

静注用 Fosfomycin の治療経験

服部 奨・小田 裕胤・森脇 宣允・河内山 正

吉田 義夫・中村 修二・津江 和成

山口大学医学部整形外科

1. はじめに

Fosfomycin (1-cis-1, 2 epoxypropyl phosphonic acid, 以後 FOM と略す) は新抗生物質で広範囲の抗菌スペクトラムを有し、とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に著明な抗菌力を持つといわれている。

今回、FOM を整形外科領域の感染症に対して使用し、知見を得たので報告する。

2. 対象

対象は、化膿性骨髓炎 3 例 (うち 1 例は再発したので 2 回投与した)、化膿性関節炎 1 例、開放性骨折 1 例、感染性褥瘡 2 例の計 7 例である。

3. 投与方法

投与方法は FOM 1 回 1 g, 1 日 2~3 回, 1 日量 2~3 g を生食 20 ml とともに 3~5 分間を要して静注した。

投与期間は 14 日間から 29 日間までである。

4. 検出菌

混合感染例もあり、1 症例 1 菌とは限らず 1 症例で 4 種の混合感染を認めたものもあり、また検出不能が 3 例あった。

検出菌は、*Staphylococcus aureus* が一番多く、3 例に、他は *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium*, *Morganella* が各 1 例であった。

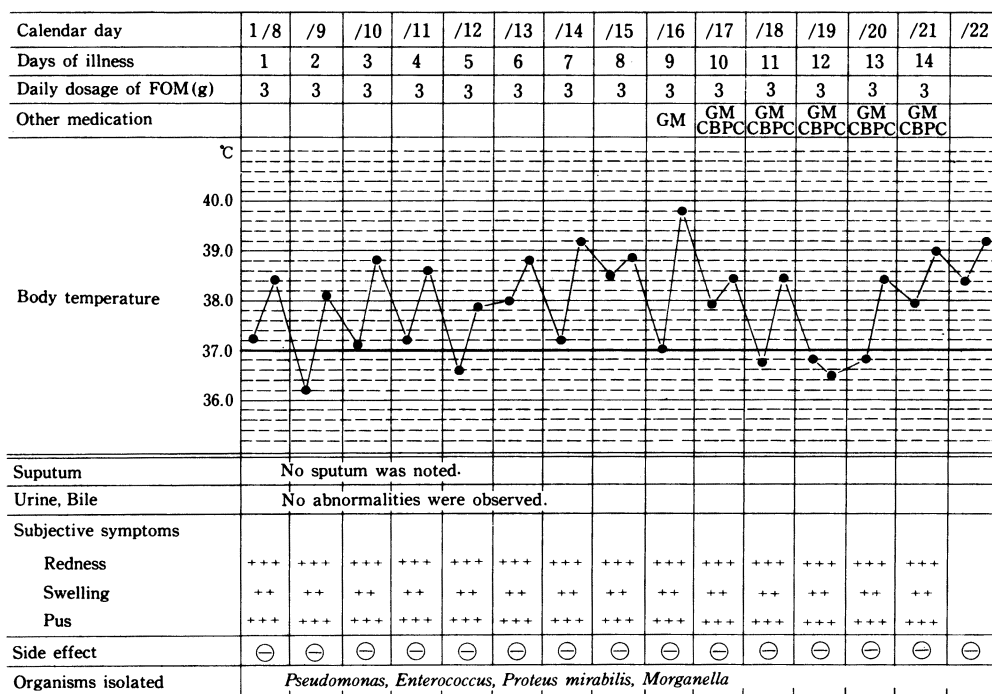
5. 副作用

FOM は 1 g を生食 20 ml とともに、3~5 分と緩徐に静注したが、静注時には疼痛、不快感などはなく、投与後も顕著な自覚的副作用は 1 例も認められなかった。投与初日に悪心、嘔吐、頭痛を訴えた症例が 1 例あった。

Table 1 Case treated by fosfomycin -Na

Case	Age	Disease	Causative organisms	Local findings	Amount of pus discharge
1. (M)	10	Left humeral osteomyelitis	Unknown	All inflammatory symptoms disappeared after administration.	Fistula (-)
2. (M) (primary)	16	Right femoral osteomyelitis, Right femoral open fracture, Re-fracture after operation	<i>Staphylococcus aureus</i>	Secretion markedly decreased. Swelling and oppressive pain improved.	↓↓
(M) (relapse)	16	- ditto -	Unknown	Secretion markedly decreased.	↓↓
3. (M)	14	Right heel osteomyelitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Corynebacterium</i>	All inflammatory symptoms disappeared.	Closed
4. (F)	25	Left suppurative gonitis (Left neuralgic gonitis)	<i>Staph. aureus</i>	Inflammatory symptoms markedly improved except slight swelling.	↓↓
5. (F)	25	Right leg open fracture	Unknown	All inflammatory symptoms disappeared.	Fistula (-)
6. (F)	52	Sacral infectious decubitus	<i>Proteus vulgaris</i>	Secretion markedly decreased. Good formation of granulation.	↓↓↓
7. (F)	54	Sacral infectious decubitus. Spinal apoplexy	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Morganella</i>	Unchanged after 14 days' medication.	Unchanged

Fig. 1 Case 7. ()



E.S.R.	W.B.C.	Clinical effect	Surgical treatment
Markedly improved	Normal	Remarkably effective	
Improved	Slightly decreased	Effective	
Improved	Slightly decreased	Effective	
Normal	Normal	Remarkably effective	Surgery on 3rd day
Improved	Normal	Effective	
Improved	Normal	Effective	
Improved	Normal	Remarkably effective	
Unknown	Normal	Ineffective	

が、FOM を継続投与、翌日以降には上記症状はすべて消失したので、正確に副作用とは断定できなかった。

また、血液検査においても、肝機能、腎機能には長期間投与例があるにもかかわらず、有意の変化は認められなかった。

6. 症 例

症例 1 例, 10 歳 ♂

左上腕骨骨髓炎で、左肩関節の腫脹、疼痛、熱感、運動時痛が著明であったが、FOM 投与後は赤沈値が著明に改善し、局所所見はすべて消失し、著効であった。

症例 2 例, 16 歳 ♂

右大腿骨開放性骨折により、某医で骨接合術をうけた。その術後、右大腿骨骨髓炎と再骨折をきたし、当科に転医した患者で、瘻孔を認め、分泌物が著明で圧痛、腫脹を認めた。

FOM 投与後、分泌物が著明に減少、赤沈値も改善、起炎菌 *Staphylococcus aureus* も消失したが、圧痛は残存、有効であった。

その後しばらくして、起炎菌は検出できなかったが、分泌物の量が、著明に増加したので、再度 FOM を投与するとふたたび分泌物の量は減少した。しかし瘻孔が閉鎖するまでにはいたらなかった、有効であった。

症例 3 例, 14 歳 ♂

右踵骨骨髓炎で約 2 年前から再発をくり返している患

Table 2 Case treated by fosfomycin - Na

Name of patient	Age	Body weight	Dosage of FOM	Diluted solution and amount	Dripping time (min.)	Days of administration (days)	Side effect
1.	10 y.	28.5 kg	1 g × 2/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 4	14	None
2. (primary)	16 y.	38 kg	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	5	17	None
(relapse)	"	"	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	5	15	None
3.	14 y.	43 kg	1 g × 2/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 5	24	None
4.	25 y.	37 kg	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 5	15	Nausea, vomiting and headache on the 1st day of admin. but disappeared afterward.
5.	25 y.	58 kg	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 5	29	None
6.	52 y.	43 kg	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 4	14	None
7.	54 y.	45 kg	1 g × 3/day	Physiological saline sol. 20 ml	3 ~ 4	14	None

者で、瘻孔があり、排膿を認め、起炎菌は *Staphylococcus aureus* と *Corynebacterium* の混合感染であった。局所所見はこの他には腫脹を認めるだけで、発赤、熱感などは、認められなかった。投与開始後3日目に病巣搔爬を施行、投与終了後、瘻孔はなく局所の炎症症状はすべて消失し、有効であった。

症例4 例、25歳 ♀

神経病性膝関節症の患者で、化膿性の膝関節炎を合併、腫脹、疼痛、排膿が著明であった。FOM投与後、分泌物の著明な減少、赤沈値の改善を認め、起炎菌である *Staphylococcus aureus* は投与後に消失した。しかし腫脹は軽度に残存、有効例であった。

症例5 例、25歳 ♀

交通事故で右下腿骨開放性骨折により当科へ入院、保

存的に加療、開放創部には発赤、腫脹、熱感、圧痛が持続した。FOM投与後、こうした各所の炎症症状はすべて消失、赤沈値もかなり改善した。有効であった。

症例6 例、52歳 ♀

胸髄腫瘍摘出術後の患者で、仙骨部に直径5cmの感染性褥瘡があり、分泌物は著明で、起炎菌は *Proteus vulgaris* であった。FOM投与後、分泌物が著明に減少、肉芽増生良好で起炎菌は消失、著効であった。

症例7 例、54歳 ♀ (Fig. 1)

脊髓卒中例で、仙骨部に広範な皮膚壊死をきたし、発熱、発赤、腫脹、排膿が著明に認められた。この時期にFOMを投与途中、CBPC 1g, GM 40 mgを併用したが、炎症がきわめて強く、そのため、14日間投与後も症状の改善は認められなかった。

Table 3 Laboratory findings of fosfomycin-Na

Name		1.		2.				3.		4.	
Disease		Left humeral osteomyelitis		(primary)		(relapse)		Right heel osteomyelitis		Left suppurative gonitis	
				Right femoral osteomyelitis	Right femoral osteomyelitis						
Test item	Normal range	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Hb.	M : 14~18, F : 12~16g/dl	11.9	11.7	14.5	15.2	15.1	14.6	13.0	15.5	10.8	12.4
Serum protein	6.5~8g/dl	6.6	7.0	8.2	7.5	7.5	7.4	6.7	8.1	7.0	7.8
Blood sugar	70~100mg/dl	80	92	79	75	92	84	80	92	80	68
A/G ratio	1.2~1.8	0.74	1.0	0.71	0.79	0.74	0.76	1.09	1.03	0.63	0.73
Icteric index	4~6	4	4	4	4	4	3	5	9	2	4
Total bilirubin	0.2~0.8mg/dl								1.2		
CCFT	0~1	0	0	1	0	0	0	2	1	1	0
Albumin	3.5~5g/dl	2.8	3.5	3.4	3.3	3.2	3.2	3.5	4.1	2.7	3.3
Globulin	2.5~4g/dl	3.8	3.5	4.8	4.2	4.3	4.2	3.2	4.0	4.3	4.5
Cholinesterase	0.75~1.1 ΔpH	0.63	0.96	0.72	0.70	0.80	0.80	0.70	0.77	0.51	0.85
15min. bilirubin	40~60%								41.7		
Alk. phosphatase	1~4 u	4.1	5.2	3.6	3.6	3.5	2.9	7.1	5.8	3.1	2.0
Cholesterol	130~200mg/dl	152	245	142	140	136	113	135	181	113	162
Phenol turb. test	8~15 u	7	17	9	10	10	6	10	12	5	8
N P N	20~30 mg/dl	21	21	26	22	20	26	21	23	26	24
Urea N	6~15mg/dl	10	10	10	10	8	11	8	11	13	11
G P T	~33 u	27	39	20	5	5	10	13	3	16	12
R B C	M : 450~550 F : 400~450 ×10 ⁴ /mm ³	428	428	498	504	512	504	426	524	342	466
Ht.	M : 40~55 % F : 37~47 %	35.6	35.4	44.0	45.0	45.0	43.7	39.8	45.8	33.8	44.0
Thrombocytes	60~200/100 1F	121	122	154	148	98.0	195	110	182	253	129
W B C	4000~10000/mm ³	5300	6800	15100	13200	13400	12000	4400	7600	7900	9400
Na +	136~148mEq /L	137	141	137	143	140	142	143	136	141	143
K +	3.6~5mEq /L	4.4	4.4	4.3	4.5	4.5	5.0	3.7	4.6	4.3	4.3
Cl -	98~105mEq /L	97	98	99	98	98	100	108	100	99	103
ESR 1hr.		60	8	36	16	16	11	3	5	112	38
2hr.		94	20	76	36	40	28	10	18	134	70
average		53.5	9	37	17	18	12.5	4	7	89.5	36.5

起炎菌は *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis*, *Morganella* の混合感染であり、投与後も不変であった。

褥瘡の程度が非常に高度であったので、薬剤の効果に限界があることが認められた。

7. 治療効果判定

治療効果基準を次のとおり定めた。

治療効果の判定基準は、FOM の投与前と投与後を比較して、起炎菌、局所所見、熱型、赤沈値、白血球数などが、

著明に改善されたもの …………… 著効

改善されたもの …………… 有効

改善される傾向にあるもの …………… やや有効

全く効果のないもの …………… 無効

以上の判定基準により、7 症例 8 例の治療成績をみると、

著効 3 例、有効 4 例、無効 1 例

で、有効率は 87.5% であった。

8. 考 按

FOM を整形外科領域でよく経験する感染症に対して投与した。

Staphylococcus aureus が起炎菌である、大腿骨骨髓炎、踵骨骨髓炎、化膿性膝関節炎、および *Proteus vulgaris* が起炎菌である感染性褥瘡、起炎菌の検出が不能であっ

5.		6.		7.	
Right leg open fracture		Sacral infectious decubitus		Sacral infectious decubitus	
Before	After	Before	After	Before	After
12.5	11.4	12.8	14.0	13.4	12.9
7.3	6.3	6.2	6.7	7.6	5.9
79	79	92	80	105	93
1.03	1.25	0.59	0.97	1.11	0.55
7	5	3	8	5	5
			0.6		
0	0	0	0	0	0
3.7	3.5	2.3	3.3	4.0	2.1
3.6	2.8	3.9	3.4	3.6	3.8
0.87	0.87	0.22	0.50	0.94	0.48
			67.0		
2.5	2.4	2.9	2.4	2.8	2.8
219	103	152	215	268	225
13	8	7	16	19	14
24	20	17	22	24	17
12	11	6	10	11	6
4	20	12	5	27	11
377	405	382	438	385	404
35.2	37.2	37.7	41.2	35.8	39.1
119	123	108	111	120	129
9100	6800	7100	6000	7100	6500
134	140	135	140	137	138
3.5	4.1	4.2	4.0	3.9	4.1
97	99	96	102	100	101
68	30	33	20	unknown	unknown
98	65	60	50	unknown	unknown
58	31.25	31.5	22.5	unknown	unknown

た上腕骨骨髓炎，下腿骨開放性骨折の全例に効果が認められた。

しかし1例，重篤な感染性褥瘡に対しては，広範な皮膚壊死を生じ，発赤，腫脹も高度で，排膿が著明といった高度の炎症時に FOM を投与したが，効果なく，薬物投与の限界を認めた。

副作用は1例に，悪心，嘔吐，頭痛が投与初日には認められたが，これは FOM を継続投与したにもかかわらず，翌日から消失した。そのため厳密には副作用とは認めがたかった。

そのほかの症例にはなんら副作用は認められず，また24～29日間といった長期投与例にも，肝機能，腎機能には，なんらの有意の変化も認められなかったので，FOM は長期連用しても副作用は少なく，抗菌スペクトラムの広い抗生物質で有効率はきわめて高く，安心して使用できる薬剤であるといえる。

参 考 文 献

1. FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* —1969: 316～321, 1970
2. 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
3. 第22回日本化学療法学会西日本支部総会，ラウンドテーブルディスカッション「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。 *Chemotherapy* 23: 3226～3231, 1975
4. 第22回日本化学療法学会総会，シンポジウム「Fosfomycin の評価」。 *Chemotherapy* 22: 1546～1554, 1974

CLINICAL TRIALS WITH FOSFOMYCIN
FOR INTRAVENOUS INJECTION
IN THE ORTHOPEDIC INFECTIOUS DISEASE

SUSUMU HATTORI, HIROTSUGU ODA, NORIYOSHI MORIWAKI, TADASHI KOCHIYAMA,
YOSHIO YOSHIDA, SYUJI NAKAMURA and KAZUNARI TSUE

Department of Orthopedic Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi

(Director : Prof. SUSUMU HATTORI)

Fosfomycin is a new broad spectrum antibiotic and effective particularly against gram-negative microorganisms.

We have applied fosfomycin clinically to the infections in the orthopedic field, and findings will be described as follows :

1. The patients consisted of 3 cases of suppurative osteomyelitis (one of them was recurred and treated twice), 1 case of suppurative gonitis, 2 cases of infectious decubitus, and 1 case of open fracture of r-leg. As recurred cases were counted two, total were 8 cases.
2. Intravenous injection of the sodium salt of fosfomycin was carried out with physiological saline solution and diluted to a volume of 20 ml.
Dose of 1 g was injected over periods of 3 to 5 minutes at a daily dose of 2 to 3 g for 14 to 29 days.
3. The result was remarkably effective in 3 cases, effective in 4 cases, ineffective in 1 case, effective ratio being thus 87.5%.
4. As for the side effect, remarkable complaint was not observed.
5. The tests were carried out on the hepato-renal functions and the hematologic and biochemical examinations before and after administration, and no remarkable abnormal finding was noticed.