

静注用 Fosfomycin-Na 塩の外科領域における使用経験

川 畑 徳 幸

大阪市立北市民病院外科

白 羽 弥右衛門

大阪市立大学医学部第2外科学教室

佐々木 武 也

大阪府藤井寺市立道明寺病院外科

Fosfomycin (以下 FOM と略記) はユニークな化学構造と特異な抗菌作用をもっており、その Ca 塩は経口剤として高く評価されている。私たちがすでにその臨床試用成績について報告したが、本稿では、その後開発された静注用 FOM-Na 塩について外科領域で臨床的に検討した結果を報告する。

吸 収・排 泄

方法: 静注用 FOM-Na 剤を健康な成人男子 volunteer 3 例に点滴静注し、その後の血清中濃度および尿中排泄量を *Proteus sp.* (MB 838) 株を検定用菌とするカップ法によって測定した。すなわち、静注用 FOM-Na 剤 1g を 5% キシリット 100 ml に溶解し、15 分間を要して点滴静注し、点滴終了後 30 分、1 時間、2、4、8 時間目に採血、その都度ただちに分離した血清中の FOM の bioassay を行なった。また、点滴静注後 2 時間まで、2~4 時間、4~8 時間の各時間帯ごとの蓄尿についてもそれぞれ同様に bioassay を行ない、尿中排泄量を算出した。この bioassay 用培地としては FOM-Ca 塩の吸収・排泄に関する検討にさいして用いられたものと同じ nutrient agar (Difco) を、標準希釈液には 0.05 M tris butter (pH 8.0), working standard としては FOM-Ca 711 $\mu\text{g/ml}$ をそれぞれ用いた。

成績: 1) 静注用 FOM-Na 1g を 1 回点滴静注した

後の血清中濃度: Table 1 左半のように、ピークは 30 分後にあらわれ、14.0~20.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 17.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減したが、8 時間後でもなお測定可能で、1.5~2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 1.7 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。

2) 尿中排泄量: Table 1 右半のように、静注用 FOM-Na 1g、1 回点滴静注後 8 時間までの尿中排泄量は平均 440.3 mg、投与量の 44% にあたるが、そのうちの平均 249.4 mg (投与量の 24.94%) は 2 時間までに排泄されている。

臨床治療成績

症例: 静注用 FOM-Na 塩を投与された症例は 15 例 (Table 2) で、そのうちわけは蜂窩織炎 1 例、リンパ節炎 1 例、化膿性乳腺炎 1 例、化膿性筋炎 1 例、壊疽性虫垂炎 1 例、虫垂炎の穿孔による腹膜炎 2 例、十二指腸潰瘍穿孔性汎腹膜炎 3 例、術後肺炎 1 例、結腸癌の末期に合併した敗血症 1 例、脳卒中後におこった膀胱麻痺に合併した尿路感染症 1 例、化膿性骨髄炎 1 例、外鼠径ヘルニア術後感染創 1 例などで、これらのなかには比較的重篤な深部感染症が多く含まれていた。

静注用 FOM の投与方法: 症例 15 を除く 14 成人症例には、1 日量 2~4 g (分 2) を、5% ブドウ糖液または電解質液 500 ml あたり FOM 1g ずつに溶解して、分割 (約 1 時間) または連続点滴静注 (6 時間) した。臨床検討が

Table 1 Serum level and urinary excretion after an intravenous drip infusion of 1,000 mg FOM-Na in 100 ml of a 5% xylyl solution in three healthy male volunteers

Case No. Age Body weight	Serum level ($\mu\text{g/ml}$) after infusion (hr.)					Urinary excretion (mg)			
	1/2	1°	2°	4°	8°	0~2°	2~4°	4~8°	Total
1. K. I. 19 y. 65 kg	18.5	13.5	8.5	5.0	1.5	187	50	39.2	276.4 mg (27.6%)
2. S. T. 23 y. 58 kg	20.0	14.0	13.5	5.8	2.0	258.8	112	38.4	409.2 mg (40.9%)
3. I. K. 24 y. 60 kg	14.0	10.5	10.0	5.0	1.6	302.4	110	223.2	635.6 mg (63.6%)
Average	17.5	12.7	10.7	5.3	1.7	249.4 (24.9%)	90.66 (9.07%)	100.25 (10.03%)	440.3 mg (44.03%)

(): Percent of urinary excretion to given dose

Table 2 List of the patients treated with intravenous FOM-Na

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Sensitivity to FOM MIC ($\mu\text{g/ml}$)	g/day
1		54	Female	Cellulitis of the right leg and right traumatic gonitis	Gram negative rod		2
2		22	Female	Right cervical purulent lymphadenitis			2
3		27	Female	Right purulent mastitis	<i>Staph. aureus</i>	6.25	4
4		51	Female	Purulent myositis in the left infrascapular and lumber regions	<i>Staph. aureus</i>	12.5	4
5		21	Male	Gangrenous appendicitis			2
6		19	Male	Generalized peritonitis due to perforated appendicitis			2
7		27	Female	Generalized peritonitis due to perforated appendicitis with intestinal obstruction	Negative on culture		4 3 2
8		22	Male	Generalized peritonitis due to perforated duodenal ulcer			4 2
9		60	Male	Generalized peritonitis due to perforated duodenal ulcer			4 3
10		48	Male	Generalized peritonitis due to perforated duodenal ulcer. Postoperative infection of the abdominal incisional wound			4
11		58	Female	Stomach cancer Postoperative bronchopneumonia			3 2
12		63	Male	Obstruction due to relapsing cancer of the transverse colon. Septicemia, urinary tract infection	<i>Pseudomonas aerug.</i>	25.0	3 4
13		71	Female	Left hemiplegia and chronic cystitis	Gram positive cocci Gram negative rod		4
14		74	Male	Purulent osteomyelitis of the left tibia	<i>Staph. aureus</i>		2
15		14	Female	Contaminated wound after surgical repair of the left external inguinal hernia	<i>Staph. aureus</i>	12.5	2 (single shot) 0.25 (topical)

Dosage schedule		Surgical treatment	Clinical course and therapeutic effect	Evaluation	Side effect
Durati-on(days)	Total dose(g)				
9	18	Incision	One g FOM-Na in 500 ml of 5% glucose was administered intravenously every 12 hours in 9 days. Local swelling and pain ameliorated from the 4th day after beginning of FOM treatment, and on the 9th day the patient recovered to walk.	Good	None
8	16		One g i.v. FOM-Na in 500 ml of 5% glucose every 12 hours for 8 days. On the 4th day fever decreased and from the 7th day the involved cervical lymph node markedly reduced in size.	Fair	None
3	12	Incision	One g i.v. FOM-Na in 500 ml of 5% glucose every 6 hours for 3 days. On the 3rd day after admission purulent discharge decreased, and from the 4th day she was treated as an outpatient. On the 5th day with positive culture, she began to run uneventful course, resulting in reduced secretion on a 3 day course of oral FOM (1/day).	Good	None
10	40	Counterincision	A counterincision combined with i.v. FOM-Na started. Fever, local pain and swelling subsided by the 5th day, and the drain tube was removed on the 7th day, resulting in spontaneous closure of the wounds.	Good	None
2	4	Appendectomy with tube drainage of the peritoneal cavity	The abdominal wound probably contaminated showed no positive culture on the 3rd day to close on the 6th day after removed of the drain tube.	Excellent	None
3.5	7	Appendectomy with tube drainage of the peritoneal cavity	Afebrile by the 3rd postoperative day. On the 4th day drain tube was removed with satisfactory postoperative course.	Excellent	None
5 8 1	46	Appendectomy, aspiration of intestinal contents and tube drainage of the peritoneal cavity	Satisfactory recovery from peritonitis except for subcutaneous infection of abdominal wall without evidence of organism on culture.	Excellent	None
5 3	26	Gastrectomy and tube drainage of the peritoneal cavity	The postoperative course was uneventful.	Excellent	None
5 4	32	Gastrectomy and tube drainage of the peritoneal cavity	Satisfactory recovery.	Excellent	None
13	52	1. Simple closure perforated duodenum and tube drainage of the peritoneal cavity 2. Gastrectomy with catheter-duodenostomy	A simple closure of the perforated duodenum was carried out, leaving a drain tube in the peritoneal cavity, and i.v. FOM started. On revision of the abdominal cavity 10 days later, no pus retention was observed.	Fair	None
4 3	18		On the following day after onset of FOM treatment, dyspnea subsided, on the 5th day he felt afebrile, and on the 14th day his chest X-ray film cleared up completely.	Excellent	None
7 4	37		Seven day after onset of FOM treatment septic sings were well controlled, showing negative culture of arterial blood, but urinary tract infection was not completely controlled. He died of cancerous peritonitis.	Poor	None
12	48		No marked improvement of urinary tract infection was observed, and she died of primary disease on the 40th hospital day.	Poor	None
37	74	Incision	Cephalosporines revealed no effect. Two weeks after FOM-Na treatment local redness and swelling subsided.	Fair	None
7 14	14 3.5	1. Incision 2. Excision of granulation tissue	On the 3rd day after onset of FOM treatment, the staphylococcal colonies on culture media decreased in number: to convert negative after 14 days. A persistent sinus in the granulation tissue was excised completely for primary closure.	Good	Diarrhea

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases

1. Excellent: The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
2. Good : More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
3. Fair : Any of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
4. Poor : Neither the symptoms and signs disappears nor their aggravation is observed after 7 days.

Table 4 Clinical results of FOM-Na therapy

Diseases	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Cellulitis	1		1		
Lymphadenitis	1			1	
Purulent mastitis	1		1		
Purulent myositis	1		1		
Gangrenous appendicitis	1	1			
Diffuse peritonitis due to perforated appendicitis	2	2			
Diffuse peritonitis due to perforated duodenal ulcer	3	2		1	
Postoperative bronchopneumonia	1	1			
Sepsis complicated in a case of colon cancer	1				1
Urinary tract infection	1				1
Osteomyelitis	1			1	
Contaminated postoperative wound after radical repair of external inguinal hernia	1		1		
Total	15	6	4	3	2

すすむにしたがって、single shot 静注でも、ゆっくり実施すれば、これに伴う副作用のおこりにくいことがわかって来たので、症例 No. 15 には、あらかじめ 5% ブドウ糖液 40 ml に溶解した FOM 1g を約 10 分間を要して静注した (1日 2回)。

結果:これらの症例でみられた治療効果は、Table 3 に示す基準によって判定したが、Table 4 のとおり、著効 6 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 2 例であった。

副作用:下痢をみたものが 1 例 (Table 2 中症例 15) あ

った。この症例は、左外鼠径ヘルニアの根治手術後創に感染を来し、難治のため 2 カ月後に転入院して来た。その創液中から黄色ブドウ球菌が証明されたので、創を開放し、静注用 FOM を投与した。すなわち、FOM-Na 1g を 5% ブドウ糖液 40 ml に溶解して、1日 2回、それぞれ 10 分間ずつを要して静注、さらに本剤 250 mg ずつを 1日 1回創面に撒布した。ところが、本剤の投与開始後 5 日目から 1日 3~4 行の下痢を来したため、8 日目から静注を中止したが、局所投与はさらに 7 日間継続した。その結果、いちおう肉芽創菌は培養陰転したが、なお瘻孔を残して難治性であった。それで、後日瘻孔剔除術と合成 PC 剤の経口投与を行なったが、この際にも下痢を来した。その他の症例においては悪心・嘔吐などの自覚的副作用は認められなかった。

なお、FOM-Na 投与の前後に S-GOT、S-GPT を検査された症例が 4 例あるが、本剤投与後にその上昇を認めた症例はなかった。

考 察

投与方法および投与量について:静注用 FOM-Na 1g 中には 330 mg の Na が含まれているため、生理食塩水に本剤を溶解して、急速に静注すると、過量の Na による副作用がおこるのではないかと危惧された。したがって私どもは、本剤を volunteer に投与するにあたり、当初には本剤 1g をあらかじめ 5% ブドウ糖液 100 ml または 5% キシリット液 100 ml に溶解したものを点滴静注して、その反応を観察し、併せて血清中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。幸い、その後の研究がすすむにつれて、本剤 1g を 5% ブドウ糖液 20 ml あるいは注射用蒸留水 20 ml に溶解し、約 10 分間で静注すれば、副作用がおこらず、安全であることがほぼ明らかになって来た。

つぎに本剤 1g を静注すれば、その後 8 時間を経てもかなり高い血清中濃度が維持されるので、これを臨床応用するにあいには、1日量 2g の 2 分割投与が適当であろうと推定される。もちろん、重症でさらに高い血中濃度の望まれる症例には、本剤の尿中排泄を考慮して、1日量を 4g まで増加してもよいのではないかと考えられる。

期待される臨床効果について：静注用 FOM-Na 1 g を single shot で静注すれば、その 30 分後には 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度の血清中濃度がえられ、6 時間後でも 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度が持長し、半減期は約 1 時間とされているが、その排泄も比較的速やかなので、投与回数を増加する必要がある。自験症例のなかには虫垂炎の穿孔に由来する腹膜炎や十二指腸潰瘍の穿孔による腹膜炎の症例が含まれており、いずれにおいても満足すべき効果がえられた。また、化膿性筋炎や化膿性乳腺炎に対する治療でも良果がえられている。

静注用 FOM については前述のとおり、その投与回数や投与方法を工夫することによって比較的高い体内濃度を得ることができ、また、静注自体による副作用には重篤なものがなく、薬剤の毒性が低く、抗原性がなく、特殊な薬理作用もみられない。しかも、その抗菌作用は広範囲かつ殺菌的である。もちろんこれまでの私たちの臨床試用例はまだきわめて少数であるが、本剤は外科領域で期待されるものである。

結 論

静注用 FOM-Na を 15 例の外科的感染症例に投与し、著効・有効併せて 10 例、やや有効 3 例、無効 2 例の効果をえ、また重篤な副作用をみなかった。本剤の血清中濃度および尿中排泄量も併せて検討した。本剤は外科的感染症に対する新しい治療剤として期待されるものと考えられる。

文 献

1. FOLTZ, E.L. & WALLICK, H., *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* - 1969: 322 ~ 326, 1970
2. HOLLOWAY, W.J. & CLARK, J.: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* - 1969: 327 ~ 331, 1970
3. KESTLE, D.G. & KIRBY, W.M.M.: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* - 1969: 332 ~ 337, 1970

CLINICAL EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS FOSFOMYCIN NATRIUM SALT IN SURGICAL FIELD

NORIYUKI KAWABATA

Clinic of Surgery, Osaka Municipal Kita Citizens Hospital

YAEMON SHIRAHA

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI

Clinic of Surgery, Fujiidera Municipal Domyoji Hospital

Intravenous FOM-Na was used on 15 patients with acute infections in the field of surgery, revealing excellent and/or good results in 10 cases, fair 3, and poor 2, without any serious side effect in the present series. The serum level and urinary excretion were investigated on adult volunteers, using a bioassay procedure.