98, 1968
- 3) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of fosfomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969:

316~321, 1970

- 4) KWAN, K. C.; D. A. WADKE & E. L. FOLTZ: Pharmacokinetics of fosfomycin in man. I: Intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 60 (5): 678~685, 1971

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN II. FOSFOMYCIN-NA

NATSUO NISHIZAWA and YUZO KAWAMORI
Semboku National Hospital

Experimental and clinical investigations were performed on Na-salt of fosfomycin (FOM-Na), and the results were obtained as follows:

- 1) The *in vitro* growth inhibiting activities of FOM-Na against *Staphylococcus* and some gram-negative bacilli were in the same range as FOM-Ca which have been studied by the authors.

- 2) The serum levels of FOM-Na administered by an intravenous drip infusion of 1 g in 500 ml of 5% glucose solution were determined biologically in 4 patients.

The FOM-Na level in sera obtained at the termination of drip infusion were 40 to 60 $\mu\text{g/ml}$, 1 hour later 20 to 28 $\mu\text{g/ml}$, 2 hours later 16 to 18 $\mu\text{g/ml}$ and 4 hours later 8 to 9 $\mu\text{g/ml}$.

- 3) The sera obtained 1 hour after termination of drip infusion were examined the antimicrobial activities.

Bacteriostatic and bactericidal activities against *E. coli* were observed at the dilution 1 in 4, while no activities against *Pseudomonas aeruginosa* was detected.

- 4) Respiratory infections combined with chronic lung diseases were treated by drip infusion of FOM-Na at daily doses of 1 g for 3 to 14 days. Symptomatic responses were observed in 3 cases out of 4 cases and *Staphylococcus* in sputa disappeared in 1 case, while *Pseudomonas* in sputa did not change. No side effects nor abnormal laboratory findings were detected.