

外科領域における静注用 Fosfomycin の効果について

渡 辺 憲 治・牛 尾 浩 樹・松 村 茂 次 郎
 砂 川 恵 伸・正 岡 孝 夫・上 垣 和 郎
 尾道総合病院外科

はじめに

著者らはさきに Fosfomycin capsule の経口投与の経験について報告したが、今度静注用 Fosfomycin を明治製薬から提供を受け、外科的感染症および術後感染防止の目的で 20 症例に使用し、その臨床的效果、副作用、血液検査および肝機能検査結果などについて検討したので報

告する。

Fosfomycin (静注用) について

Fosfomycin (FOM) は化学名 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid で、遊離酸としては不安定であるが中性に近いアルカリ側で安定な Na 塩と Ca 塩となる。静注用 FOM はこの Na 塩を 1 バイアル中に力価 1,000 mg

Table 1 All cases treated by intravenous fosfomycin in our clinic

Case No.	Name	Sex, Age	Diagnosis	Method of operation, signs and symptoms	Antibiotics before FOM	Fosfomycin
						Dose × day
1	H. D.	M. 60	Tumors of neck and axilla	Extirpation of tumors	—	2 g × 2
2	T. A.	F. 41	Acute suppurative mastitis	Incision, redness, swelling, mastodynia, fever	—	1 g × 2
3	S. N.	M. 79	Sepsis, phlegmon of r-hand	Fever, swelling and redness of hand	—	1 g × 2
4	I. S.	M. 56	Periproctitis prolaps ani	Anal pain and swelling anal bleeding	CP, KDM	1 g × 2
5	T. M.	M. 61	Empyema of gall bladder	Epigastralgia, fever, external cholecystostomy	—	2 g × 2
6	G. H.	M. 45	Perforation of stomach, subphrenic abscess	Gastrectomy, pus discharge from drain, fever	CP, CER	1 g × 2
7	T. G.	M. 32	Internal hemorrhoid, prolaps ani	WHITE HEAD'S operation	KDM	1 g × 2
8	H. H.	M. 22	Periproctal abscess	Incision, fever, anal pain, swelling and redness	—	1 g × 2
9	K. M.	M. 70	Diabetic gangrene of lower thigh	Fever, swelling of foot and lower thigh, necrosis toes	—	2 g × 2
10	S. S.	M. 50	Nodular goiter	Enucleation	—	1 g × 2
11	T. U.	M. 55	L-external inguinal hernia	Radical operation	—	1 g × 2
12	Y. N.	M. 64	Peritonitis diffusa, acute gangrenous appendicitis	Laparotomy, drainage, appendectomy, abdominal pain, fever	—	2 g × 2
13	M. M.	F. 18	Acute appendicitis	Appendectomy	—	1 g × 2
14	S. T.	M. 80	Sepsis, post-choledochoduodenostomy, cancer of the pancreatic head	Intermittent high fever	LCM	2 g × 2
15	H. M.	F. 42	Sepsis, vesiculo-vaginal fistula, post irradiation to uterine cancer	Intermittent high fever	ABPC CET	2 g × 2
16	T. Mi.	F. 60	Cholecystitis, pericystitis	Laparotomy, drainage, intermittent fever	—	1 g × 2
17	H. Mu.	M. 43	Perforation of stomach, subphrenic abscess, r-pleural effusion	Laparotomy drainage, pus discharge, fever	—	2 g × 2
18	N. I.	F. 54	Cancer of sigmoid colon	Postoperative state, fever	CET	1 g × 2
19	T. H.	M. 52	Ileus	Urinary tract infection, post-operative state	TC BM	1 g × 2
20	K. O.	F. 34	BAKER'S cyst of l-popliteal fossa	Extirpation	—	1 g × 2

を含有している。

対象疾患

当院外科に入院加療をした症例は Table 1 に示すとおりであるが、これを疾患別に分類してみると外科的感染症としては急性化膿性乳腺炎(1例)、胆嚢炎(2例)、横隔膜下膿瘍(2例)、汎発性腹膜炎(1例)、肛門周囲膿瘍(炎)(2例)、敗血症(3例)、糖尿病性下腿壊疽(1例)であり、術後感染防止を目的として治療を行なったものは、頸部腋窩腫瘍(1例)、内痔核、脱肛(1例)、結節性甲状腺腫(1例)、虫垂炎(1例)、S状結腸癌(11例)、腸閉塞(1例)、膝窩部 BAKER'S 嚢腫(1例)、外ソケイヘルニア(1例)の合計 20 症例である。

投与対象の性別は男 14 例、女 6 例であり、年齢は 18 歳

~80 歳である。

投与方法

FOM を 1 回 1g または 2g を 20% ブドウ糖 20 ml に溶解して one shot 静注(3~5 分間)を行ない、1 日 2 回(朝、夕)の投与、すなわち 1 日量 2g または 4g の投与を行なった。Table 2 に示すように、1 日 2g 投与を行なったものは 13 例、4g 投与を行なったものは 7 例である。投与日数は 4~19 日である。Table 3 に示すように、総投与量が 10g 以下のもの 1 例、20~10g のもの 9 例、20~30g のもの 5 例、30~40g のもの 3 例、40~50g のもの 2 例である。

FOM 投与前後の臨床検査事項について

FOM 投与前に血液検査(20 例)、肝機能検査(17 例)、腎機能検査(尿糖、蛋白、NPN, Urea N)(14 例)、血清電解質(12 例)を行なったが、FOM 投与前と投与後に検査を行なったものは血液検査(18 例)、肝機能検査(9 例)、腎機能検査(4 例)、血清電解質(4 例)である。そ

(intravenous) Administered periods(day)	Side effect	Result of treatment	Combined therapy and reference
12	—	Good	Diabetes m.
6	—	Good	
12	—	Fair	LCM 1g×2 daily
7	—	Fair	
11	—	Fair	TC 0.5g×2 daily
19	—	Fair	ABPC 1g×2 LCM 1.5g×2
8	—	Good	
12	—	Good	
10	—	Fair	CP 1g×2
11	—	Good	
11	—	Good	
4	Diarrhea	Interrupted	
4	Stomatitis	Interrupted	
8	—	Ineffective	Transient effect
8	Diarrhea	Interrupted	
10	—	Ineffective	TC 0.5g×2
7	—	Ineffective	Diabetes m. CER 1g×2
10	—	Good	
6	—	Ineffective	
7	—	Good	

Fig. 1 Changes of WBC before and after fosfomycin treatment

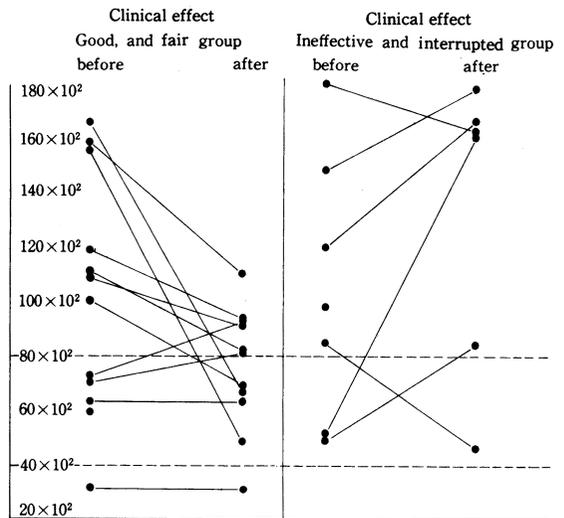
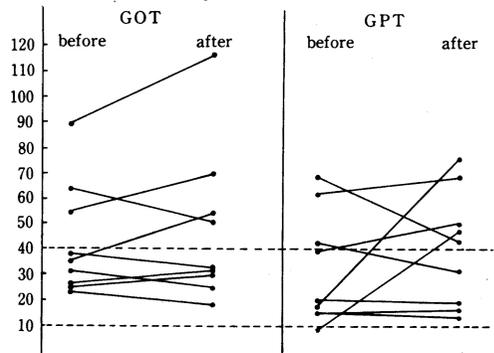


Fig. 2 Changes of serum transaminase before and after fosfomycin treatment



の他、副作用の有無について検討した。症例により膿および血液の細菌培養と主要抗生物質に対する感受性試験を行なった。

治療結果と考案

治療効果は発熱、膿分泌状態、創治癒状態、白血球数の変動を参考にして判定し、著効 (Good)、有効 (Fair)、無効 (Ineffective)、投与中止 (Interrupted) の4段階に分類した。その結果、Table 2, 3に示すとおり、著効8例、有効5例、無効4例、中止3例であった。著効は臨床的に有効であった例のうちFOM単独療法を行なったものである。有効と判定したものは有効例のうち他の抗生物質の併用を行なったものである。無効と判定したものはFOM投与により治癒傾向のないもの、または短期間治療効果を認めたがすぐに効果がなくなり増悪傾向を示したものである。中止と判定したものはすべて副作用のために短時日で投与を切ったものである。

著効 (Good) と判定した8例について少し詳しく述べ

Table 2 Dose and clinical effect

Dose × day	No. of cases	Good	Fair	Ineffective	Interrupted
1g × 2	13	7	3	1	2
2g × 2	7	1	2	3	1
Total	20	8	5	4	3

てみると①頸部腋窩腫瘍剔除術、②急性化膿性乳腺炎、③WHITE-HEAD手術、④肛門周囲膿瘍、⑤結節性甲状腺腫核出術、⑥ヘルニア根治術、⑦BAKER嚢腫剔除術、⑧結腸切除術後などの術後感染防止の目的で投与したものとおよび比較的軽症の感染症に対して投与したものである。FOMは比較的中小手術の感染防止および比較的軽症の感染症に対して有効であると思われる。

有効 (Fair) と判定した5例についてみると①敗血症と手背部蜂窩織炎、②肛門周囲膿瘍、③胆嚢蓄膿、④胃穿孔による横隔膜下膿瘍、⑤糖尿病性下腿壊疽である。これらは重症感染症と考えられ、FOM投与前に他の抗生物質を使用していた症例もあり、FOM単独療法では感染防止の面からいささか不安があると考えられたために、他の抗生剤の併用療法を行なった症例である。その結果、有効と思われたが併用療法を行なっているため

Table 3 Total dose and clinical effectiveness

Clinical effect	Total dose				
	50~40	40~30	30~20	20~10	10~
Good	2	0	4	3	0
Fair	0	2	0	1	0
Ineffective	0	1	1	3	0
Interrupted	0	0	0	2	1
Total	2	3	5	9	1

Table 4 Microorganisms, antibiotics sensitivity test and clinical effect

Case No.	No.3	No.5	No.6	No.8	No.9	No.12	No.14	No.15	No.16	No.17	No.19
Antibiotics											
SM	-	+	+	#	-	-	+		#	-	
KM	-	+	#	#	+	+	#		+	-	
TC	-	+	#	#	+	#	#		-	#	
EM	-	-	-	+	-	+	#		-	-	
CP	-	-	-	#	+	+	#		-	-	
LCM	-	-	-	-	-	-	-		-	-	
GM	-	+	#	#	#	+	#		#	-	
CER	-	-	-	+	-	-	-		-	-	
ABPC	-	+	-	+	-	+	+		-	-	
MCIPC	-	-	-	-	-	-	-		-	-	
Microorganisms inspected	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Culture negative	(-)	(-)	Culture negative
Gram(+ or -)											
Cultured materials	Blood	Pus in gall-bladder	Pus	Pus	Pus	Pus	Blood	Blood	Pus	Pus	Pus
Clinical effect	Good	Fair	Fair	Fair	Fair	Interrupted	Ineffective	Ineffective	Ineffective	Ineffective	Ineffective

Table 5 Laboratory data before and after administration of fosfomycin

Case No.	Before After	Liver function								Renal function		
		I. I.	GOT	GPT	Alph. (K.A.U.)	CCF	TTT	ZST	T.ch.	Sugar	Prot.	UreaN
1	before after	4	12	17	5.5	(-)	1.8	4.5	186	(#) (#)	(-) (-)	12.5
2	before after	6	23	10	4.5	(-)	2.5	5.1	210	(-)	(-)	9.5
3	before after	3	27	12	6.0	(-)	0.1	0.9	132	(-)	(-)	28
4	before after	3	17	10	11	(-)	3	5.6	192	(-)	(-)	9
5	before after	5 5	35 54	9 47	9.5 12.5	(-) (-)	0.1 0.8	3.6 4.8	70 120	(-) (-)	(-) (-)	26
6	before after	2 3	64 51	69 43	8.0 4.0	(-) (-)	1.1 1.2	1.2 2.7	150 167	(-)	(-)	55 22
7	before after	6	30	29	3.5	(-)	2.2	6.7	134	(-) (-)	(-) (-)	
8	before after	3	35	10	5.0	(-)	1.0	3.8	122	(-)	(-)	
9	before after	3 2	37 32	42 31	14.0 11.5	(-) (-)	0.6 1.4	4.6 8.5	148 130	(#) (-)	(-) (-)	25
10	before after	6 2	25 30	15 13	3.5 4.0	(-) (-)	2.0 1.3		196 160	(-) (-)	(-) (-)	14.5 13
11	before after									(-)	(-)	
12	before after	9	41	21	4.0	(+)	2.2		92	(-)	(-)	23.5
13	before after									(-)	(-)	
14	before after	40 150	90 116	62 68	60 83.5	(-) (-)	3.1 3.6	9.2 9.1	310	(-) (-)	(-) (-)	22 71.5
15	before after	2 3	25 31	16 75	8.5 6.0	(-) (-)	3.7 4.6	7.7 10.1	110 106	(-) (-)	(#) (#)	20
16	before after	5 2	24 18	20 19	8.0 10.0	(-) (-)	2.6 4.0	5.8 5.5	102	(-) (-)	(-) (-)	25
17	before after	2 3	55 70	40 50	6.5 6.0	(-) (-)	1.1 2.4	6.5 8.0	110 122	(+)	(+)	10.5 13
18	before after	5 4	30 26	15 16	9.0 8.5	(-) (-)	0.6 2.4	6.5 5.1	188 172	(-)	(-)	
19	before after	6	43	19	12.5	(-)	0.6	5.9	138	(-)	(-)	
20	before after									(-)	(-)	

Fair と判定したものである。

無効 (Ineffective) と判定したものは 4 例であるがそのうちわけは ① 胆嚢炎; 胆嚢周囲炎 (限局性腹膜炎), ② 胃穿孔; 横隔膜下膿瘍, ③ 腸閉塞, ④ 敗血症, 膀胱頭部癌により胆嚢十二指腸吻合術を行なった例であり, いずれも比較的大きな手術後であり, いちおう重症感染と考えられたために他の抗生物質を併用投与したが治癒傾向がなかった。

中止 (Interrupted) と判定したものは 3 例あるが, これは ① 汎発性腹膜炎, ② 急性虫垂炎, ③ 敗血症, 膀胱腫瘍に対して使用したがいずれも副作用のために投与を中止したものである。①, ③ は頻回の下痢であり, ② は

口内炎のために投与中止を余儀なくされた。これらの副作用は FOM 投与中止により 2~3 日で軽快した。

細菌学的検査について

Table 4 に示すとおり, 11 例に膿および動脈血の細菌培養を行ない 9 例に細菌を検出した。臨床効果と検出菌と主要抗生物質感受性試験 (3 濃度法) の結果は表のとおりである。検出された細菌はグラム陽性双球菌 1 例, グラム陰性桿菌 8 例である。臨床的效果との関係を見ると, 有効と判定されたものはグラム陽性双球菌 1 例, グラム陰性桿菌 4 例である。臨床的に無効であったものはグラム陰性桿菌 3 例である。菌が検出されなかった 2 例はいずれも臨床的に無効であった。他の抗生物質に対する

NPN	Blood			Serum elect.		
	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Na	K	Cl
27	13.5 14.5	402 439	7,300 9,300	135	3.8	101
25	11.7 15.4	459 465	11,100 9,300			
17	9.2 11.7	309 331	22,100 6,700	145	3.7	105
23	14.6 14.2	415 431	12,000 9,200	145	5.5	104
12	12.0 14.8	349 414	11,000 8,200	133	4.0	98
42	7.3	241	9,200	132	4.5	87
11	10.8	355	8,800	137	4.6	102
	13.8 17.7	406 473	3,100 3,100			
	16.8 15.8	461 460	16,600 11,500			
13	11.4 10.5	334 308	15,700 3,900	135 133	4.2 4.0	98 95
26	13.5	374	7,100	143	4.3	107
25			8,200			
	12.2 12.8	355 370	6,400 6,400			
39	13.8 11.0	380 319	8,500 4,600	142 141	3.5 3.4	108 107
			9,800			
26	10.8	348	5,100	137	3.7	100
96	8.0	245	16,400	141	3.7	105
10	13.6 11.1	428 355	12,100 16,600	135	4.5	101
15	13.0 12.0	451 350	4,900 8,500	141	3.9	101
23	10.5	309	18,500			
24	12.8	367	16,400			
	10.3 13.3	269 379	10,200 6,700	133	4.3	93
	14.6 15.6	500 481	14,800 17,900			
	10.9	374	6,000			

感受性試験の結果をみると検出されたこれらの細菌は従来グラム陰性桿菌に対して有効とされている SM, KM, GM, などに対しては感受性を示すものが多かった点と事実上臨床的に有効であったものが5例あることを考慮すると、FOMはグラム陽性双球菌およびグラム陰性桿菌に対してもある程度の効果を示すと考えてよからう。

臨床検査所見におよぼす影響について

FOM投与前に血液検査および肝機能検査、腎機能検査、血清電解質の検査を行ない、症例により投与後もこれらの検査を行なった。その結果はTable 5に示すとおりである。FOM投与により造血障害は認められなかった。白血球数の変化をFOM投与前と後の結果をグラフ

にしたのがFig. 1であるが、臨床的に有効と判定したものはほぼ全例にFOM投与により下降または正常化した。いっぽう、臨床的に無効および中止例の6症例ではFOM投与により正常化したものは1例にすぎず、5例は白血球増多傾向を示した。これらの結果は臨床的效果と一致する。

肝機能検査のうちGOT, GPTの変化をFOM投与前、後の結果をグラフにしたものがFig. 2である。FOM投与前に異常化を示したもので投与後に軽度の上昇を示したものが2例あるが、疾患自体による自然変動を考慮するとFOMによる影響とは考えられない。Table 5に示すとおり、その他の肝機能検査の成績から考えても、FOMはとくに肝機能に悪影響をおよぼすとは思われない。

腎機能検査および血清電解質におよぼす影響についてみると、FOM投与前後で検査したものは少数例しかないが疾患そのものの影響を考えるととくに悪影響をおよぼしたと考えられたものはなかった。

副作用についての検討

投与方法は全例にFOMを20%ブドウ糖20mlに溶解して静注法を行なったが、アレルギーおよびアナフィラキシーショックは1例も認められなかった。治療中に下痢(2例)、および口内炎(1例)のために投与中止のやむなきにいたった症例が合計3例ある。副作用と投与量との関係をみると頻回の下痢を来たした2症例はいずれもFOM1回2g, 1日4g投与を行なったものであり、1回1g, 1日2g投与の症例には下痢などの副作用を認めたものは1例もない。口内炎を来たした症例は1回1g, 1日2g投与を行なった症例である。下痢は投与量との関係がありそうに思われるが、さらに検討を要する。

おわりに

外科的感染症および術後感染防止の目的で20症例にFOM(静注用)1日2~4g投与を4~19日にわたって行なった結果、著効8例、有効5例、無効4例、副作用のために投与を中止したものは3例であった。比較的軽症の感染症および中小手術後の感染防止には有効と考えられる。副作用としては頻回の下痢を来たしたものの2例、口内炎1例がある。下痢は1回投与2g, 1日4gを投与した症例にみられ、重症感染症に対して投与量を多くすると下痢の副作用を生じるという欠点があり、改良の余地があろう。

参考文献

- 1) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969; 3:16~321, 1970

- 2) 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
- 3) 「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(徳島). *Chemotherapy* 23:3226~3231, 1975

CLINICAL EFFECT OF INTRAVENOUS FOSFOMYCIN IN THE FIELD OF SURGERY

KENJI WATANABE, HIROKI USHIO, SHIGEJIRO MATUMURA,
KEISHIN SUNAGAWA, YOSHIO MASAOKA and KAZUO UEGAKI
Department of Surgery, Onomichi General Hospital

Fosfomycin was administered intravenously to 20 patients for surgical infections and prophylaxis of post-operative infection. Intravenous fosfomycin was injected 1g or 2g, after dissolved in 20ml of 20% glucose solution, by one shot a time, and 2 times every 12 hours a day in all patients. Results of treatment were divided into 4 groups, that is, good, fair, ineffective, and interrupted. Clinical effect resulted in good 8, fair 5, ineffective 4, and interrupted 3 patients. Two patients had frequent diarrhea and a patient had stomatitis for side effects 2 or 3 days after administration of fosfomycin.

Fosfomycin (intravenous) is supposed to be effective to slight and moderate surgical infections and prophylaxis of infection after relatively minor surgery.