

外科における静注用 Fosfomycin の吸収, 排泄, 代謝と臨床応用

石山 俊次・中山 一誠・岩本 英男・岩井 重富
鷹取 陸美・川辺 隆道・坂田 育弘・水足 裕子

日本大学医学部第三外科

Fosfomycin (FOM) は, アメリカ Merck 社, およびスペイン CEPA 社の共同開発による新しい抗生物質で, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Streptomyces wedmorensis* などの放線菌により生産される。現在ではその構造が極めて簡単のために合成法によって製造されている (Fig.1)。注射剤としてはナトリウム塩が水に対する溶解性が良好のため用いられている。

Fosfomycin は pH 2.0 以下では経時的に力価が低下する。すなわち Fosfomycin は, その構造中に epoxy 基を有し, pH 2.0 以下では epoxide が開裂し glycol となり抗菌力が失われる。FOM-Na は粉末の状態では密封容器中において, 力価, 外観とも極めて安定である。また pH 7.0~9.0 における水溶液中では Fosfomycin は 24 時間保存でも安定である。

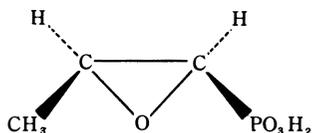
抗菌力については *in vitro* では抗菌力は強くないが, *in vivo* では優れた protection test の成績もあり, *in vitro* と *in vivo* との相異を解明する上に興味ある抗生物質である。

本剤について我々は, 臨床応用に必要な若干の基礎的検討を行ない, 2, 3 の知見を得た。

Fig. 1

Chemical name: 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid

Structural formula:



Molecular formula: $C_3H_5Na_2O_4P$

Molecular weight: 182.0

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する Fosfomycin (FOM) の抗菌力を検討した。方法は FOM 小委員会案にしたがい普通ブイヨン (栄研) 2.0 ml に 1 白金耳の菌を接種し, 37°C 24 時間培養した菌液 (10^8 /ml) をさらに生理的食塩水で 1,000 倍に希釈したものを用い, 寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により nutrient agar (Difco 製) pH 6.8 を使用し, typing apparatus により, 37°C 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (minimum

inhibitory concentration, MIC) を求めた。その結果 *Staph. aur.* では 6.25~100 μ g/ml, グラム陰性桿菌群では *E. coli* 3.13~100 μ g/ml, *K. pneumoniae* 25 μ g/ml, *Proteus group* は 12.5~50 μ g/ml, *Pseudomonas* は 12.5~>100 μ g/ml とグラム陽性, 陰性菌に対して抗菌スペクトルを示した (Table 1)。

II. 菌量の抗菌力におよぼす影響

In vitro における抗菌力におよぼす菌量の影響について抗菌スペクトルと同様の方法で検討した。病巣由来 *Staph. aur.* 5 株, *E. coli* 5 株, *Pseudomonas* 5 株, *Klebsiell-*

Table 1 Antibacterial spectrum of FOM
26 standard strains, medium: Difco NA,
pre-incubation: Eiken NB.

	$\times 1000$ diluted μ g/ml
<i>Staph. aur.</i> Terajima	6.25
<i>Staph. aur.</i> Smith	50
<i>Staph. aur.</i> Newman	50
<i>Staph. aur.</i> ATCC 6538	100
<i>Staph. aur.</i> JC-1	100
<i>Streptococcus</i> Cook	100
<i>Streptococcus faecalis</i>	100
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.05
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	25
<i>B. pumilus</i> IFO 3813	100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56
<i>B. cer. mycoides</i> ATCC 9654	0.78
<i>B. cer. mycoides</i> ATCC 11778	0.78
<i>E. coli</i> K 12	25
<i>E. coli</i> B	50
<i>E. coli</i> BMW	50
<i>E. coli</i> C 14	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ	100
<i>E. coli</i> JC-2	12.5
<i>Shigella sonnei</i> I	50
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	25
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	50
<i>P. morgani</i> No. 1001	12.5
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5
<i>Ps. Tuchi</i> ji	>100

la 5 株, *Proteus* 5 株, さらに標準菌株として *Proteus* sp. (MB 838) を加え計 26 株について, 原液, 100 倍稀釈, 1,000 倍稀釈液を用い MIC を測定した。その結果原液では大多数の株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。稀釈するごとに MIC は低くなり, とくに, *Staph. aur.* および *Pseudomonas* では著明であった (Table 2)。また化療標準法を用いて外科病巣由来緑膿菌 49 株について FOM を含む 15 剤について検討した。その結果 FOM は 25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ に 3 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株, >100 $\mu\text{g/ml}$ に 40 株分布し化療法による MIC の測定では耐性側に分布が多く見られた (Table 3)。

III. FOM-Na の吸収排泄

1) 標準曲線

FOM の standard curve 作成にあたり, *Proteus* sp. (MB 838) 株を検定菌とする薄層カップ法で測定した。

Table 2 MIC of FOM

25 strains isolated from surgical clinic medium NA: Difco

		($\mu\text{g/ml}$)		
		$\times 1$	$\times 100$	$\times 1000$
<i>Staph. aur.</i>	391	>100	50	6.25
	401	100	25	12.5
	402	100	12.5	6.25
	412	>100	12.5	12.5
	426	>100	25	6.25
<i>E. coli</i>	407	>100	>100	>100
	410	>100	25	12.5
	427	50	12.5	12.5
	453	100	50	50
	458	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas</i>	389	>100	>100	50
	390	>100	100	6.25
	411	>100	100	25
	421	>100	100	12.5
	436	>100	100	100
<i>Klebsiella</i>	431	>100	>100	>100
	455	>100	>100	>100
	471	>100	>100	>100
	541	50	6.25	3.13
	422	>100	>100	>100
<i>Proteus</i>	629	>100	100	50
	642	>100	12.5	6.25
	703	25	6.25	6.25
	706	>100	>100	>100
	576	>100	>100	100
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	>100	100	50	

培地は nutrient agar (Difco 製) を用いた。pH 7.0 tris buffer と Moni-trol 血清を用いた standard curve では tris buffer standard に比較して Moni-trol 血清 standard ではほとんど差のない curve を示した (Fig. 2)。

2) 血中および尿中濃度

健康成人 3 名に FOM 1,000 mg を 20% glucose 20 ml に溶解し, 約 5 分間かけて静注し, 投与後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は FOM 小委員会案による, カップ法を用い, 検定菌は *Proteus* sp. (MB 838) 株を用い 10^8 個/ml の菌数を用い培地中の菌数は 1% とした。培地は nutrient agar (Difco 製) を使用した。

血中濃度の standard curve は Moni-trol 血清を用い, 尿中濃度の測定は pH 7.0 tris buffer を用いた。

FOM-Na 1,000 mg 静注後の血中濃度の成績では, 投与後 30 分にピークとなり, 平均 51.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 1 時間で 33.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 18.9 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 10.6 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間でもなお 5.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Table 4, Fig. 3)。

尿中濃度の測定も血中濃度と同様の方法で測定した。Standard curve には pH 7.0 tris buffer を用い, 検体尿の稀釈には pH 7.0 tris buffer を使用した。FOM 1,000 mg 投与後 1/2 時間でピークとなり平均 3,840 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 1 時間で 3,010 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 2,550 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 4 時間で 1,240 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間でもなお 297 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。6 時間までの尿中回収率は 88.1% と腎排

Fig. 2 Standard curve of FOM-Na

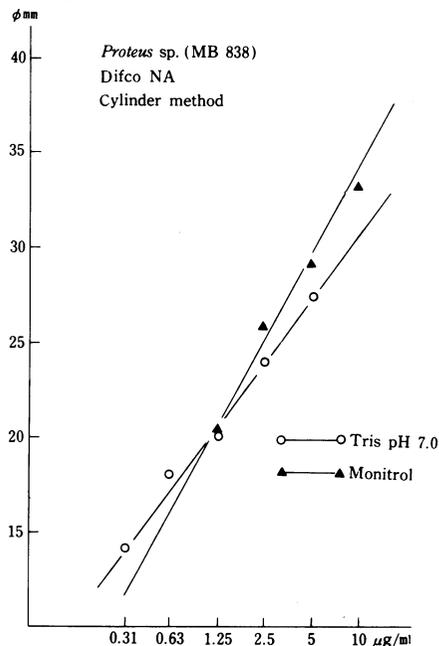


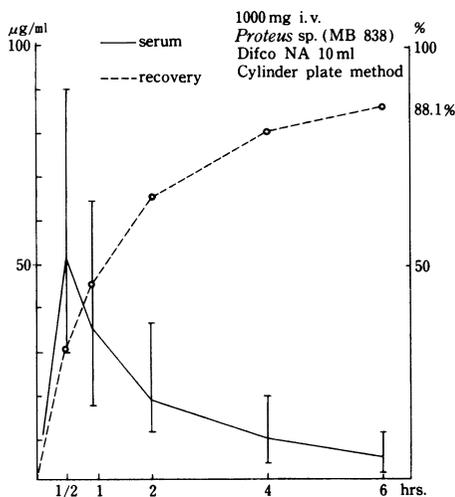
Table 3 Sensitivity distribution of *Pseud. aerug.* to fosfomycin in surgical fields
MIC ($\mu\text{g/ml}$) (49 strains)

	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
FOM									1	3	5	40
TC								1	1	6	24	17
CP									1		3	45
SM						1	1	6	11		3	27
KM									2	11	23	13
KDM					1		1	1	10	12	18	6
VSM											1	48
LVM						2	2	10	25	5	1	4
GM		1	1	10	13	17	5					2
DKB			2	18	22	1	1	1	1		1	2
TBM		2	11	11	18	3	2				1	1
BB-K8				2	1	9	19	11	1	2	1	3
NM						1	6	4	5	15	13	5
CL					15	24	7	1			1	1
NA									1	1	47	

Table 4 Serum concentration of FOM-Na
1,000 mg i.v., *Proteus sp.* (MB 838)
Difco NA 10 ml, Cylinder plate method

	1/2	1	2	4	6	hrs.
H. K. (12.0 mg/kg)	31.0	17.2	10.2	6.8	4.2	$\mu\text{g/ml}$
Z. M. (17.0 mg/kg)	34.0	19.2	10.5	5.3	2.7	"
T. H. (19.6 mg/kg)	90.0	65.0	36.0	19.8	10.0	"
Average (16.2 mg/kg)	51.7	33.8	18.9	10.6	5.6	"

Fig. 3 Serum concentration and urinary excretion of FOM-Na



泄型のパターンを示した (Table 5, 6, Fig. 4)。

IV. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系成熟ラット, 体重 180~200 g, 3 匹 1 群として, FOM 20 mg/kg 静注し, その臓器内移行を検討した。投与後 15 分, 30 分, 1 時間, および 2 時間に断頭瀉血し, 各臓器を剔出, 生理的食塩水で洗滌後, 3~5 倍量の pH 7.0 tris buffer を加えて homogenize し遠沈後, 上清を被検液として, カップ法で組織内の FOM の濃度を測定した。その結果, 腎が最も高く, 次いで, 血清, 肺, 心 (1/2 時間では肺より高濃度を示した), 脾, 筋肉, 肝, 脳の順序で分布した (Table 7, Fig. 5)。

ラット胆汁内移行について, 臓器内濃度と同様の方法で行なった。胆汁採取に関しては, ラットの総胆管に canulation を施行し胆汁の排出を充分確認してから, FOM の投与を行なった。投与後 30 分, 1 時間, 2 時間および 4 時間に胆汁を採取し paper disc 法により測定した。その結果, 1/2 時間にピークを示し 7.4 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間, 2 時間ともに 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間でも 5.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Table 8, Fig. 6)。

V. 生体内代謝

FOM の生体内代謝を検討するため, 薄層クロマトグラフィにより bioautogram を作製した。検体尿は血中および尿中濃度測定の際の健康成人 3 名の FOM-Na のピーク値の尿を原尿のままそれぞれ human urine 1, 2, 3 として使用した。溶媒系はメタノール:水:アンモニア=25:3:4 の系を用いた。支持体は Tokyo kasei spot film を使用した。また検定菌としては *Proteus sp.* (MB 838) 株を使用した。その結果, standard としての FOM

Table 5 Urinary excretion of FOM-Na

1,000 mg i.v., *Proteus* sp. (MB 838), Difco NA 10 ml, Cylinder plate method

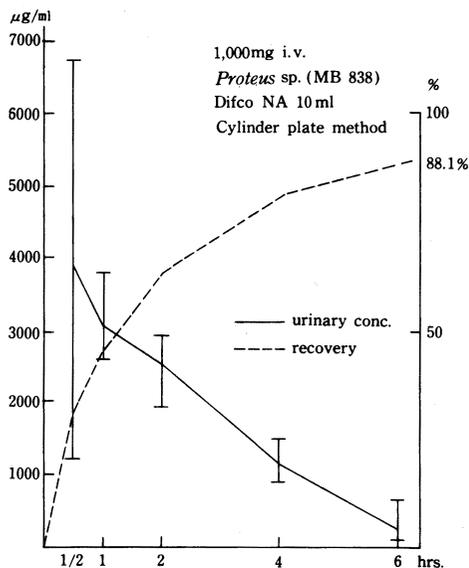
	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
H. K. (12.0 mg/kg)	6700 44 294.8	3720 52 193.4	1920 76 145.9	1320 160 211.2	590 186 109.7	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	955.0 mg (95.5%)
Z. M. (17.0 mg/kg)	3580 112 401.0	2570 32 82.2	2820 92 259.4	1460 128 186.9	140 382 65.5	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	995.0 mg (99.5%)
T. H. (19.6 mg/kg)	1240 192 238.1	2740 47 128.8	2910 60 174.6	940 128 120.3	160 200 32.0	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	693.8 mg (69.4%)
Average (16.2 mg/kg)	3840 311.3	3010 134.8	2550 193.3	1240 172.8	297 69.1	$\mu\text{g/ml}$ mg	881.3 mg (88.1%)

Table 6 Serum concentration and urinary excretion of FOM-Na

1,000 mg i.v., *Proteus* sp. (MB 838), Difco NA 10 ml, Cylinder plate method

		1/2	1	2	4	6	hrs.
H. K. (12.0 mg/kg)	serum recovery	31.0 29.4	17.2 48.8	10.2 63.4	6.8 84.5	4.2 95.5	$\mu\text{g/ml}$ %
Z. M. (17.0 mg/kg)	serum recovery	34.0 40.1	19.2 48.3	10.5 74.3	5.3 93.0	2.7 99.5	$\mu\text{g/ml}$ %
T. H. (19.6 mg/kg)	serum recovery	90.0 23.8	65.0 36.7	36.0 54.2	19.8 66.2	10.0 69.4	$\mu\text{g/ml}$ %
Average (16.2 mg/kg)	serum recovery	51.7 31.1	33.8 44.6	18.9 63.9	10.6 81.2	5.6 88.1	$\mu\text{g/ml}$ %

Fig. 4 Urinary excretion of FOM-Na



-Na のRf 値と, human urine 1, 2, 3 とは同一の Rf 値を示し生体内では FOM-Na は代謝されずに排泄されることを証明し得た (Fig. 7).

VI. 臨床成績

外科感染症 3 例に FOM-Na を使用した。いずれも入院症例で, 虫垂穿孔性腹膜炎 1 例, 左下腿骨髄炎 1 例, 乳癌手術後の創感染 1 例の 3 例である。患者年齢は 34 ~ 62 歳までである。1 回使用量はいずれの症例も 1,000 mg を 20% ブドウ糖液に溶解し, 約 3 分かけて静注した。使用日数は 5 ~ 7 日, 総量は 10 ~ 14 g までであった。治療効果の判定には教室の効果判定基準にしたがった。起炎菌の種類は *E. coli* 1 例, および *Pseudomonas* によるもの 2 例であった。無効例は, *E. coli* を検出した虫垂穿孔性腹膜炎の症例であった。副作用については, 3 例ともに特記すべき障害は認められなかった (Table 9)。

以下各症例について述べる。

症例 1 34 歳 女性 汎腹膜炎

Fig. 5 Tissue concentration of FOM-Na

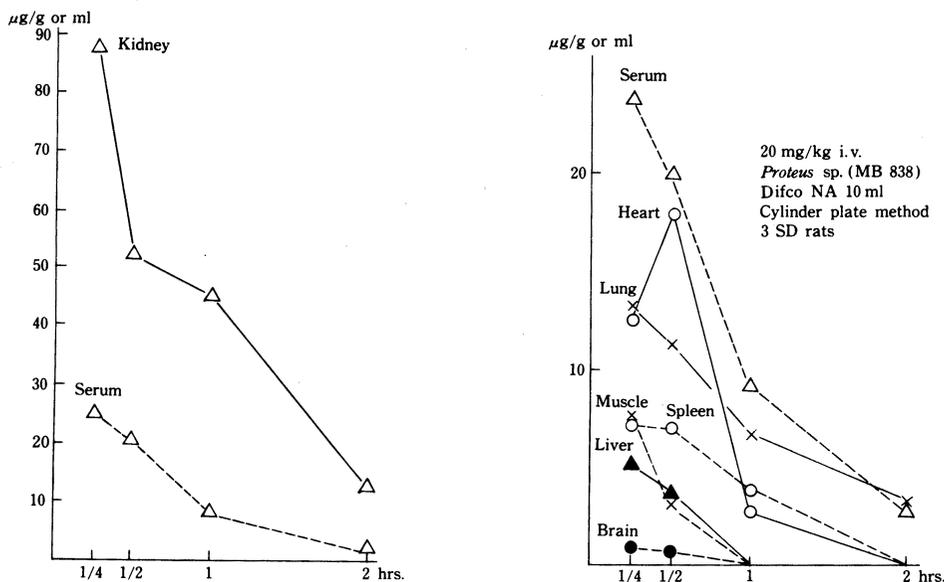


Table 7 Tissue concentration of FOM-Na

20 mg/kg i.v., *Proteus* sp. (MB 838)
 Difco NA 10 ml, Cylinder plate method
 3 SD rats

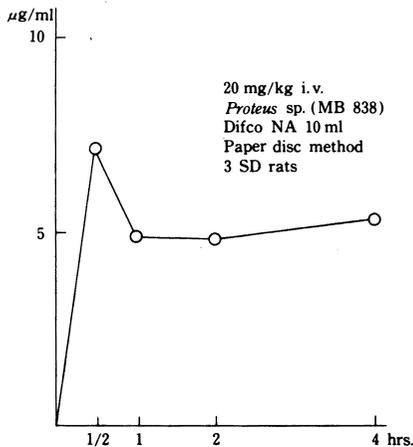
	1/4	1/2	1	2	hrs.
Brain	0.9	0.7	—	—	$\mu\text{g/g}$
Heart	12.3	18.0	2.5	—	"
Liver	5.0	3.5	trc.	—	"
Kidney	87.0	51.9	45.9	12.0	"
Lung	12.9	11.1	6.3	2.7	"
Spleen	6.9	6.9	3.8	trc.	"
Muscle	7.2	3.3	trc.	—	"
Serum	24.0	20.0	9.0	2.4	$\mu\text{g/ml}$

Table 8 Biliary excretion of FOM-Na

20 mg/kg i.v., *Proteus* sp. (MB 838)
 Difco NA 10 ml, Paper disc method
 3 SD rats

	1/2	1	2	4	hrs.
A	0.6	3.0	5.5	4.0	$\mu\text{g/ml}$
	0.3	0.2	0.5	1.1	ml
	1.6	6.0	2.6	4.3	μg
B	4.3	3.5	2.4	0.3	$\mu\text{g/ml}$
	0.4	0.4	0.5	1.5	ml
	1.6	1.3	1.2	3.9	μg
C	17.6	8.2	6.9	11.7	$\mu\text{g/ml}$
	0.6	0.2	0.5	1.1	ml
	11.1	1.4	3.6	12.9	μg
Average	7.4	4.9	4.9	5.3	$\mu\text{g/ml}$

Fig. 6 Biliary excretion of FOM-Na



昭和49年2月9日、右下腹部痛著しく、同時に下痢が朝から7回あり来院、発熱37.5°C、腹膜炎刺激症状を強く認めperitonitisの徴候を示した。また直腸内指診により、ダグラス窩に波動を認めた。検査成績では、白血球数12,800、血色素13.8 g/dl、赤血球数439×10⁴、ヘマトクリット39%、尿検査では糖(±)、蛋白(+), ウロビリノーゲン(卅)、沈渣ではとくに異常所見は認められなかった。その他ではCRP(卅)、腹部単純写真では異常陰影は認められなかった。虫垂穿孔性腹膜炎の診断のもとに、手術施行、虫垂はGangrenosaの状態、一部穿孔しており、ダグラス窩にも、膿汁の貯留を認めた。虫垂切除後、

drainage 施行し手術終了した。術後 FOM-Na 1,000 mg 朝夕静注施行し、一時下熱傾向にあったが、第 4 病日から第 5 病日にかけて発熱、白血球増加 13,700 を示したが第 6 病日には下熱、しかし第 7 病日から再度発熱傾向を示したため、CEZ に変更した。手術時の細菌培養では、純培養に *E. coli* を検出、感受性成績では ABPC(-), CER(-), TC(+), CP(+), SM(-), KM(+), GM(+), CL(+) の成績を示した。第 7 病日の細菌培養では菌陰性であった。術後 11 病日の検査成績は、白血球数 8,600、血色素 11.4 g/dl、赤血球数 368×10^4 、ヘマトクリット 35%、血液像では Stab. 2, Seg. 69, E. 2, B. 2, Mo. 2, Ly. 9, Atypical Ly. 2 であった。尿所見では糖(-), 蛋白(-), ウロビリノーゲン(-), 沈渣でもとくに異常所見は認めなかった。その他, CRP(+), 空腹時血糖値 92 mg/dl であった。細菌学的には有効症例であるが臨床的には無効であった (Fig. 8)。

症例 2: S. M. 43 歳 男性 骨髓炎

5 年前に左胫骨骨折で某医で手術を施行する。昭和 49 年 10 月 31 日、手術創部 3 カ所に Fistel 形成、膿汁の排出および疼痛により来院、レントゲン検査で metal plate を認めた。検査成績では白血球数 3,800、血色素 15.2 g/dl、赤血球数 448×10^4 、血液像では Stab. 16, Seg. 30, E. 0, B. 0, Mo. 1, Ly. 53 であった。血沈は 30 分 1, 1 時間 5, 2 時間 16 で、CRP は (-) であった。尿所見では、糖、蛋白、ウロビリノーゲンいずれも (-) であり、尿沈渣で

もとくに異常は認められなかった。細菌培養では *Pseudomonas* が検出され、感受性検査では ABPC(-), CER(-), CP(+), TC(+), SM(+), KM(+), GM(+), CL(+) の成績であった。初診時ブドウ球菌による骨髓炎を考え、Demethylcefazolin 1,000 mg を 17 日間静注し、多少炎症所見の改善をみたが、膿汁の排出は依然として認められたため、11 月 22 日手術施行、plate 抜去を行なった。術後 SM 0.5 g 朝夕 7 日間投与し経過良好であったが術後 15 病日から炎症症状の発現があり、直ちに FOM-Na 1,000 mg を 20% ブドウ糖に溶解し朝夕 5 日間静注により経過良好で退院した。

症例 3 C. U. 62 歳 女性 創感染

左乳癌根治手術後に生じた創感染症で術後 21 病日に発熱 38℃、局所の疼痛、白血球増多 15,000 で、血液像では Stab. 15, Seg. 70, E. 0, B. 0, Mo. 0, Ly. 15。尿検査では糖(-), 蛋白(-), ウロビリノーゲン(-), 総蛋白 7.4 mg/dl, A/G 1.4, 肝機能では黄疸指数 4, GOT 17, GPT 9, アルカリフォスファターゼ 7, CCF(-), TTT 2, ZTT 5 の正常範囲内にあり、腎機能でも尿素窒素 10 mg/dl, クレアチニン 0.9 mg/dl と正常値を示した。細菌培養の結果は *Pseudomonas* を検出し感受性成績では、ABPC(-), CER(-), CP(+), TC(+), SM(+), KM(+), GM(+), CL(+) の成績であった。治療としては ABPC 1,000 mg 朝夕静注 8 日間使用したが下熱傾向をみず、FOM-Na 1,000 mg を 20% ブドウ糖に溶解し朝夕

Fig. 7 Bioautogram of FOM

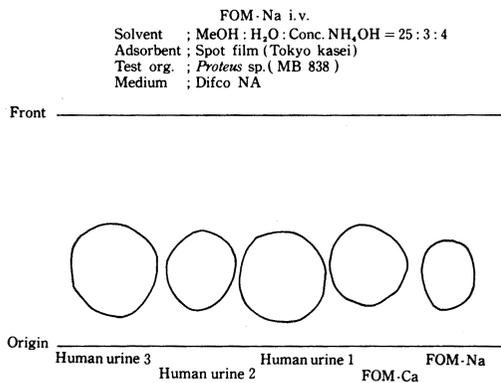


Fig. 8 C. M. 34 yrs. F Panperitonitis (Apfenperforation)

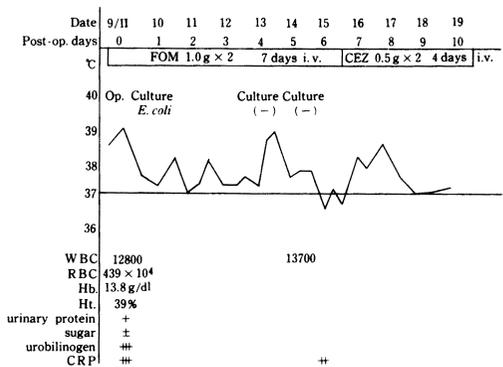
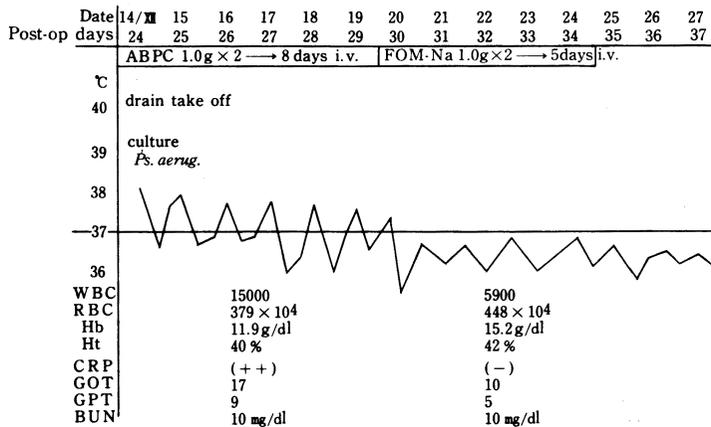


Table 9 Clinical responses of FOM-Na

Case	Name	Age	Sex	Disease	Organism	Dose/day	Days	Total dose	Adjuvant therapy	Side effect	Response
1	C. M.	34	F	Panperitonitis	<i>Escherichia coli</i>	1.0g x 2	7	14g	Operation	(-)	Poor *
2	S. M.	43	M	Osteomyelitis	<i>Pseudomonas</i>	1.0g x 2	5	10g	Operation	(-)	Good
3	C. U.	62	F	Wound infection	<i>Pseudomonas</i>	1.0g x 2	5	10g	(-)	(-)	Good

* Effective bacteriologically

Fig. 9 C. U. 62yrs. F Wound infection (After radical mastectomy)



5日間静注したところ、投与翌日から下熱傾向を見、効果のあった症例である。細菌学的、臨床的に有効であった。投与後の検査では、白血球数 5,900、血液像 Stab. 15, Seg. 45, E. 0, B. 0, Mo. 1, Ly. 38 で、尿検査では糖(-)、蛋白(-)、ウロビリノーゲン(-)、尿沈渣所見でもとくに異常は認められなかった。肝機能では黄疸指数 4, GOT 10, GPT 5, アルカリフォスファターゼ 7, CCF(-), TTT 6, ZTT 8 の正常範囲内の成績であり、腎機能では尿素窒素 10 mg/dl, クレアチニン 0.9 mg/dl と投与前と全く同等の成績であった (Fig. 9)。

VII. 考 案

FOM の抗菌スペクトルは、従来の化学療法剤に比較してとくに優れた成績とはいえないが、*Proteus morgani* および *Pseudomonas aeruginosa* に対して 12.5 μg/ml の MIC を示したことは、これらの菌種に優れた薬剤が少なくない現状からして、吸収排泄との対比のもとに期待が持たれる。外科病巣由来の分離株に対する感受性分布については、検討した株数が少数であるが、比較的高度耐性株をピックアップした関係上、原液での MIC は耐性株が多いが、1,000 倍稀釈により MIC は感受性側に移行し、とくに *Staph. aur.*, *Pseudomonas aeruginosa* では著明であった。このことは本剤の protection test の成績が良好なことから、また現在、病巣内菌数が正確に把握できない現状においては臨床使用に際して protection test の成績が大いに参考となろう。吸収排泄に関しては FOM-Ca 1,000 mg 空腹時投与の最高血中濃度が 5.0 μg/ml 前後であるのに対して FOM-Na 1,000 mg 静注時の濃度は約 10 倍の 51.7 μg/ml と高濃度を示し、*Staph. aur.*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC に充分対抗できる濃度である。いっぽう、尿中濃度は、FOM-Na 静注時のピークは 3,840 μg/ml と高濃度を示した。臓器内濃度については腎が最も高く、次いで血清、心、肺の

順序であり、これらの臓器には十分な移行が認められた。しかし肝臓への移行は悪く、胆汁中への移行の成績でも十分な濃度とはいえない。

代謝に関しては我々の薄層クロマトグラフィーによる実験では生体内では FOM は代謝されることなく排泄されることを証明できた。

臨床成績に関しては、少数例の経験ではあるが、臓器移行からみて、全身感染症、尿路感染症、呼吸器感染症に対し有効な手段となろう。投与量に関しては、中等症で 1 日量 2,000 ~ 3,000 mg、重症では 3,000 mg 以上の投与が必要と考える。我々の使用症例はすべて 1 日量 2,000 mg であるが、この程度の量では従来の薬剤と比較して除菌効果が悪いように思われる。副作用については使用した範囲内では著明なものは認められなかったが、FOM-Na の特徴に特異な C-P 結合ということから、今後 C-P 結合がどのような型で臨床的に反映されるかが問題となろう。

VIII. 総 括

静注用 Fosfomycin (FOM-Na) について基礎的および臨床的検討を行ない、次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル

FOM の抗菌力は、グラム陽性菌および、グラム陰性菌群に対してとくに優れた抗菌力とはいえない成績であった。

2) 菌量の抗菌力におよぼす影響

MIC に対する菌数の影響を病巣由来株について検討した。その結果、原液では大多数が 100 μg/ml 以上であったが、1,000 倍稀釈により MIC は低値となり、とくに *Staph. aur.*, *Pseudomonas* で著明であった。

3) 血中濃度および尿中濃度

Moni-trol 血清を standard とする、カップ法の成績では、FOM-Na 1,000 mg 静注後、30 分でピークとなり、

平均 $51.7 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後でもなお $5.6 \mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度は血中濃度と同様投与後 30 分にピークとなり平均 $3,840 \mu\text{g/ml}$ を示し 6 時間後でも $297 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。6 時間までの尿中回収率は 88.1% と腎排泄型のパターンを示した。

4) 臓器内濃度

SD 系ラット、3 匹 1 群の成績では 20 mg/kg 投与時、腎、血清、肺、心、脾、筋肉、肝、脳の順序で分布した。

同様に FOM-Na の胆汁移行については、 20 mg/kg 静注による成績では投与後 30 分にピークとなり $7.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、それ以後 4 時間までは $5.0 \mu\text{g/ml}$ 前後の濃度を維持した成績であった。

5) 生体内代謝

人尿について、生体内代謝を検討した。1 つの溶媒系により、薄層クロマトグラフィーを施行、bioautogram を作製した。その結果、生体内では、FOM-Na は代謝されることなく排泄されることを証明した。

6) 臨床成績

外科感染症 (入院症例) 3 例に FOM-Na を使用した。3 例ともに FOM-Na 1.0 g 朝夕静注し、1 例は 7 日間、2 例は 5 日間使用し、3 例中 2 例に効果を認めた。3 例ともにとくに障害となる副作用は認めなかった。

文 献

- 1) STAPLEY, E.O. & D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1969 :1284~290, 1970
- 2) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *ibid.* 322~326, 1970
- 3) HOLLOWAY, W.J. & J. CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *ibid.* 327~331, 1970
- 4) KESTLE, D.G. & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *ibid.* 332~337, 1970
- 5) CHAIET, L. & T. W. MILLER, *et al.*: Phosphonomycin: Isolation from fermentation sources. *J. Antibiotics* 23 : 336~347, 1970
- 6) SHAFER, H. & W. J. A. VANDENHEUVEL, *et al.*: Characterization of phosphonomycin by microchromatographic and related techniques. *J. Chromatog.* 52 : 111~117, 1970
- 7) 石山俊次, 他: 外科における経口用 Fosfomycin の吸収排泄代謝と臨床応用。 *Chemotherapy* 23 : 1861~1870, 1975
- 8) 静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価, ラウンドテーブルディスカッション。第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会。 *Chemotherapy* 23 : 3226~3231, 1975

ABSORPTION, EXCRETION AND METABOLISM OF FOSFOMYCIN FOR INTRAVENOUS INJECTION AND ITS CLINICAL APPLICATION IN SURGICAL FIELD

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, IKUHIRO SAKATA and HIROKO MIZUASHI
The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Basic and clinical studies on fosfomycin for intravenous injection (FOM-Na) were performed, and the results obtained were summarized below.

1) Antibacterial spectrum

The antibacterial activity of FOM-Na against gram-positive and gram-negative bacteria could not be said to be remarkably good.

2) Effect of inoculum size on the antibacterial activity

The influence of inoculum size of clinical isolates upon MIC of FOM-Na was studied. As a result, it was revealed that the MIC of FOM-Na was mostly more than 100 $\mu\text{g/ml}$ in the original solution, while 1,000 times diluted solution, when dealing with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in particular, revealed a conspicuously low value.

3) Concentrations in blood and urine

Moni-trol serum was taken as a standard for determination. The result obtained with cup method showed that the blood levels has reached peak level 30 minutes after intravenous administration of 1,000 mg of FOM-Na with an average figure of 51.7 $\mu\text{g/ml}$, which value was found fairly persistent with 5.6 $\mu\text{g/ml}$ still registered even 6 hours later. The concentration in urine showed a similar tendency to that in blood with a peak reached 30 minutes after administration and with an average of 3,840 $\mu\text{g/ml}$ registered. Such a high concentration as 297 $\mu\text{g/ml}$ was retained even after 6 hours. The urinary recovery rate within 6 hours after administration was 88.1%, revealing a pattern characteristic of renal excretion.

4) Concentrations in organs

In a group of 3 rats of SD strain which was given 20 mg per kg of body weight the level was the highest in the kidney followed by serum, lungs, heart, spleen, muscle, liver and brain in order. Similarly, the distribution of FOM-Na into bile reached a peak 30 minutes after intravenous administration of 20 mg per kg of body weight with 7.4 $\mu\text{g/ml}$ registered. The concentration of around 5.0 $\mu\text{g/ml}$ was maintained for 4 hours following administration.

5) Metabolism *in vivo*

Metabolism of FOM-Na *in vivo* was studied with human urine. Bioautogram was prepared by thin layer chromatography using one solvent system. As a result, FOM-Na was found not to be metabolized *in vivo*.

6) Clinical result

FOM-Na was used in the treatment of 3 hospitalized patients with surgical infections. Each patient received intravenous injection of 1.0 g of FOM-Na in the morning and in the evening. The medication lasted in one patient for 7 days and in two others for 5 days with the result that favorable effect was obtained in 2 out of 3 patients. In all the cases treated no particular noteworthy side effects were observed.