

Fosfomycin capsule の臨床的研究

中 川 圭 一・可 部 順三郎・鈴 木 達 夫・木 原 令 夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検 査 科

Fosfomycin (FOM) は、アメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質できわめてユニークな化学構造をもち、細菌細胞壁の合成を阻害し、特異な抗菌作用を示すものである。

抗菌スペクトラムは広領域で、他の薬剤との交叉耐性はない。剤型としては経口投与剤 (Ca 塩) と注射剤 (Na 塩) があるが、今回われわれは、経口投与剤を用い、臨床実験を行なうとともに、若干の基礎実験を行なったので報告する。

I. FOM の抗菌力

FOM の *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対する抗菌力を臨床分離株で測定した。測定法は FOM 小委員会の方法によった。

E. coli 52 株に対する MIC は Table 1 に示すとおりで、6.2 µg/ml に山があり、大部分の株は 6.25~12.5

µg/ml で 100 µg/ml あるいはこれ以上の耐性菌はみとめられなかった。また、Table 1 に示すとおり、同時に測定した他剤に比し、感受性は低かったが、KM, ABPC, CP, TC のような高度耐性菌がなかったことが特徴である。

Klebsiella 52 株に対する MIC は Table 2 に示すとおり、MIC はすべて 12.5 µg/ml 以上で 100 µg/ml あるいはこれ以上の高度耐性菌も多数みられ、他剤に比し感受性は、はるかに劣った。

Pseudomonas 52 株に対する抗菌力は Table 3 にみるとおりで、その MIC は 1.6~12.5 µg/ml が大部分で、CBPC よりはるかにすぐれた感受性を示した。

II. 血中濃度および尿中排泄

FOM 1 日 3g 投与中の患者 3 例につき朝食後 1g 投与した際の血中濃度および尿中排泄を測定した。測定法

Table 1 Susceptibility of 52 *Escherichia coli* strains to fosfomycin and other six antibiotics

Drugs	MIC (µg/ml)										
	<0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
FOM					4	28	14	2	4		
GM			32	16	3	1					
KM			16	27	3					2	4
ABPC			2	16	23	2	1	1	1		6
CER			1	28	21	1	1				
CP				11	15	1		1	5	12	7
TC			6	12	1		2		3	14	14

Table 2 Susceptibility of 52 *Klebsiella* strains to fosfomycin and other six antibiotics

Drugs	MIC (µg/ml)										
	<0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
FOM							10	8	12	10	12
GM		1	25	24	1						
KM		1	19	28	1	2				1	1
ABPC					2	6	6	21	6	2	9
CER				1	41	4		3	1	1	1
CP				11	28	1			1	5	6
TC			33	10					1		8

Table 3 Susceptibility of 52 *Pseudomonas aeruginosa* strains to fosfomycin and other four antibiotics

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	<0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
FOM				4	17	10	18	1	1		1
GM	2	4	22	13	4	2	4			1	
CBPC								8	32	6	6
CLS		3	14	30	4	1					
PLB	2	3	32	11	2	2					

Table 4 Serum concentration and urinary excretion of fosfomycin-Ca
1,000mg per os

Assay method : Thin-layer cup plate method

Assay org's : *Proteus* sp. (MB 838)

Assay medium : Nutrient agar (Difco)

Standard curve : Serum-Monitrol 1, Urine-Tris buffer pH 7.0

No.	Patients	Serum levels at hour ($\mu\text{g/ml}$)				Urinary excretion (mg)				
		1	2	4	6	0~2hrs.	2~4hrs.	4~6hrs.	Total (mg)	Total (%)
1	K. S ♂ 19yrs.	4.5	6.0	3.7	3.7	65.7	24.8	27.1	117.6	11.8
2	K. K ♂ 75yrs.	7.5	7.4	9.5	8.2	101.7	18.1	32.4	152.2	15.2
3	M. S ♀ 82yrs.	6.5	6.5	7.5	7.8	39.6	41.8	49.4	130.8	13.1
Mean		6.2	6.6	6.9	6.9	69.0	28.2	36.3	133.5	13.4

These patients had been treated with 3,000mg daily oral dosis (1,000mg every 8 hours) until 8 hours before the test.

は Table 4 に示す方法によった。

血中濃度の推移は Table 4 に示すとおりで、3 例平均では 1~6 時間の値が 6.2~6.9 $\mu\text{g/ml}$ とほとんど高低がなく、血中濃度は比較的高濃度が 6 時間まで維持された。これらの結果は 3 例とも FOM 投与中であつたので、蓄積作用があつたためと思われる。また第 3 例においては FOM と同時に重曹を含む胃散 1g を内服させていたので、そのために血中濃度が低下しなかつたのであろうと考えられる。

また尿中排泄率は 6 時間までで平均 13.4% であつた。

III. 臨床成績

臨床実験例は 10 例で、呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 6 例である。その成績は Table 5 に示すとおりである。

第 1 例は右下葉の急性肺炎で、第 2 病日に入院、喀痰から肺炎球菌が検出された。入院日、発熱 39.7°C、WBC 24,700 であつたが、入院日から FOM を投与したところ、第 7 病日から体温 37°C 以下となり、第 8 病日には WBC 5,000 となり、以後順調に経過し、赤沈値も入院日の 54mm から第 15 病日の 12mm となり、FOM は 14 日間の投与で中止し、治癒した。

第 2 例は右下葉の気管支肺炎で入院後約 3 月を経過し、この間種々の抗生剤を使用したか、改善せず、FOM 投与前においても咳嗽、喀痰、微熱、白血球増多、赤沈値

の促進、胸部 X-P では右下肺野の陰影が残存し、慢性の経過を示した症例であつたが、FOM は無効であつた。本例は基礎疾患として Mediastinal Tumor があつたことが、FOM 投与後に判明した。

第 3 例は肺気腫に合併した *Pseudomonas* による Bronchiolitis で、Aminoglycoside 系の抗緑膿菌剤を、くり返し使用しても *Pseudomonas* が消失しなかつた例で、FOM も無効であつた。

第 4 例は、喘息が基礎疾患としてあり、入院 7 日目の喀痰培養から *Pseudomonas* が検出され、その頃から発熱、白血球増多が起り咳嗽、喀痰も増加し、胸部 X-P では両下肺野に小結節状の陰影があらわれた。CBPC、GM の注射および GM の気管内注入を行ない臨床的にも細菌学的にも約 1 月後には改善したが、その頃から FOM の内服を併用した。FOM の投与期間は 30 日間であつたが、後半は FOM 単独使用で、なお改善がつづいたので、いちおう FOM も有効であつたと思われる。

第 5 例と第 6 例は急性腎盂腎炎で著効、第 7、第 8 例ともに尿培養では菌陰性であつたが、臨床的には下熱、頻尿の改善、尿沈渣の正常化等の効果があり、有効とした。

第 9 例は、右片まひに合併した慢性尿路感染症で、緑膿菌が検出されたが、FOM により菌陰性化し、尿沈渣

Table 5 Clinical results of fosfomycin

Case age • sex	Disease	Isolated organisms	Daily dose	Duration of therapy	Effect		Side effect	Remarks
					bacterio- logical	clinical		
1. 19 M	Acute pneumonia	<i>Diplococcus pneum.</i>	3g	14 days	+	+	—	
2. 70 F	Bronchopneumonia Mediastinal tumor	<i>Klebsiella</i>	3g	14 days	—	—	—	
3. 53 F	Pulmonary emphysema Secondary infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3g	18 days	—	—	—	
4. 48 F	Acute pneumonia Asthma bronchiale	<i>Pseudomonas</i>	3g	30 days	+	+	+	with GM & CBPC
5. 24 F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	3g	7 days	+	+	—	
6. 22 F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	3g	10 days	+	+	—	
7. 24 F	acute cystitis	—	2g	10 days		+	—	
8. 90 F	acute cystitis	—	3g	14 days		+	—	
9. 72 M	Chronic urinary inf. r. Hemiplegia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3g	15 days	+	+	—	
10. 75 M	Chronic urinary inf. r. Hemiplegia	<i>Citrobacter</i> <i>Ent. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>Morganella</i>	3g	14 days	+	+	—	<i>Morganella</i> (+) after therapy

Table 6 Clinical laboratory findings

Case No.	Blood							Liver function					Renal function	
	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC			S-GOT (I. U.)		S-GPT (I. U.)		Alkali-P		BUN (mg/dl)
1	13.5	13.7	418	405	24,700	4,800		13	15	4	8	5.9	5.3	17.8
2	10.0	10.6	346	370	9,700	9,600		10	4	17	5	8.4	10.4	15.5
3	12.6	12.4	392	393	6,200	5,700		14	3	10	2	5.7	6.6	13.2
4	13.4	12.1	399	359	12,100	6,100		15	18	8	11		6.5	16.0
5	9.9	10.3	393	401	5,500	5,000		12	10	5	4	4.9	5.0	13.5
6	12.9	12.1	368	362	16,600	5,800		11	17	3	6	4.2	4.8	
7	13.1	12.7	363	356	5,600	4,700		13	33	5	30	5.9	6.6	15.9
8	7.0	8.2	236	258	8,400	3,600		35	41	9	9	13.1	13.0	21.6
9	10.6	12.1	375	416	3,000	5,300		10	11	4	4	5.1	6.8	21.6
10	11.2	10.9	332	310	6,100	4,100		19	24	5	11	5.2	4.7	15.1

所見も正常化し、著効を呈した。

第 10 例は、右片まひで、バルンカテーテルを留置中膿尿をきたしたので、FOM を使用したところ、Table 5 に示すとおり多種の Gram (—) 桿菌が検出されたが、投与後 *Morganella* だけとなり、尿沈渣所見も正常化したので著効とみとめた。

IV. 副作用

臨床的副作用は皆無であった。検査所見においては、Table 6 に示すとおり、検血、GOT、GPT (両者とも国際単位)、Alkaliphosphatase、BUN について FOM 投与前後において検査したが、GOT の上昇したものが、第 7、第 8、第 10 例、GPT の上昇したものが第 7、第

10 例で、その他に異常をきたしたものはなかった。第 7 例は投与中止後 7 日目において GOT, GPT とともに正常となった。第 8 例は投与前から GOT だけやや高値であり、第 10 例は、ごく僅かな GOT だけの上昇であるので、両例とも本剤による影響かどうかは疑問であろう。

V. 総括および結語

I. Fosfomycin の gram(−) 桿菌に対する感受性を検査したところ、*E. coli* に対する感受性は、MIC で 6.25 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ が最も多く、他剤に比し、すぐれた感受性を有するとはいえないが高度耐性菌は 1 株もなかった。*Klebsiella* に対しては、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で高度耐性菌も多数みとめられ、感受性はよくなかった。*Pseudomonas* に対する抗菌力は、1.6 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すものが大部分で、CBPC に比し、はるかにすぐれた感受性を示した。

II. FOM 1g 投与時の血中濃度を 3 例について測定したが平均値で 6.2 ~ 6.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、ほとんど高低がなかった。FOM 1g 1 日 3 回連続投与中の患者で測

定したために蓄積作用があったのではないかと考えられる。また 1 例においては重曹が併用されたため、高濃度の血中濃度が維持されたのであろう。

尿中排泄率は 6 時間までで、平均 13.4% であった。

III. 臨床成績は、呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 6 例に FOM を用い、呼吸器感染症では 4 例中 2 例の 50%、尿路感染症では全例の 100% に有効であった。また *Pseudomonas* による呼吸器および尿路感染症の各 1 例に有効であったことは、今後本剤が有用な抗緑膿菌抗生剤となることが期待される。

IV. 副作用としては臨床的にも検査所見においても特記すべきものはなかった。

参 考 文 献

- 1) FOLTZ, E. L. ; H. WALLICK & C. ROSENBLUM : Antimicrob. Agents & Chemother. 322~326, 1969
- 2) 清水喜八郎 : Fosfomycin の評価。第 22 回日本化学療法学会総会

CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN CAPSULE

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE, TATSUO SUZUKI and NORIO KIHARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Section of Clinical Bacteriology, Tokyo Kyosai Hospital

Fosfomycin (FOM) is a new broad spectrum antibiotic which was developed in the Research Laboratories of Merck, Sharp & Dohme (USA) and CEPA (Spain). Clinical trial and some fundamental studies on FOM were done in our hospital. The results were obtained as follows ;

1) Susceptibility of fosfomycin to gram-negative microorganisms clinically isolated was studied. MIC of FOM against *E. coli* was 6.25 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$. Most of strains of *Klebsiella* were not highly susceptible to FOM. MIC of FOM against *Pseudomonas aeruginosa* was 1.6 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

2) The absorption and excretion of the calcium salt of fosfomycin were studied in 3 patients. Determination of FOM concentration in serum was done in these patients who had been treated with 3,000mg daily oral dosis (1,000mg every 8 hours) until 8 hours before the test. The average concentrations were 6.2 $\mu\text{g/ml}$ to 6.9 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4, and 6 hours after oral administration of 1,000mg, and these results showed cumulative effects which reached a plateau. In one case, drug concentrations were 6.5, 6.5, 7.5 and 7.8 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4 and 6 hours after oral administration. These high concentrations would be owing to the administration of sodium bicarbonate with FOM.

3) Ten patients with respiratory infection or urinary-tract infection were treated orally with 3g per day. Fosfomycin was effective against half of 4 patients with respiratory infection and all of 6 patients with urinary-tract infection, including 2 chronic cases.

4) No side effects were clinically seen, and no abnormal findings were shown in laboratory test.