

耳鼻咽喉科領域重症感染症に対する静注用新抗生剤 Fosfomycin についての臨床的研究

坂 本 裕・松 川 純 一

本 村 美 雄・新 川 敦

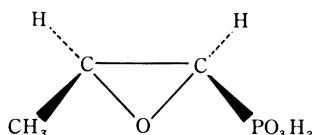
川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

I 結 言

Fosfomycin (以下 FOM と略す) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社の研究陣により *Streptomyces fradiae* などから分離された新しい抗生物質で、極めてユニークな化学構造を有し、従来から知られている他の抗生物質とは関連を持たず、細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害し、特異な抗菌作用を示すとされている。そしてその構造が極めて簡単なために現在では合成法により製造されている。

化学名: 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid

構造式:



本物質の有効性に関する基礎的研究の結果、広い抗菌スペクトラムを示し、他剤との間に交差耐性はなく、各種細菌による感染治療実験では経口あるいは静脈内投与により、グラム陰性菌感染症にも著明な治療効果を示すことが明らかになっている。

本物質の安全性に関する検討において、急性毒性は極めて低く、亜急性毒性、慢性毒性および催奇形試験でも特記すべき毒性を認めていない。また一般薬理作用の検討結果でも特異的作用を認めず、本物質は極めて安全性の高い薬剤であると考えられている。

また FOM は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カルシウム塩とナトリウム塩が得られ、その溶解性、吸湿性などの物性から経口剤としてカルシウム塩 (分子式 $C_3H_5CaO_4P \cdot H_2O$) を、注射剤としてナトリウム塩 (分子式 $C_3H_5Na_2O_4P$) が用いられている。

われわれはさきに耳鼻咽喉科領域の感染症に対し FOM 経口剤を投与した成績について発表¹⁾したが、今回は上気道の高度の化膿性炎症を伴う耳鼻科領域としては重症に属する感染症を主な対象として静注用 FOM を使用する機会を得たのでここに報告する。

II 臨床成績

(1) 使用対象

川崎市立川崎病院において昭和 49 年 8 月から昭和 50 年 1 月までの 6 カ月間に入院治療を要する重症の耳鼻科領域感染症 13 例を対象とした。その疾患別内訳は急性腺窩性扁桃炎 9 例、扁桃周囲膿瘍 2 例、耳介蜂窩織炎、急性喉頭蓋炎各 1 例である。耳介蜂窩織炎を除く他の 12 例はいずれも高度の上気道炎に伴う強い嚥下障害と高熱などの症状をきたしたもので、耳介蜂窩織炎は両耳介および外耳周辺に高度の瀰漫性炎症をきたしたものであり、すべて外来治療としての限界をこえた重症感染症であったため、入院のうえ FOM 静注剤を投与したものである。

また年齢、性別分類では 19 歳から 41 歳までの男性 7 例、女性 6 例であり、すべて成人である。

(2) 投与方法

全例 FOM ナトリウム塩 2.0 g (力価) を 5% キシリットまたは 5% ブドウ糖 500 ml に溶解し約 2 時間で点滴静注を行ない、これを 1 日 2 回 12 時間間隔で行なった。すなわち原則として午前 8 時～10 時および午後 8 時～10 時の 2 回 1 日 4.0 g を投与した。ただし 1 例 (No. 2) を除き退院日は午前中 2.0 g 投与だけであり、また初日 (入院日) は外来から緊急入院のかたちとなるため午前の投与時間が午後にずれているばあいが多い。なお 5% ブドウ糖を使用した症例は Table 1 に * 印で示した。

使用期間は Table 1 に示すとおり最短 4 日、最長 9 日、平均 6.4 日、投与総量は最少 14 g、最大 34 g、平均 23.1 g である。

なお、FOM の臨床効果を観察するため、本剤投与中は他の薬剤の併用はコカルボキシラーゼ (Vit B₁) 50 mg (全例に使用) 以外は行なわなかった。

また同様の理由で治療効果に影響をおよぼす外科的処置は原則として行なわなかったが、症例 No. 10 だけは膿瘍切開術を施行し、このばあいは後述の基準を 1 段階下げて判定した。

(3) 治療効果判定基準

FOM 静注投与による治療効果の判定は、著効 (Excellent): 4 日以内に発赤、腫脹、疼痛などの主要症状が消失したもの。有効 (Good): 7 日以内に主要症状がほぼ軽快したもの。やや有効 (Fair): 7 日の時点で治癒傾向を示

Table 1 Case presentation

Case	Age, Sex	Diagnosis	Dose			Organism isolated	Sensitivity (MIC) ($\mu\text{g/ml}$)					
			Daily (g)	Days	Total (g)		FOM	CER	CEX	CET	ABPC	NA
1. A. I.	41 M	Acute lacunar tonsillitis	4*	8	30	Normal flora						
2. N.W.	19 M	Peritonsillar abscess	"*	8	32	"						
3. S.H.	35 M	Acute lacunar tonsillitis	"	7	26	<i>Strepto. hem. β</i>	3.125	0.2>	0.2>	0.2>	0.2>	100<
4. S.M.	25 F	Ear phlegmon	"	9	32	<i>Staph. aureus</i>	3.125	0.2>	1.56	0.2>	0.2>	25
5. M.Y.	19 F	Acute lacunar tonsillitis	"	6	22	Normal flora						
6. R.K.	33 F	"	"	4	14	<i>Strepto. hem. β</i>						
7. T.O.	28 M	Acute epiglottitis	"	9	34	Normal flora						
8. T.I.	26 F	Acute lacunar tonsillitis	"	6	18	"						
9. A.K.	32 M	"	"	6	20	<i>Strepto. hem. β</i>	3.125	0.2>	0.2>	0.2>	0.2>	100<
10. M.K.	21 M	Peritonsillar abscess	"	5	18	Normal flora						
11. Y.S.	23 F	Acute lacunar tonsillitis	"	5	18	"						
12. K.W.	31 M	"	"	5	18	"						
13. S.Y.	25 F	"	"	5	18	"						

* : with 500 ml, of 5% glucose No marked : with 500 ml of 5% xylit

すが、なお追加治療を要するもの。無効 (Poor) : 7日の時点ではほとんど治癒傾向を示さないもの、の4段階とし、その最終判定は診療担当医である共同研究者4名の合議検討により行なった。

一般に耳鼻科領域感染症は minor infection であり、この基準はやや過大の感があるが、今回の症例は当科領域においては重症に属する入院治療例であり、適当なものと考えられる。

(4) 治療成績

耳鼻咽喉科領域感染症13例に対しFOM静注剤を投与した結果はTable 2に示したとおりであるが、以下各疾患別に述べる。

i) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患9例に対しFOM 4.0 g/日点滴静注した結果そのうち7例は2~4日以内に高度の咽頭痛、嚥下障害、発熱、扁桃白苔、発赤、腫脹など自他覚所見が著明に消退した。扁桃膿栓からの分離細菌は3例においていずれも *Stre-*

ptococcus hemolyticus β 型が検出され、そのうち2例はMICの測定が可能であったが、いずれもFOMに対し3.125 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

なお症例No. 8はLCM 1,200 mg/日、1日間、No. 11はCEZ 1.0 g/日およびCEX 1.5 g/日3日間をそれぞれFOM投与開始前に外来において使用したが効果を認めず、嚥下痛などの主症状が持続したため入院のうえFOMを使用するにいたったものである。

ii) 扁桃周囲膿瘍

本疾患2例に対しFOM 4.0 g/日点滴静注した結果、2日目には嚥下痛、扁桃周囲の発赤、腫脹は著明に消退した。他の1例も主要症状の急速な消失をみたが、この例 (No. 10) は入院時、膿瘍の切開、排膿処置を行なったため、判定基準を1段階落として判定した。

なおこの2例とも常在菌だけで原因菌と思われるものを分離検出することはできなかった。

iii) 耳介蜂窩織炎

		Surgical treatment	Effect	Side effect		
KM	GM					
25	12.5	—	Excellent	(—)		
		"	"	"		
		"	Fair	"		
		0.78	0.78	"	Excellent	"
		"	Fair	Eruption		
25	12.5	"	Excellent	(—)		
		"	Good	"		
		"	Excellent	"		
		"	"	"		
		Incision	Good	"		
		—	Excellent	"		
		"	"	"		
		"	"	"		
		"	"	"		

本疾患1例(No.4)に対しFOM 4.0 g/日9日間点滴静注を行なった結果、両耳介およびその周囲軟部組織半径5 cmにおよぶ広範囲の発赤、腫脹、疼痛、発熱(入院時39.0℃)は急速に消退し、2日目には平熱に復し、4日目には局所の炎症症状もほとんど認めなくなった。

本症例では治療前、局所膿汁中から *Staphylococcus aureus* を検出し、そのFOMに対するMICは3.125 μg/mlを示した。しかし6日目には菌は検出されなかった。

iv) 急性喉頭蓋炎

本疾患1例(No.7)にFOM 4.0 g/日9日間点滴静注を行なった結果、嚥下障害、頸部リンパ節腫脹、発熱(38.9℃)などの主要症状は3日目にはほとんど消失するにいたったが、喉頭蓋の発赤、腫脹の消退には7日を要した。

この症例では起炎菌の検出はできなかった。

(5) 副作用

FOM 1日4 g分2で点滴静注を行なった結果、臨床的に認められた副作用は発疹の1例だけで、発現率は13例

中1例7.7%である。以下、この症例につき詳述する。

症例 No. 5 M.Y. 19 yrs, ♀ (BL 163 cm, BW 61 kg)
急性腺窩性扁桃炎

11月上旬風邪羅患後、嚥下困難、咽頭痛、40℃におよぶ発熱あり来院、初診時両側扁桃炎赤腫脹高度、白苔多量に付着し外来治療は困難と思われたためただちに入院のうえFOM 4 g/日、分2で点滴静注を開始した。入院時38.2℃の発熱は4日目には36.2℃まで下降したが、扁桃炎、咽頭痛などの自他覚所見はなおかなり残存したためFOM投与を続行したところ、6日目午前中の点滴投与終了後まもなく、前膊部および大腿部を中心に発赤、痒痒感を伴う麻疹様発疹を認めたので、以後のFOM投与を中止し、他の抗生剤に切替えた。この時点で自他覚所見の改善はなお充分でないと判断された。発疹発現までのFOM使用総量は6日間12時間ごと11回2 gずつ投与で計22 gであった。前述したとおり溶解液は5%キシリット500 ml、併用剤はコカルボキシラーゼ50 mgだけである。この発疹は投与を中止し、ステロイド軟膏を塗布することによってまもなく消失し、色素沈着などの後遺症は残らなかった。なお本症例はFOM中止後CECを投与したが、CEC2日間4.0 g投与の段階ではほぼ類似の発疹を認めたので、かなり薬剤アレルギー体質の強い傾向があり、必ずしもFOMだけに起因するものではないと考えられる。

以上に記した症例No.5を含む全13症例のFOM投与前後の一般臨床検査所見の変動はTable 3およびFig. 1~3に示すとおり、とくに病的な変化は認められなかった。白血球の減少の認められる症例が多いが、これは使用前の炎症性白血球増多を考慮すれば当然のことであり、FOM固有の薬理作用とは考えられない。またBUNはむしろ改善された例が多いが、これは点滴により水分平衡が改善されたためと考えられる。

III 総括および考察

FOMの抗菌力については臨床分離耐性株を含む各種病原細菌、とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に対し顕著な抗菌活性を示すとされている。しかし耳鼻科領域の感染症は主に上気道感染症であり、当然グラム陽性球菌が主役を演じることになる。われわれの成績についてみると、今回の症例中菌の検出し得た4例では *Streptococcus hemolyticus* β型3例、*Staphylococcus aureus* 1例という結果であり、これに対するFOMのMICは、測定し得た3例とも3.125 μg/mlと比較的低濃度で発育を阻止し得ているが、いずれのばあいもCER, CEX, CET, ABPCにはおよばず、また1例を除きNA, KM, GMより優れていた(Table 1)。また共同研究者の松川¹⁾によるFOM内服剤に関する研究によれば、耳鼻科領域

Table 2 Results of FOM for intravenous injection

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness(%)
Acute tonsillitis	9	7	0	2	0	77.8
Peritonsillar abscess	2	1	1	0	0	100
Ear phlegmon	1	1	0	0	0	100
Acute epiglottitis	1	0	1	0	0	100
Total	13	9	2	2	0	84.6

Fig. 1 Influence of FOM for intravenous injection on renal function

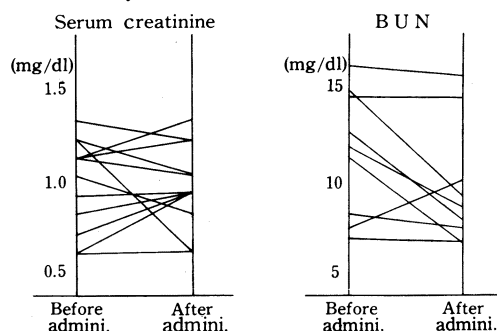
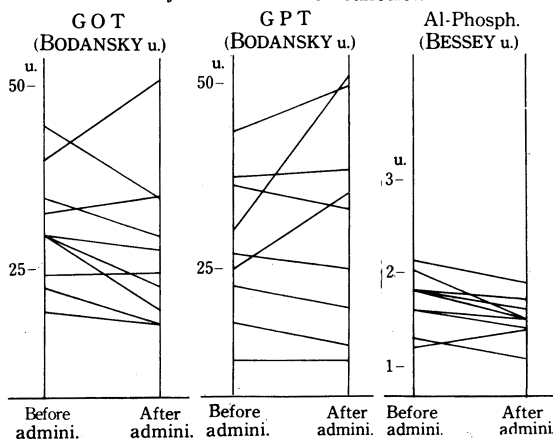
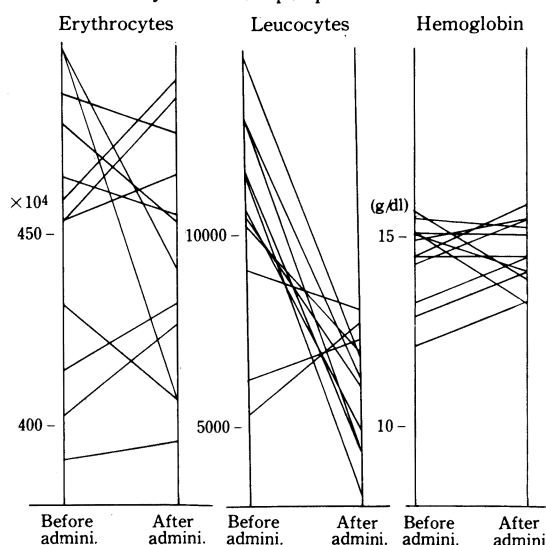


Fig. 2 Influence of FOM for intravenous injection on liver function



感染症 25 例中菌の検出されたもの 14 例においてその起炎菌をみると *Streptococcus hemolyticus* β 型 7 例, *Staphylococcus aureus* 3 例, *Diplococcus pneumoniae* 2 例, *H. influenzae*, *Proteus* 各 1 例 (混合感染を含む) などとなっており, それに対する FOM の MIC も $3.125 \mu\text{g/ml}$ 4 例, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 2 例, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 5 例と ABPC, CER などに比し劣る結果となっていることが報告されている。耳鼻科領域感染症の起炎菌におけるこの傾向は岩沢²⁾らの報告をまつまでもなく普遍的なものであり, FOM の抗菌スペクトルとは必ずしもよく一致するとは言いがたい。しかしながら臨床的には極めてよい効果を示し, Table 2 に示すとおり 13 例中著効 9 例, 有効 2 例,

Fig. 3 Influence of FOM for intravenous injection on peripheral blood



有効率 84.6%, 著効率 69.2% であった。これは静注用 FOM について本邦における最初の報告³⁾ (われわれの成績を一部含む) に示された 32 例中の有効率 83.3% にはほぼ一致する成績である。このように細菌学的効果が必ずしも満足すべき成績を示さないにもかかわらず臨床的にはよい結果が得られた理由については, 今回われわれが施行しなかった血中濃度, 組織内移行などを含め各方面からの検討にまたねばならないが, 基礎的見地からみて FOM は G6P または α GP 取り込みのルートから菌体内に入って発育を阻害するとの報告⁴⁾もあり, たんなる MIC 以外の要素も当然関与していることが考えられる。また臨床の見地からみれば今回われわれの用いた投与量, 投与方法などが minor infection である我科領域感染症に対し適切なものであったことも 1 つの理由であろう。

次に耳鼻科領域の感染症に対し本剤のような静注用抗生剤を使用することの妥当性, 必然性の有無についてふれてみたい。たしかに我科領域感染症はいままでたびたび述べてきたように一般的には minor infection に属するものであり, 経口抗生剤で充分なばい菌が大部分であることは事実である。しかし咽頭のような気道, 食道の関門

Table 3 Laboratory findings before and after administration of FOM for intravenous injection

Case No.	Urine protein		Serum creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (BODANSKY u.)		GPT (BODANSKY u.)		Alkali phosphatase (BESSEY u.)		Erythrocytes ($\times 10^4$)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	—	—	1.1	1.0			40	50	30	50	1.8	1.7	414	482
2	+	—	1.2	0.6			50		40		2.1		499	405
3	—	—	1.2	1.0			33	35	25	35	2.0	1.5	498	440
4	—	—	1.0	0.8			20	18	23	20	1.2	1.4	391	396
5		—	0.8	0.9	12.6	7.8	30	20	18	15	1.8	1.5	487	476
6	+		0.6	0.6	11.2	6.5	30	28	27	25	1.6	1.4	431	406
7	+	—	1.1	1.3	11.8	8.5	30	23	36	33	1.8	1.6	479	453
8	—	—	0.6	0.9	6.7	6.7	25	25	13	13	1.6	1.5	432	
9	+	—	1.1	1.2	14.8	9.1	30	23	37	38	2.1	1.9	459	492
10	—	—	0.9	0.9	14.3	14.3	45	35	43	48	1.6	1.5	465	455
11		—	0.9	0.9	8.0	7.3		20		20		1.1	454	466
12	—		1.3	1.2	16.0	15.5	35	30	45	48	2.0	1.5	454	488
13		—	0.6	0.9	7.3	9.8	23	18	13	13	1.3	1.1	402	427

に高度の急性化膿性炎症をきたしたばあいは、強い嚥下障害（まれには呼吸困難さえも）を起こし、水分平衡も乱れ、経口抗生剤の投与は全く不可能となり、入院、点滴を要することも決して少なくないのである。本論文で取扱ったようなこの種の重症感染症の発生頻度についてみると、当院耳鼻科のばあい、昭和49年11月から昭和50年1月までの3カ月間に、11名がこのような高度の急性感染症のため入院している。この期間における当科入院患者数102名、外来新患者数732名に対しそれぞれ、10.8%、1.5%に相当する数である。急性感染症以外の入院はほとんど手術目的である。この数値は病院の性格や地域・季節などによって多少の変動はあろうが大幅な相違はないものと思われる。したがって換言すれば耳鼻科外来患者数の1~2%に点滴に混入可能な静注用抗生剤が必要であるということになり、経口、筋注の抗生剤とともに、耳鼻科領域の感染症に対する静注用抗生剤の価値は極めて高いといえる。しかも感染の部位的特異性によって症状は一時的にはかなり重篤になるものの、感染の規模自体はあくまで小範囲の minor infection であるため、抗生剤の投与直後から劇的な効果が発揮されるばあいが多く、これが今回の70%という満足すべき著効率となって現われたと考えられる。

最後に耳鼻咽喉科手術後の感染予防における静注用抗生剤の意義について述べたい。前出のように耳鼻科入院患者の90%に近い数が手術目的であり、鼻副鼻腔、中耳、咽頭、良性悪性腫瘍などに対する手術後、外部からの汚染を極めて受けやすい特殊な術野であることも関係して、術創治癒のさまたげとなる感染を防ぐために抗生剤を使用することは極めて重要なことである。しかも扁桃摘出術を典型例として耳鼻科手術後は2~3日の間、

経口摂取が困難となることも少なくない。そのため術後2~3日の間、水分補給や出血対策を目的とする点滴中に副作用の少ない、なるべく広範囲の静注用抗生剤を混注することは大きな意義があり、大多数の臨床において採用しているものと思われる。今回のわれわれの症例には感染予防の症例は含まれていないが、将来静注用 FOM がこの方面にも活用され得る可能性も十分に考えられる。

IV 結 論

1) 耳鼻咽喉科領域における重症感染症13例に対し、新しい静注用抗生剤 FOM を使用した結果を臨床的に検討した。その疾患別内訳は急性腺窩性扁桃炎9例、扁桃周囲膿瘍2例、耳介蜂窩織炎、急性喉頭蓋炎各1例である。これに対し静注用 FOM 4.0 g/日分2で点滴静注を行なった結果、著効9例、有効2例、著効有効をあわせた有効率84.6%という成績が得られた。

2) 副作用として1例に全身発疹を認めたが投与中止により消退した。なお、FOM 投与前後に腎、肝機能検査、血液細胞成分検査を施行したが病的変動を認めなかった。

3) 病巣から検出し得た起炎菌は *Streptococcus hemolyticus* β 型3例、*Staphylococcus aureus* 1例であり、これに対する FOM の MIC はいずれも 3.125 μ g/ml を示したが、CER, CEX, CET, ABPCよりは劣る結果であった。

4) 当院において耳鼻科入院患者の10.8%、外来新患の1.5%が重症の急性感染症であることから耳鼻科領域においても感染症の治療のばあい点滴中に混注可能な静注用抗生剤は極めて重要な役割を持つものであることを示した。

文 献

- 1) 松川純一、他：新しい抗生剤 Fosfomycin の耳鼻咽

Leucocytes		Hemoglobin (g/dl)		Blood platelets ($\times 10^4$)	
Before	After	Before	After	Before	After
9100	8000	14.8	15.4	14.8	14.0
13000	4100	15.6	13.8	16.7	29.8
13000	6100	15.4	15.2		25.9
5300	7700	12.0	13.2	12.4	26.1
10300	6800	15.0	13.1	20.3	
10500	6000	12.8	14.0	21.0	25.0
10700	4900	14.4	15.8	13.0	18.2
12100		13.4			
11700	4200	15.0	15.0	20.8	31.0
14800	6700	14.2	15.4	22.5	22.5
11300	4300	14.4	14.4	20.5	38.0
11500	3100	15.0	14.0	18.7	22.0
6200	7200	13.2	14.4		

喉科領域感染症に対する治療成績。Chemotherapy 23: 2029 ~ 2035, 1975

- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cephadrine に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23: 502~515, 1975
- 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) MATA, J.M. *et al.*: Fosfomycin: *In vitro* activity. Med: Act., Drugs of Today 10, (Suppl.): 169 ~ 180, 1974

THE CLINICAL STUDIES ON INTRAVENOUS NEW ANTIBIOTIC, FOSFOMYCIN TO THE OTO-LARYNGOLOGICAL ACUTE SEVERE INFECTIONS

YUTAKA SAKAMOTO, JUN-ICHI MATSUKAWA,

YOSHIO HOMMURA and ATSUSHI SHINKAWA

Department of Oto-laryngology, Kawasaki City Hospital

1) A new antibiotic fosfomycin (FOM) was administrated intravenously to 13 cases of otolaryngological acute severe infections, and its clinical effect was discussed. These cases were 9 acute lacunar tonsillitis, 2 peritonsillar abscess, 1 ear phlegmon and 1 acute epiglottitis. Two g at 8:00 a.m. and asame dose at 8:00 p.m., 4 g per day, were administrated intravenously by drip infusion. Nine cases showed excellent, 2 cases showed good effect, and the clinical effectiveness of FOM was estimated as 84.6%.

2) We noticed a slight eruption in 1 case as a side effect, but it was disappeared promptly by suspending FOM administration. No abnormal data were seen in the renal, liver function tests and peripheral blood by administrating FOM.

3) Three *Streptococcus hemolyticus* β and 1 *Staphylococcus aureus* were detected in the lesions. FOM's MIC to these bacteria was 3.125 μ g/ml in every case and it was inferior to that of CER, CEX, CET and ABPC.

4) In the otolaryngological service of our Kawasaki City Hospital, 10.8% cases of admitted patients and 1.5% cases of newly-visited patients were diagnosed and treated as acute severe infections. This fact shows that an antibiotic which can be administrated intravenously by drip infusion plays an important role in the treatment of oto-laryngological, acute severe infections, especially those of upper respiratory tract.