

急性口腔感染症に対する静注用 Fosfomycin の臨床効果

志村 介三・大音 篤孝・飯田 祥了

神奈川歯科大学口腔外科学教室

はじめに

Fosfomycin はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新しい抗生物質であり、毒性が低く、作用がすみやかで、耐薬性にもすぐれた安全度の高い抗生物質であるといわれる。その構造式はきわめてユニークで他剤との交差耐性もなく、本剤のナトリウム塩は水に対する溶解性も良好で注射剤として用いることができ、また、カルシウム塩は酸に対して安定しており経口剤として適しているという¹⁾。本剤は 1969 年、第 9 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy において発表されて以来、さらに基礎的および臨床的に検討がなされ、わが国においても 1974 年 6 月、第 22 回日本化学療法学会総会²⁾でその経口剤に関するシンポジウムが行なわれ、各方面から検討されてその有効性が確認された。

今回、われわれは本剤のナトリウム塩である静注用 Fosfomycin を急性口腔感染症に使用し、臨床効果を検討したのでその成績の概要を報告する。

薬剤について

Fosfomycin は化学名を 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid といい、下記の構造式を有する³⁾。

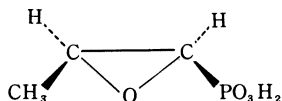


Table 1 Clinical results of fosfomycin-Na

Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose/day(g)	Durat. (days)	Total dose(g)	Side effect	Efficacy
1	m	21	8 Acute pericoronitis	4.0	8	32	—	Fair
2	m	30	"	4.0	3	12	—	Good
3	m	16	6 Acute osteomyelitis mandibularis	4.0	5	20	—	Excellent
4	f	36	4 "	4.0	3	12	—	Excellent
5	f	37	5 "	4.0	8	32	—	Poor
6	m	23	6 "	4.0	6	24	—	Good
7	m	39	6 "	4.0	7	28	—	Fair
8	m	28	6 "	2.0	1	—	vomiting	Uncertain
9	m	39	6 "	4.0	6	24	—	Fair
10	f	42	5 "	4.0	4	16	—	Good
11	f	12	6 "	2.0	4	8	—	Good
12	m	21	7 "	4.0	8	32	—	Good
13	f	35	7 "	4.0	4	16	—	Good

本治験に使用した静注用 Fosfomycin は 1 バイアル中 Fosfomycin-Na 1g (力価) を含有する静注用薬剤である。

対 象

対象は昭和 49 年 9 月から昭和 49 年 10 月までの間に神奈川歯科大学附属病院口腔外科を受診した 13 例で男 8 例、女 5 例であり、その年齢域は最低 16 歳、最高 42 歳であった。

症患別のうちわけは、智歯周囲炎 2 例、急性顎骨髄炎 11 例であった。

投与方法および効果判定

投与方法は原則として成人 1 回 2g ずつ朝夕 2 回、5% ブドウ糖 20 ml に溶解し、約 5 分間をかけ静脈内注射を行なった。そのうち 5 例(症例 6, 7, 10, 12, 13) は入院日から 2 日間点滴静注で投与し、3 日目から one shot に切り換えた。なお、点滴静注では各 1 回について 5% ブドウ糖 250 ml に本剤 2g を溶解し、約 90 分間かけ、朝夕に投与した。

効果判定は投与 3 日、および 5 日後の局所症状を主にし、全身症状、自覚症状を詳細に観察し、「歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」による評点比判定⁵⁾と臨床検査成績を参考にして総合的に判定した。すなわち、3 日後に主症状がほとんど消失したものを著効、軽減したものを有効とし、5 日後に緩解したものをやや有効、症状が軽減しないか、または悪化したものを無効とした。

Table 2 Therapeutical effect of fosfomycin-Na classified by disease

Diseases	Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Uncertain	Total
Pericoronitis			1	1			2
Osteomyelitis mandibularis		2	5	2	1	1	11
Total		2	6	3	1	1	13

Table 3 Clinical and laboratory findings before and after fosfomycin-Na administration

No.	Trism.		Temp.		WBC		RBC		Hb		Ht		BRS		Gb		Gp	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1	8	20	36.5	36.5	6,300	5,600	468	447	15.7	14.0	45	43	7	3	1.067	1.053	1.027	1.025
2	13	26	37.4	36.4	8,000	4,800	447	486	15.4	15.3	46	45	36	10	1.060	1.060	1.028	1.026
3			36.8	36.4														
4			37.5															
5	22	28	37.5	36.4	7,000	5,100	445	402	12.7	11.8	40	37	60	30	1.054	1.053	1.025	1.025
6	18	30	38.5	36.4	11,200	6,000	450	470	17.0	16.2	51	43	28	8	1.062	1.060	1.027	1.028
7	29	35	38.5	36.6	5,800	5,200	392	410	12.7	12.8	38	41	30	12	1.054	1.055	1.024	1.023
8	10		38.6		11,000		540		12.4		44				1.055		1.027	
9			36.7															
10	20	33	37.5	36.4	9,000	4,200	410	420	13.8	12.9	41	40	25	8	1.056	1.054	1.027	1.025
11	12	27	36.5	36.5	5,500	6,600	430	443	12.7	12.7	40	40	18	6	1.055	1.055	1.029	1.026
12	16	35	38.5	36.6	10,700	4,700	437	424	15.4	13.8	44	42			1.057	1.055	1.025	1.024
13			37.6	36.5	8,400	5,300	440	389	12.4	12.0	38	37	27	10	1.061	1.052	1.026	1.025

Table 4 Clinical and laboratory findings before and after fosfomycin-Na administration

No.	TP		A/G		TCh		TBi		ChE		AIP		TTT		ZTT		GOT		GPT	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1	7.8	7.6	1.65	1.74	150	145	0.86	0.52	0.8	0.8	5.8	4.4	0.9	0.9	7.1	6.0	21	24	17	25
2	7.8	7.6	1.75	1.85	130	145	0.50	0.50	0.8	1.0	7.6	6.3	0.9	0.6	6.2	6.5	21	24	12	17
3																				
4																				
5											4.6							24		20
6	7.3	7.0	1.85	1.99	120	115			1.0	0.8	8.8	9.3	0.8	0.4	6.6	4.4	20	16	10	8
7	6.6	7.1	1.56	1.63	125	80			0.6	0.9	3.6	3.4	0.7	0.4	4.7	3.8	26	21	12	14
8	7.5		1.43		192				0.4		6.0		0.4		7.8		26		20	
9																				
10	7.6	8.2	1.48	1.58	195	190			0.8	1.1	8.4	8.6	0.8	0.9	8.1	10.3	21	21	12	10
11	8.0	7.9	1.55	1.40	155	120	0.70	0.80	0.8	0.8	12.0	14.0	1.2	1.7	7.6	11.6	14	16	10	10
12	7.6	7.0	1.90	1.72	152	168	1.00	0.52	1.1	1.1	6.0	5.0	1.6	1.0	5.0	5.0	16	37	10	32
13	6.9	7.7	1.59	1.69	145	168			0.5	0.6	5.6	6.6	0.4	0.4	4.8	6.2	21	20	21	12

治療成績

静注用 Fosfomycin を前記のとおり投与したばあいの臨床成績は Table 1 のとおりである。疾患別のうちわけは Table 2 のとおりである。すなわち、急性智歯周囲炎 2 例では有効 1 例、やや有効 1 例で、有効率は 100% であった。歯性感染を主とする急性顎骨髄炎 11 例では著効 2 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例、および不明 1 例で、有効率は 80.0% であった。

副作用は全投与 13 例中、1 例 (7.7%) に認められた。これは静脈内注射中に嘔吐したため投与を中止したものである。

臨床検査成績

本剤投与前と 3~8 日間連続投与後の臨床検査成績は Table 3, 4 のとおりである。これを各検査項目別にまとめると Fig. 1~19 となる。

開口度はほとんど投与 3 日後には改善され、発熱も平

Fig. 1 Impediment of mouth opening before and after treatment with fosfomycin

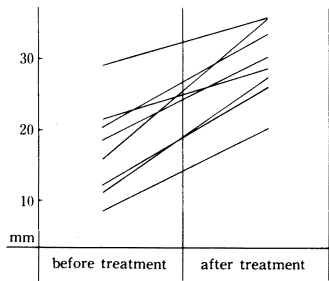


Fig. 2 Temperature before and after treatment with fosfomycin

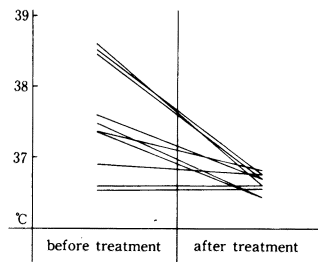


Fig. 3 White blood cell count before and after treatment with fosfomycin

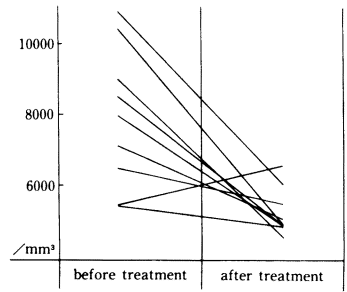


Fig. 4 Red blood cell before and after treatment with fosfomycin

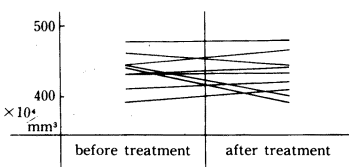


Fig. 5 Hemoglobin level before and after treatment with fosfomycin

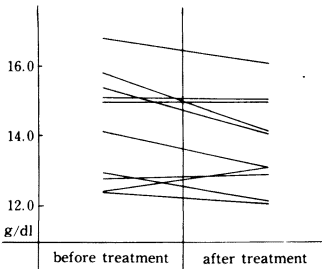


Fig. 6 Hematocrit before and after treatment with fosfomycin

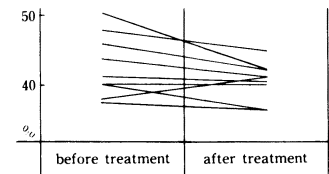


Fig. 7 Blood cell sedimentation rate before and after treatment with fosfomycin

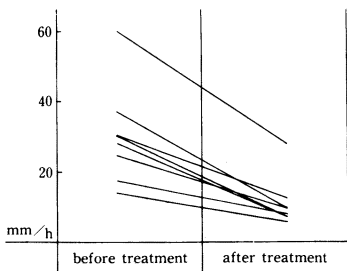


Fig. 8 Gravity of blood before and after treatment with fosfomycin

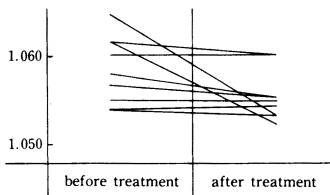


Fig. 9 Gravity of plasma before and after treatment with fosfomycin

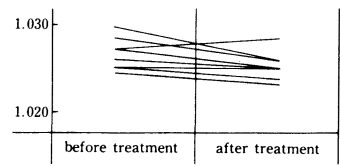


Fig. 10 Serum total protein before and after treatment with fosfomycin

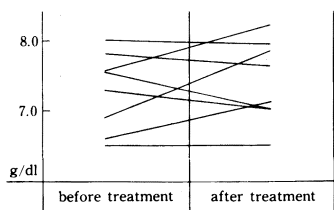


Fig. 11 A/G before and after treatment with fosfomycin

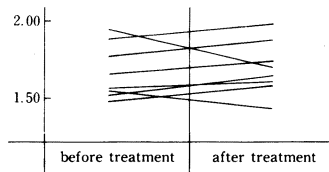


Fig. 12 Serum total cholesterol before and after treatment with fosfomycin

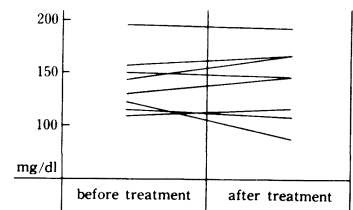


Fig. 13 Serum total bilirubin before and after treatment with fosfomycin

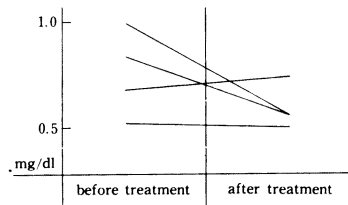


Fig. 14 Cholinesterase before and after treatment with fosfomycin

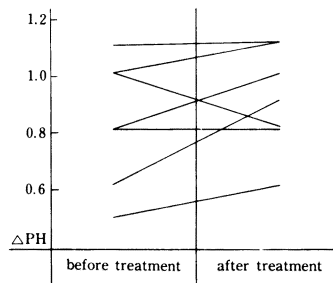


Fig. 15 Alkalinephosphatase before and after treatment with fosfomycin

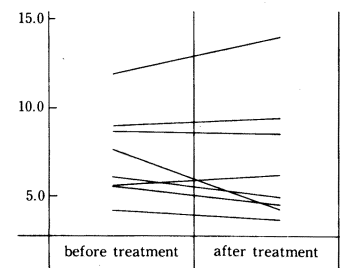


Fig. 16 Thymol turbidity test before and after treatment with fosfomycin

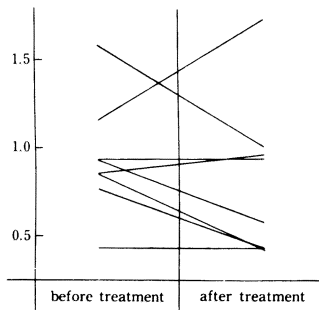


Fig. 17 Zinc sulfate test before and after treatment with fosfomycin

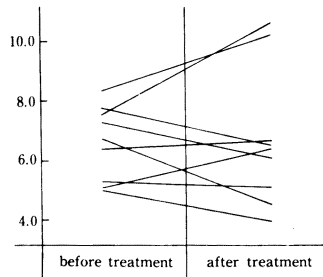


Fig. 18 GOT before and after treatment with fosfomycin

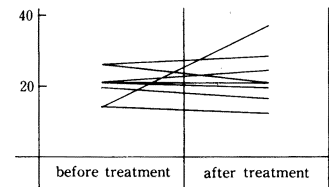
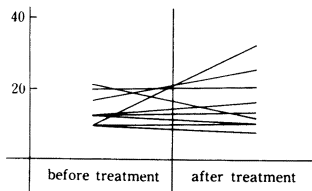


Fig. 19 GPT before and after treatment with fosfomycin



熱ないし微熱に下った。

血液所見では、白血球は本剤投与後やや増加した1例を除いて正常化を示した。赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、全血比重、血漿比重には異常な変動はみられなかった。赤沈は全般的に正常化を示した。

肝機能検査では、血清蛋白、A/G比はほとんど正常値内の変動であり、総コレステロールには異常がなかった。総ビリルビン、コリンエステラーゼ、アルカリホスファターゼ、チモール混濁試験には異常がなかった。硫酸亜鉛試験では2例に上昇を認めたが正常範囲内の変動であった。GOTおよびGPTには異常な変動はみられなかった。

考 察

急性口腔感染症の大半が混合感染であり、その起炎菌の証明も容易でないことから、本症に対する第1選択剤には抗菌スペクトルの広い抗生物質が頻用されている。また、口腔感染症のうち菌性炎症が最も多く、そして、その炎症の主体が顎骨を中心とするため激しい症状をとり、患者にとってはきわめて苦痛が大きいものである。しかも顎骨は他の臓器にくらべて抗生物質の組織内濃度が上昇しにくく⁹⁾、ある程度の大量投与を余儀なくされてきた。また、重症口腔感染症や本領域の術後感染では開口障害や嚥下障害などの機能障害がつよく、服用困難なことも多く、そのうえ全身衰弱をともなっていることが多い。これは従来の経口用抗生物質の副作用のうちで胃痛、悪心、嘔吐、下痢などの胃腸障害が大半を占めていることから裏づけられる。したがって、入院症例のような重症症例では多少投与が煩わしくてもすみやかな血中濃度が得られ、胃腸障害をきたさない注射投与が好ましい。従来、ペニシリン・ショック以来注射剤による急激重篤な副作用を避ける意味からも、また、使用が経口剤ほど簡便でないことから注射剤の使用はややもすると敬遠

される傾向があった。

今回使用した静注用 Fosfomycin は抗菌スペクトルも広く、副作用もきわめて少ない安全性の高い抗生物質といわれ、また、骨組織内移行もすみやかでかつ良好であるといわれている⁴⁾ことから、このような疾患の治療に期待されてもよい薬剤と思われる。

われわれは前述のように本剤を比較的重症な急性歯性炎症 13 例に使用したが、急性智歯周囲炎 2 例では有効 1 例、やや有効 1 例で、その有効率は 100% であった。急性顎骨髄炎 11 例においても著効 2 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例、および不明 1 例で、その有効率は 80.0% で、智歯周囲炎と顎骨髄炎をあわせた全体の有効率は 84.6% でかなり高い有効率であった。疾患別では症例数が少なく対比できないが、両疾患は同系のものであり両者に大きな隔りはないものと思われる。また、先に本剤の経口剤についても同様疾患に使用し、84.6% の有効率を得ているが、⁷⁾ この値は本剤とくしくも同じとなった。一般的に経口剤より注射剤のほうが効果が確実なことが多いが、今回の症例がすべて入院の重症例であったこともこのような結果を招いたのかもしれない。また、本領域においてこのような疾患にしばしば使用されてきたテトラサイクリン静注剤について、佐藤や工藤は 94.5% および 100% の有効率を報告しており、われわれの今回の成績よりさらに高い成績を報告しているが、その副作用について、佐藤⁸⁾は腹痛 3 例、腰痛 1 例、口唇シビレと嘔吐感 1 例を認めたといひ、工藤⁹⁾は全身発疹 1 例と胸部圧迫感 1 例を報告している。その発生率はそれぞれ 9.1% および 10.0% にあたるが、本剤の副作用は嘔吐 1 例(7.7%) で両者に比較してやや少ない傾向をみた。また、注射時における著明な血管痛を訴えることもなく比較的使用しやすい薬剤との印象を受けた。

われわれが日頃急性炎症患者に行なっている臨床検査においても、血液所見および肝機能への影響はみられなかった。しかし、長期連用についてはさらに充分な観察を行なうべきであろう。ことに本剤はナトリウム塩であり、ナトリウム含有量が比較的多く、そのため大量投与や長期連用を行なえばあいの電解質のバランスや心臓への影響についても検討すべきであろう。

以上、簡単に新抗生物質静注用 Fosfomycin の口腔外科領域における臨床効果について検討を行なったが、本剤は本領域の急性感染症に対してかなり効果が確実で、副作用も比較的少ないとの印象であり、今後本領域においてかなりの効果を期待してもよい薬剤の一つと考える。

む す び

われわれは口腔外科領域における急性感染症の治療に新抗生物質静注用 Fosfomycin を使用し、その臨床効果の検討を行なった。

- 1) 急性智歯周囲炎 2 例のうち、1 例は有効、他の 1 例はやや有効であった。
- 2) 急性顎骨髄炎 11 例では不明の 1 例を除き著効 2 例(20.0%)、有効 5 例(50.0%)、やや有効 2 例(20.0%)、無効 1 例(10.0%) で、その有効率は 80.0% であった。
- 3) 智歯周囲炎と顎骨髄炎をあわせた歯性炎症 13 例では不明の 1 例を除き著効 2 例(16.7%)、有効 6 例(50.0%)、やや有効 3 例(25.0%)、無効 1 例(8.3%) で、全投与例についての有効率は 84.6% であった。
- 4) 副作用は全投与 13 例中、嘔吐 1 例(7.7%) であった。
- 5) 血液検査および、肝機能検査において本剤投与によると思われる異常な変動はみられなかった。
- 6) 以上の成績から静注用 Fosfomycin は口腔外科領域における急性感染症に対して、かなり有効であると考えられる。

文 献

- 1) HOLLOWAY, W. J.: J. KLARK & R. ROCCO: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1969: 327 ~ 331, 1970
- 2) KESTLE, D.G. & W.M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1969: 332 ~ 337, 1970
- 3) 「Fosfomycin の評価」, 第 22 回日本化学療法学会。Chemotherapy 22: 1546 ~ 1554, 1974
- 4) 「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」, 第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 23: 3226 ~ 3231, 1975
- 5) 歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に関する委員会報告。1973
- 6) 服部孝範: 抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究。日口科誌 14: 285 ~ 305, 1965
- 7) 志村介三, 大音篤孝, 小村和孝, 田中栄一: 口腔外科領域における Fosfomycin 経口投与の使用経験。Chemotherapy 23: 2055 ~ 2061, 1975
- 8) 佐藤一郎, 杉山拓也, 横山靖夫, 佐々木哲也: 口腔外科領域における Terramycin 静注液の使用成績。歯界展望 23 (7): 1316 ~ 1324, 1964
- 9) 工藤逸郎, 金沢正昭, 織間正直, 佐藤研一, 荻原力, 川崎健治, 露崎孝二: 新抗生物質静注用 PM-TC の口腔外科における試用所見。歯界展望 38 (4): 914 ~ 915, 1971

CLINICAL EXPERIENCE WITH A NEW ANTIBIOTIC FOSFOMYCIN IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

KAIZO SHIMURA, ATSUTAKA OHTO and YOSHIKI IIDA
Department of Oral Surgery, Kanagawa Dental College

A new antibiotic fosfomycin has been applied to the acute infectious diseases in the field of oral surgery and the results were obtained as follows :

- 1) Fosfomycin was administered by intravenous injection for 3~11 days at a daily dose of 2.0 g and 4.0 g to 13 cases of acute oro-maxillo-facial infection.
- 2) In acute pericoronitis, the results revealed good in 1 case and fair in 1 case.
- 3) In acute osteomyelitis mandibularis, the results revealed excellent in 2 cases, good in 5 cases, fair in 2 cases, poor in 1 case and uncertain in 1 case.
- 4) The overall effective rate was 84.6%.
- 5) One patient complained of slight side effects, that was vomiting in 1.
- 6) No abnormality was observed in blood findings and hepatic function after fosfomycin administration.