

静注用 Fosfomycin の外科的領域における基礎的、臨床的検討

加藤 繁次・宮崎 道夫・田中 豊治
酒井 忠昭・池田 武彦

東京歯科大学外科 (加藤繁次教授)

きわめて特異な化学構造式を有する新抗生物質である Fosfomycin (以下 FOM と略す) について若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会を得たので報告する。

挿入後、術後通過障碍のないことを確かめ、術後3週間目に FOM 1g を生食 20 ml に溶解し、ゆっくりと静注した。注射後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間までの血中濃度および胆汁内濃度 (30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値だけ) を測定した。測定法は、ホスホマイシン体液濃度測定小委員会の測定法に準じて

I 血中濃度および胆汁内濃度

総胆管結石にて入院した患者 2 名に術中 T-チューブ

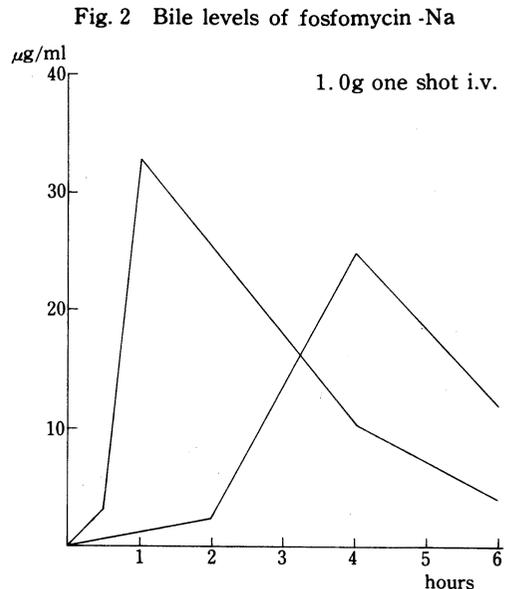
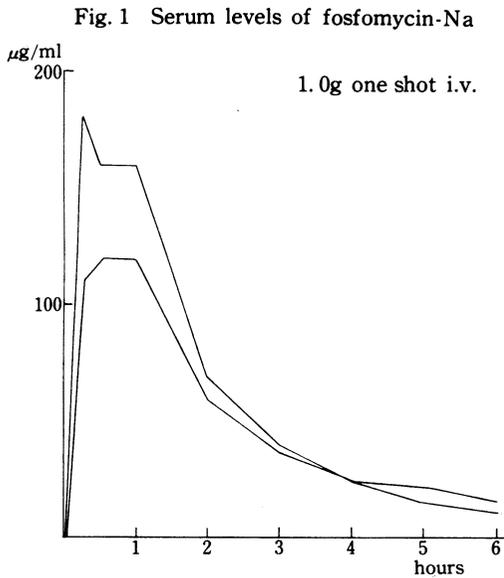


Table 1 Sensitivity distribution of *Staph. aur.* (*Staph. epider.*) to FOM in surgical fields (26 strains)

○ *Staph. aur.* ATCC65389

MIC (µg/ml)	PCG	ABPC	CBPC	CER	CEX	KM	AKM	GM	CP	TC	EM	FOM
>100	9	9				11	11			3	10	
100	2								5	6	2	
50	5	5	8						4		(1)	
25	1 (2)											1
12.5	1		2		2°				2	2		4°(1)
6.25		4	7		20 (1)	2			13°(2)	1	(1)	12
3.12		(1)	2 (2)		1 (1)	4	2			2		4 (1)
1.56	3	1 (1)	4	1	1	6 (2)	4 (2)	1		8°(2)		1
0.78		2	1°				5	5		2		2
0.32	1			11		1°	1	13 (1)			2°	
0.2	2°	3°		3				1			6	
0.1				5 (1)			1°	2			3	
0.05				3 (1)				1 (1)			1	
0.025				1°				1°				

行なったが接種菌液に関しては、普通ブイヨンに1夜培養したもの2.5%に培地に加えた(1%では阻止円が不明瞭のため)。血中濃度は、投与15~30分後に180 µg/ml, 120 µg/mlと、それぞれピークを示し、以後時間とともに漸減して6時間後には15.5 µg/ml, 12 µg/ml

の値を示した。いっぽう、胆汁内濃度では、留置したチューブから流出する胆汁を経時的に採集し、その濃度を測定した。症例1では、投与1時間後に33 µg/mlとピークを示し、2時間後に25 µg/ml、以後漸減して6時間後には4.0 µg/mlの値を示した。また症例2では、2時間後2.5 µg/

Table 2 Sensitivity distribution of *E. coli* to FOM in surgical fields (30 strains)

○ *E. coli* NIHJ

MIC (µg/ml)	PCG	ABPC	CBPC	CER	CEX	KM	AKM	GM	CP	TC	EM	FOM
>100	6	3	4	1	1	3	3		10	15	5	
100	14 [○]				1	1					11	
50	9			1	2		1				11 [○]	
25		1	4	1	3		1				2	1
12.5		8 [○]	6 [○]		17 [○]	11			2 [○]			10
6.25	1	15	13	13 [○]	6	10	15		17	3		10
3.12		3	2	11		4 [○]	6 [○]	15	1	11 [○]		3 [○]
1.56			1	2		1	4	7		1		1
0.78								6 [○]				1
0.32								2			1	1
0.2												
0.1				1								
0.05												
0.025												3

Table 3 Clinical results

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Disease	Causative organisms	Sensitivity			
						ABPC	CBPC	GM	AKM
1	27	♂	70	Felon (right third finger)	unknown				
2	52	♂	59	Gangrenous appendicitis	<i>E. coli</i>	++		##	##
3	48	♂	54	Gangrenous appendicitis	<i>E. coli</i>	++	##	##	##
4	57	♀	57	Felon (right third finger)	unknown				
5	28	♀	51	Bilateral acute suppurative mastitis	<i>Staph. aur.</i>	<0.0025	0.2	0.2	0.39
6	21	♂	57	Felon (left fifth toe) Acute lymphadenitis (left inguinal)	<i>Staph. aur.</i>	##	##	##	##
7	59	♀	48	Infected atheroma (right face)	<i>Micrococcus</i>	0.78	1.56	0.2	25
8	32	♀	52	Acute mastitis (right)	<i>E. coli</i>	##	++	##	##
9	63	♀	70	Diabetic phlegmon (right thigh)	<i>E. coli</i>	##	—	##	++
10	33	♀	50	Perianal abscess	<i>E. coli</i>	—		##	##
11	41	♀	48	Infected atheroma (left anterior chest)	<i>Staph. epid.</i>	3.12	3.12	0.05	1.56
12	25	♀	51	Furuncle (buttock)	<i>Staph. aur.</i>	—	++	##	—
13	35	♀	53	Acute suppurative mastitis (left)	<i>Micrococcus</i>	3.12	3.12	0.78	100
14	56	♂	59	Felon (left first toe)	(—)				
15	60	♂	61	Phlegmon (right forearm)	<i>Staph. aur.</i>	—	++	##	##
16	35	♂	64	Felon (right third finger)	<i>Staph. aur.</i>	0.2	1.56	0.1	0.78
17	50	♂	68	Infected atheroma (neck)	<i>Staph. epid.</i>	1.56	3.12	0.39	1.56
18	37	♀	48	Felon (left fifth finger)	<i>Staph. aur.</i>	1.56	3.12	0.39	1.56
19	19	♀	49	Furuncle (face)	<i>Staph. epid.</i>	##	##	##	##
20	20	♂	56	Wound infection	unknown				
21	40	♂	57	Infected atheroma (face)	<i>Micrococcus</i>	##		##	##

ml, 4時間後 25 μ g/ml と最高値を示し, 6時間後には 12 μ g/ml となった。胆汁内移行性に関しては, 半合成ペニシリンにおよばないとしても, セファロスポリン系抗生剤と同等か, やや良好な成績を示すものと思われる (Fig. 1, 2)。

II 感受性分布

本院外科外来および入院患者の外科的感染症から分離した *Staph. aur.* 24 株, *Staph. epider.* 2 株, *E. coli* 30 株に対する FOM を含む各種抗生剤の感受性を寒天平板希釈法にて測定した。測定はホスホマイシン MIC 測定小委員会の測定法に準じて行なった。本剤の *Staph. aur.*, *Staph. epider.* に対する MIC は 25~0.78 μ g/ml の間に分布し, 6.25 μ g/ml にピークを示した。 ≥ 100 μ g/ml の耐性株はなく, CBPC および CEX とほぼ同等の MIC であった。いっぽう, *E. coli* 30 株に対する MIC においても, 本剤は 25~0.025 μ g/ml の間に広く分布し, 前者と同様 ≥ 100 μ g/ml の耐性株はなく, ABPC, CBPC, KM とほぼ同等の MIC を示した。今回の実験でも *Staph. aur.* *E. coli* に対する MIC では, GM が最も高い感受性を示した。しかし本剤の MIC も CER よりやや不良で

あるが, 半合成ペニシリン (ABPC, CBPC) とほぼ同様な成績を示している (Table 1, 2)。

III 臨床成績

各種の外科疾患中, 主として表在性軟部組織感染症 19 例, 壊疽性虫垂炎 (腹膜炎を合併したもの) 2 例に本剤を投与しその臨床効果を検討した。効果判定は FOM 投与中発赤, 腫脹, 疼痛, 硬結, 排膿, 起因菌などの変化が本剤投与後 3 日以内に消退したものを著効, 5 日以内に消退したものを有効, 以上の所見のうちいずれか 1 つ以上が 7 日以内に消退したものをやや有効, 7 日間投与のちにも一切消退しなかったものを無効と判定した。

投与量は 1 日 1 回, 1 回 1 g, 壊疽性虫垂炎では 1 日 2 回, 1 回 1 g を生食 20 ml に溶解し 2~3 分かけて one shot 静注した。年齢は 19~63 歳, 男 10 例, 女 11 例であり, 疾患別では, 療瘡 6 例, 感染性粉瘤 4 例, 化膿性乳腺炎 3 例, 壊疽性虫垂炎 2 例, 癰 2 例, その他 4 例であった。起因菌は不明 4 例を除いて *Staph. aur.* が 6 株, *Staph. epider.* 3 株, *E. coli* 5 株, *Micrococcus* 3 株であった。*Staph. aur.* 6 株に対する MIC は, 1.56~12.5 μ g/ml の間に分布し, 6.25 μ g/ml が 4 株でピークを示した。

EM	TC	CP	CER	FOM	Single dose (g)	No. daily	Dose days	Total dose (g)	Effectiveness	Side-effect	Treatment
—	##	##	##	3.12	1	1	3	3	Markedly effective	—	—
—	##	—	##		1	2	7	14	Moderately effective	—	Operation
					1	2	5	10	Effective	—	Operation
					1	1	3	3	Markedly effective	—	—
50	1.56	25	<0.025	1.56	1	1	3	3	Markedly effective	—	—
##	##	##	##	6.25	1	2	5	10	Effective	—	—
50	100	50	0.05	1.56	1	1	7	7	Moderately effective	—	—
—	##	##	##		1	1	7	7	Ineffective	—	Incision
—	—	—	##		1	2	3	6	Ineffective	—	—
##	##	—		3.12	1	1	5	5	Effective	—	Incision
1.56	6.25	0.05	50	3.12	1	1	8	8	Ineffective	—	—
+	##	##	—	12.5	1	1	5	5	Effective	—	—
100<	50	6.25	100<	1.56	1	1	6	6	Effective	—	—
					1	1	8	8	Ineffective	—	Incision
##	##	##	##	6.25	1	1	7	7	Moderately effective	—	—
0.78	6.25	0.05	0.05	6.25	1	1	3	3	Markedly effective	—	—
1.56	6.25	0.1	6.25	12.5	1	1	3	3	Markedly effective	—	Incision
1.56	6.25	0.1	0.1	6.25	1	1	7	7	Moderately effective	—	Incision
##	##	##	##		1	1	3	3	Markedly effective	—	—
					1	1	1	1	Unknown	+	—
##	##	##	##		1	1	2	2	Unknown	+	Incision

この内 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示した 2 例だけが著効を示した。また *E. coli* 5 株検出例では、著効例なく、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績を示した。これらの結果から中等～重症度の外科的感染症に対しては、1 回投与量および 1 日投与回数を増やすことが必要であると考えられる。総合判定では 19 例中著効を示したものの 6 例 (31.6%)、有効 5 例 (26.3%)、やや有効 4 例、無効 4 例、不明 2 例であった (Table 3)。

IV 副作用

副作用は、計 2 例で 1 例に静脈注射中、嘔気、嘔吐を認めただちに投与を中止した。その他、静脈注射側上肢の脱力感、倦怠感を訴えたものがあつたが、いずれのばあいも投与中止にて副作用は速やかに消失した。2 例以外の症例ではとくに自覚的副作用は認められなかった。

総 括

主として、FOM の血中内濃度、胆汁内濃度、感受性分布および臨床効果について報告した。本剤の *Staph. aur.* および *E. coli* に対する MIC はそれぞれ 25~0.78 $\mu\text{g/ml}$, 25~0.025 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、いずれも CBPC と類似の感受性を示した。しかし本剤では、今回 ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株は検出されず、一般的に現段階では本剤

に対する耐性株の出現が比較的少ないことが推測される。次に血中内濃度では 15 分~1 時間でピークを示し、120 $\mu\text{g/ml}$ の値であった。次に胆汁内濃度は 2 時間および 4 時間値が最高で、それぞれ 33 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床成績は表在性軟部組織感染症 19 例、壊疽性虫垂炎 2 例に投与し、11 例に有効で有効率 57.9% であった。

以上、本剤は *Staph. aur.*, *E. coli* に対する感受性も比較的良好で、耐性株も少なく、表在性軟部組織感染症を中心とした中等度の外科的感染症に対して使用しうるものとする。

文 献

1. 「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」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)。Chemotherapy 23 : 3226~3231, 1975
2. FOLTZ, E. L. & H. WÄLLICK : Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. - 1969 : 316~321, 1970
3. KWAN, K. C.; D. A. WADKE & E. L. FOLTZ : Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. J. Pharm. Sci. 60(5): 678~685, 1971

CLINICAL INVESTIGATION OF INTRAVENOUS FOSFOMYCIN IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, MICHIO MIYAZAKI, TOYOHARU TANAKA,
TADA AKI SAKAI and TAKEHIKO IKEDA
Department of Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. SHIGETSUGU KATO)

The MIC of FOM was measured upon *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* and results were 25~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aur.* and 25~0.025 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, and this showed similar sensitivity with CBPC.

However, this time resistant strain of ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ was not isolated, and it is postulated that at the present time the emergence of the resistant strains to FOM was comparatively rare.

Next the blood concentration reached the peak of 180 $\mu\text{g/ml}$ and 120 $\mu\text{g/ml}$ after 15~30 minutes each. The bile concentration reached the peak of 33 $\mu\text{g/ml}$ and 25 $\mu\text{g/ml}$ in 2 hours and 4 hours each.

FOM was administered to 19 cases of superficial soft tissue infection and 2 cases of gangrenous appendicitis, and the effective result was obtained in 11 cases of them, 57.9%.

As above, the sensitivity of FOM to *Staph. aur.* and *E. coli* is fairly good and there are very few resistant strains, and it will tolerate the clinical use to those moderate surgical infections as superficial soft tissue infections.