

Fosfomycin 静注剤の骨関節感染症に対する 臨床的研究と、2, 3の考察について (第2報)

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

い と ぐ ち

すでに前報で発表したとおり、Fosfomycin ははなはだ特異な構造 (Fig. 1) を有する抗生物質であり、その化学名は 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid とされている。また、本物質自体は遊離酸としては不安定であるが、

Fig. 1 Chemical structure of fosfomycin

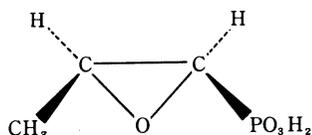


Table 1 MIC of fosfomycin

Organism	FOM-Ca	FOM-Na
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538p	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> A-32	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i> A-120	3.13	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> B-32	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> B-64	12.5	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12 (ML-1629)	3.13	3.13
<i>Escherichia coli</i> A-60	0.2	0.2
<i>Escherichia coli</i> A-102	0.2	0.1
<i>Escherichia coli</i> B-62	0.39	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	25	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K2	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K5	12.5	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K9	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K14	100	100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.78
<i>Proteus</i> sp. (MB838)	0.39	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> A-19	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> A-81	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM1007	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-57	6.25	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-64	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-128	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> B-125	3.13	3.13

Test method : Agar plate method, 37°C, 20 hours
Culture medium : Nutrient agar (Difco)

中性に近いアルカリ側で安定なカルシウム塩と、ナトリウム塩が得られており、そのうち、前者は水に難溶性であるが、後者は良好な溶解性を有しており、前者は経口的投与に使用され、後者は注射剤として用いられている。

前者の整形外科感染症における臨床成績は、すでに前報で発表したため、今回は後者について述べる。

なお、Table 1 に示したとおり、本抗生物質は広範囲抗生物質であり、グラム陽性菌および *Klebsiella* を除く、グラム陰性菌に著明な抗菌性がみられると報告されている。

症 例

本抗生物質を、整形外科領域における骨関節感染症 20 例 (男 14 例, 女 6 例) に投与した。これらの患者の年齢、性別および疾患名は、Table 2, 3 および 4 に示したとおりであり、本抗生物質使用にさいしては、事前に各患者からの承諾を得ている。

また、疾患について一言すると、骨髄炎 13 例中、hematogenous osteomyelitis は 2 例であり、他の 11 例は開放性骨折、または骨手術後にみられた術後感染などによる exogenous osteomyelitis であった。

検 出 菌

Table 2 および 5 に示したとおり、全症例から菌を検出した。すなわち黄色ブドウ球菌を 14 症例から、変形菌を 2 症例から、緑膿菌を 2 症例から、大腸菌を 2 症例から検出しているが、これらが真の感染起炎菌であるかどうかの断定はできなかった。なおこれらの検出菌の種々の抗生物質に対する感受性はディスク法により測定し、Table 6 に示している。

投与量、投与方法、および投与期間

全症例とも、1日量 1g を 5% ブドウ糖液 500 ml または 5% キシリット 350 ml に溶解し、点滴により静脈内に投与した。1日量を 1g としたのは、著者が本抗生物質から分離するナトリウムに注意をはらったわけである。

また、このため投与期間も 4 日から 7 日という短期間としている (Table 2)。なお、点滴の速度もほぼ 10 滴 / 10 秒とした。

効果判定基準

効果判定基準は、種々の条件が重なるため一定の基準を得ることは困難であったが、整形外科的疾患の特異性

Table 2 Clinical results with fosfomycin (i. v.)

Pt. No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dosage	Period	Organisms, detected	Results
1	M.N.	m.	11	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	4 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor (+0)
2	O. T.	m.	34	Suppurative arthritis of knee	1 g	7 days	<i>E. coli</i>	Fair (+2)
3	T. T.	m.	25	Exogenous osteomyelitis of toes	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
4	A. K.	f.	7	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+2)
5	O. J.	m.	14	Post-op. infection of tenotomy of tendo calcaneus	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
6	R. H.	f.	36	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	7 days	<i>Proteus vulg.</i>	Good (+5)
7	C. G.	f.	32	Post-op. infection after suture of tendo calcaneus	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
8	D. I.	m.	23	Exogenous osteomyelitis of ulna	1 g	7 days	<i>E. coli</i>	Fair (+2)
9	T. H.	m.	55	Post-op. infection after amputation of lower leg	1 g	7 days	<i>Proteus vulg.</i>	Good (+5)
10	E. M.	f.	16	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	4 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor (+0)
11	O. D.	m.	27	Suppurative arthritis of knee	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor (+0)
12	K. M.	m.	37	Hematogenous osteomyelitis at humerus	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+1)
13	B. I.	m.	45	Post-op. infection after pedicle skin grafting	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
14	B. H.	m.	45	Hematogenous osteomyelitis at femur	1 g	7 days	<i>Pseudomonas</i>	Fair (+2)
15	K. C.	f.	28	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
16	B. O.	f.	22	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+3)
17	M. A.	m.	57	Exogenous osteomyelitis at lower leg	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair (+2)
18	O. E.	m.	62	Bed sore with paraplegia	1 g	7 days	<i>Pseudomonas</i>	Fair (+2)
19	K. N.	m.	53	Exogenous osteomyelitis at femoral neck	1 g	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor (+0)
20	U. I.	m.	48	Exogenous osteomyelitis of radius	1 g	4 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor (+0)

Table 3 Age and sex of patient treated with fosfomycin (i. v.)

Yrs.	Case		Total
	m.	f.	
0 ~ 9	0	1	1
10 ~ 19	2	1	3
20 ~ 29	3	2	5
30 ~ 39	2	2	4
40 ~ 49	3	0	3
50 ~ 59	3	0	3
60 ~	1	0	1
Total	14	6	20 pts.

を考願し、著者は次のような方法によって効果を判定した。

すなわち、臨床所見（発熱、腫脹、発赤、疼痛、分泌物または膿汁の増減、およびその粘稠度など）、一般検査室成績（血沈、C. R. P.、白血球数など）、および菌検査所見の消長の3項目について検討し、各項目において、全く所見、ないし検査結果が正常となったもの、および著しく改善したものを(+3)、中等度に改善したものを(+2)、改善が軽度に留まったものを(+1)、まったく改善をみなかったものを(+0)とした。次いで各項目における点数を合計し、+9~+7を著効(excellent)、+6~+4を有効(good)、+3~+1をやや効(fair)、+0を無効(poor)とした(Table 7)。

もちろん、これらの3項目について、悪化をみたばあい
は、おのおのその程度により(-1), (-2), (-3)と判

Table 4 Classification of foci treated
with fosfomycin (i. v.)

Diseases	Total
Bed sore	1
Osteomyelitis hematogenous o.	2
exogenous o.	11
Post-op. infections	4
Suppurative arthritis	2
Total	20 pts.

定し、3項目の合計に加えた。

効 果

以上の判定基準によると、著効0、有効2、やや効13、
無効5症例の成績を得た。

Table 5 Organisms detected (fosfomycin i. v.)

Organism	No. of pts.
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Proteus vulgaris</i>	2
<i>Pseudomonas</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	2
Total	20 pts.

Table 6 Susceptibility of organisms detected

Case No.	PCG	MPIPC	ABPC	CER	SM	KM	EM	CP	TC
1. before	+0	+2	+0	+2	+1	+2	+0	+1	+1
after	+0	+2	+0	+2	+1	+1	+0	+1	+1
2. before	+0	+0	+1	+2	+1	+2	+0	+0	+1
after	+0	+0	+1	+2	+1	+2	+0	+0	+1
3. before	+1	+1	+1	+2	+2	+2	+0	+1	+1
after	+1	+1	+1	+2	+2	+2	+0	+1	+1
4. before	+2	+2	+2	+3	+2	+2	+1	+2	+2
after	+2	+2	+2	+3	+2	+2	+1	+2	+2
5. before	+1	+1	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1
after	+1	+1	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1
6. before	+0	+0	+0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
after	+0	+0	+0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
7. before	+1	+2	+1	+2	+2	+2	+1	+1	+1
after	+1	+2	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1
8. before	+0	+1	+2	+2	+2	+2	+0	+1	+1
after	+0	+1	+2	+2	+2	+2	+0	+1	+1
9. before	+0	+0	+0	+1	+0	+1	+0	+0	+1
after	+0	+0	+0	+1	+0	+2	+0	+0	+0
10. before	+1	+2	+1	+2	+2	+2	+1	+1	+1
after	+1	+2	+1	+2	+2	+2	+1	+1	+1
11. before	+1	+2	+1	+2	+3	+3	+1	+1	+1
after	+1	+1	+1	+2	+3	+3	+1	+1	+1
12. before	+0	+1	+0	+1	+0	+0	+0	+0	+0
after	+0	+1	+0	+1	+0	+0	+0	+0	+0
13. before	+1	+2	+1	+2	+3	+3	+1	+1	+1
after	+1	+2	+1	+2	+3	+3	+1	+1	+1
14. before	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0
after	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0
15. before	+1	+2	+1	+2	+2	+3	+1	+1	+1
after	+1	+3	+1	+2	+2	+2	+1	+1	+1
16. before	+1	+2	+1	+3	+2	+3	+1	+1	+1
after	+1	+1	+1	+3	+2	+3	+1	+1	+1
17. before	+2	+3	+2	+3	+2	+2	+1	+1	+1
after	+2	+3	+2	+3	+2	+2	+1	+1	+1
18. before	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0
after	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0	+0
19. before	+1	+3	+1	+2	+2	+3	+1	+1	+1
after	+1	+3	+1	+2	+2	+3	+1	+1	+1
20. before	+2	+3	+2	+3	+2	+2	+1	+1	+1
after	+2	+3	+2	+3	+2	+2	+1	+1	+1

Table 7 Criteria of fosfomycin

Clin. exam.	(+3)	(+2)	(+1)	(+0)
Labo. exam.	(+3)	(+2)	(+1)	(+0)
Bac. exam.	(+3)	(+2)	(+1)	(+0)

Total : (+9) to (+7) : excellent
 (+6) to (+4) : good
 (+3) to (+1) : fair
 (+0) : poor

副 作 用

以上の20症例については、本剤によると思われる副作用、アレルギー性反応をみていない。また、遊離ナトリウムによると思われる症状は全くみられなかった。

また、症例によっては、血液検査、尿検査、肝機能検査をも行なっているが、Fosfomycin投与前に比較して、とくに悪化したものはみられなかった (Table 8 および 9)。

考 按

以上の治療成績に対し、種々の方面からの考按を加えてみたい。

まず、有効例 (第6および第9症例) をみると、2例ともFosfomycinに対するMICが比較的低い変形菌の感染によると思われるものであり、さらに病巣内に骨片固定用の金属材料のような異物を留めていないことなどが、良好な成績を得ることができた主な原因と考えられる。

また、無効例のうち3例 (第1, 第10および第20症例) は、静注用Fosfomycinの治療初期のもので、本抗生物質の投与量が少量で投与期間が短かったゆえと思われる。さらに他の2例 (第11および第12症例) は、いずれも整形外科的にもコントロールし難い症例であり、おそらく他の抗生物質を用いても、良好な効果は期待できなかったものであろう。

いずれにしても、著者が用いたFosfomycinのdaily dosageが少量であったこと、および投与期間が比較的短時日であったことに、前述のとおり治療成績が低かった原因が考えられ、投与量、および投与期間にまだ検討を要する余地があると思われる。

また、第22回西日本化学療法学会総会における静注用Fosfomycinに関するラウンドテーブルディスカッション (1974年12月7日、於徳島) で、各研究機関からの発表をみると、本抗生物質のdaily dosageおよび投与期間は、著者の行なった臨床治験例における投与量を、さらに増加させて、また投与期間を延長させる可能性が判明した次第である。

さらに、著者が行なった経口用Fosfomycinにおける臨床成績からみると、上述のとおり、投与量および投与期間を増加、延長すれば、おそらく、さらに良好な治療成績が得られるであろう。

ま と め

静注用Fosfomycinを整形外科領域の感染症患者20例に使用した治験を述べ、さらに、2, 3の考案を加えた。

Table 8 Renal function test and blood examination of patients treated with fosfomycin (i.v.)

Case No.	Albuminuria		Sediment		BUN (mg/dl)		Erythrocyte (10 ⁴)		Hb (g/dl)		Leucocyte	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
2.	(-)	(-)	nor.	nor.	10.7	11.0	420	411	14.3	13.7	9,800	9,700
3.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.4	16.2	375	366	12.5	12.2	10,200	9,800
4.	(-)	(-)	nor.	nor.	20.3	20.2	387	388	12.7	12.7	9,900	8,800
5.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.3	15.6	403	400	13.3	13.1	9,700	8,900
6.	(-)	(-)	nor.	nor.	14.7	14.7	376	380	12.5	12.5	10,500	8,300
7.	(-)	(-)	nor.	nor.	10.8	11.4	400	392	13.0	12.8	9,900	9,100
8.	(-)	(-)	nor.	nor.	13.3	13.5	355	361	12.0	12.1	9,800	9,000
9.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.3	14.7	363	360	12.3	12.3	11,000	8,600
11.	(-)	(-)	nor.	nor.	12.2	12.2	406	410	13.3	13.3	9,800	9,800
12.	(-)	(-)	nor.	nor.	14.4	14.7	415	411	13.8	13.7	9,700	8,800
13.	(-)	(-)	nor.	nor.	13.3	13.5	399	390	13.0	12.9	11,300	9,700
14.	(-)	(-)	nor.	nor.	11.9	12.5	374	366	12.4	12.3	9,600	9,000
15.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.5	15.4	438	440	14.0	14.0	11,100	9,700
16.	(-)	(-)	nor.	nor.	10.6	11.1	425	423	14.3	14.3	10,700	9,100
17.	(-)	(-)	nor.	nor.	17.7	17.9	355	345	12.1	12.0	9,800	9,000
18.	(+)	(+)	cylind.(+)	cylind.(+)	23.5	24.7	374	380	12.5	12.6	10,500	8,900
19.	(-)	(-)	nor.	nor.	16.6	16.5	403	400	12.8	12.8	10,300	10,100

Table 9 Liver function test of patients treated with fosfomycin (i. v.)

Case No.	Evelyn-Malloy (mg/dl)		MEULENGRACHT		G. O. T.		G. P. T.		Alkaline P-tase (KING-ARMSTRONG)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
2.	0.4	0.5	5	5	19	22	15	17	9.4	8.7
3.	0.5	0.5	4	5	22	24	10	14	3.5	3.5
4.	0.6	0.5	4	5	15	15	11	13	12.5	14.4
5.	0.3	0.4	4	4	18	20	22	18	13.2	13.0
6.	0.4	0.4	5	5	27	33	24	29	8.8	8.5
7.	0.3	0.4	4	5	23	26	20	22	3.5	3.3
8.	0.4	0.4	5	5	20	23	18	16	9.5	9.0
9.	0.3	0.3	4	4	37	38	32	34	6.7	6.6
11.	0.3	0.3	4	4	24	26	20	19	4.7	4.8
12.	0.5	0.5	5	5	29	33	26	23	4.7	4.6
13.	0.4	0.4	4	4	27	25	18	22	4.8	4.8
14.	0.6	0.6	6	5	21	24	22	22	5.3	5.5
15.	0.7	0.7	6	6	23	26	18	24	10.9	11.0
16.	0.6	0.7	5	5	20	19	17	22	9.6	10.3
17.	0.8	0.8	6	6	33	34	28	30	11.7	10.0
18.	0.7	0.8	6	6	36	39	32	34	5.3	5.4
19.	0.6	0.6	5	6	33	35	30	32	12.2	11.8

文 献

- KONDO, S. : An experimental study on the prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. 16th Biennial International Congress, International College of Surgeons, Tokyo, Oct. 8, 1968
- KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the bone marrow. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2) : 114~126, 1969
- KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2) : 127~136, 1969
- KONDO, S. : The concentrations of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy 1 : 864~870, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970
- KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 3). The concentration of Kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) locally administered into the bone fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 17 (1) : 60~64, 1971
- KONDO, S. : Antibiotic concentrations in bone and joint infections. Formal Lecture at the Orthopaedic Society of New York, Nov. 3, 1971
- KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 4). Experimental studies on the distribution of the aminoglycosidic antibiotic concentrations in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1) : 74~97, 1972
- KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 5). Clinical studies on the distribution of aminoglycosidic antibiotic concentrations in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1) : 98~114, 1972
- KONDO, S. ; MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 6). Experimental studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin concentrations into bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 159~189, 1972
- KONDO, S. ; MARUMO, M., KOJIMA, S., TAKEDA, K. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 7). Clinical studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin concentrations into human bone marrow and bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 190~202, 1972
- KONDO, S. ; MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 8). Clinical

- studies on the concentrations of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 203~207, 1972
- 12) KONDO, S.; MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 9). Clinical studies on the distribution of cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations into human bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1) : 32~44, 1973
- 13) KONDO, S.; MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 10). Clinical studies on the concentrations of cephalosporin C antibiotics and penicillin G locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1) : 45~53, 1973
- 14) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 11). Experimental studies on cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations in the bone marrow and in the fracture hematomas, after intramuscular and local administration. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (2) : 90~131, 1973
- 15) 近藤茂 : 新抗生物質 Fosfomycin の骨関節感染症に対する臨床研究と 2, 3 の考察について (第 1 報)。Chemotherapy 23 : 1913~1918, 1975

A CLINICAL STUDY OF FOSFOMYCIN (INTRAVENOUS INJECTION) FOR THE TREATMENT OF BONE AND JOINT INFECTIONS

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College

Twenty patients of bone and joint suppurative infections were treated by means of fosfomycin drip infusion. The daily dosage was 1 g and period of the administration was running from 4 to 7 days.

The results were excellent in none, good in 2, fair in 13, and poor in 4 cases. These results seem to be much improved, if daily dosage is increased and the drug is given in longer period.