

Fosfomycin に関する実験的ならびに臨牀的研究 第1報

西 沢 夏 生・河 盛 勇 造

国立泉北病院

1. 緒 言

Fosfomycin(FOM) は *Streptomyces* によって産生される抗生物質であるが、その化学構造が既存の物質と全く異なる点に興味を持たれ、既に FOLTZ ら¹⁾によって人体における薬動学的研究が、また HOLLOWAY ら²⁾をはじめ多数の研究者によって基礎的ならびに臨牀的報告がなされている。

私共も本物質の提供を受けたので、2, 3 の実験を行ない、少数ながら臨牀観察を行なうことができた。本報ではそのうちカルシウム塩による経口投与に関する経験について記載する。

2. Fosfomycin の試験管内抗菌力

FOM の試験管内抗菌力を、日本化学療法学会標準法にしたがい、寒天平板希釈法を用いて測定し、Table 1 の成績を得た。

すなわち、黄色ブ菌では、標準菌株である 209P 株に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示したが、患者由来の 20 株に対する MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、内 9 株に対しては $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

また大腸菌については、7 株中 6 株に対して $3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、変形菌にもほぼ同程度の抗菌力が認められた。

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of fosfomycina) *Staphylococcus aureus* 21 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
209P	0.78		6.25
	6.25		12.5
	25		6.25
	12.5		12.5
	3.13		3.13
	3.13		25
	12.5		12.5
	3.13		3.13
	3.13		3.13
	3.13		3.13
			6.25

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

0.75	1.56	3.13	6.25	12.5	25
1	0	9	4	5	0

b) *Escherichia coli* 7 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>E. coli</i> NIHJ-JC 2	3.13
"	3.13
"	3.13
"	12.5
"	3.13
"	3.13
"	3.13

c) *Proteus* 4 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	3.13
<i>vulgaris</i>	3.13
<i>mirabilis</i>	25
"	3.13

d) *Pseudomonas aeruginosa* 20 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
	100		12.5
	12.5		12.5
	25		100
	12.5		100
	12.5		12.5
	12.5		25
	100		12.5
	25		100
	12.5		25
	12.5		12.5

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

12.6	25	50	100
11	4	0	5

緑膿菌 20 株に対しては $12.5 \mu\text{g/ml}$ にて 11 株の発育を阻止し得ているが、5 株では MIC $100 \mu\text{g/ml}$ と極めて低い感受性にとどまっていた。

3. Fosfomycin 経口投与後の血清中濃度

FOM の Ca 塩は経口投与によってもよく吸収されることが知られているので、私共も Ca 塩投与後の血清中濃度を定量した。

定量方法はホスホマイシン研究会の小委員会における検討にしたいが、同委員会から分与を受けた *Proteus* sp. (MB 838) の菌株を指示菌とする平板カップ法によった。寒天は Difco の製品を用い、培地 pH は 7.4 とした。また基準曲線は 0.05M Tris Buffer(pH 7.0) による希釈液を用いた。

成績は Table 2 に示したとおりで、肝および腎機能正常の呼吸器感染症患者 3 例について 500mg 投与 2 回、1,000mg 投与 2 回、計 4 回の測定を行なった。

内服 1, 2 および 4 時間後のうち、2 時間後がいずれも最高値を示したが、500mg 内服後で 2.8 または 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1,000mg 内服後でも 4.0 または 5.2 $\mu\text{g/ml}$ で極めて低い濃度に過ぎなかった。

4. 臨 牀 経 験

私共が FOM の Ca 塩内服によって治療したのは、

Table 2. Concentration of calcium salt of fosfomycin in the serum after single oral administration ($\mu\text{g/ml}$)

Patient	Dose	Concn in serum ($\mu\text{g/ml}$)		
		1 hr	2 hr	4 hr
62y. ♂ 45kg	500mg	2.5	2.8	1.2
43y. ♀ 58kg	500mg	2.6	3.8	1.5
	1000mg	3.0	5.2	2.4
69y. ♂ 55kg	1000mg	3.0	4.0	2.2

Table 3 に示した 4 例に過ぎない。うち 1 例は側頭部に生じた癰であり、他の 3 例は呼吸器感染症であるが、膿から黄色ブ菌を証明した癰は 1 日 0.5g を 1 日 4 回内服させ、10 日後に治癒している。

また急性気管支炎の 1 例も同じ用量の 1 週間投与により喀痰中の黄色ブ菌の消失を来した。しかし黄色ブ菌と緑膿菌とともに喀痰中から証明した気管支拡張症および肺化膿症の各 1 例では、喀痰中のブ菌は消失させ得たが緑膿菌は不変である。症状も喀痰の減少を見ただけであった。

全般に副作用は認めなかった。

5. 総括および考案

FOM は先に述べたとおり、その化学構造の特異性によって、既存の抗生物質とは違った抗菌作用が期待され、実際殺菌的作用を主体とする事実も認められている。

しかし私共が行なった試験管内実験の成績から見ても、黄色ブ菌ならびに各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力は、それほど強いとは思えない。

また、その Ca 塩の内服による血清中濃度は極めて低く、1g 内服後 2 時間で、ブ菌、大腸菌に対する発育阻止濃度を僅かに上廻るに過ぎない。

したがって Ca 塩内服による臨床効果も著明とはいえず、私共が経験した 2 例の治療例もともに軽症で、従来の抗グラム陽性球菌性抗生物質投与時よりも、効果発現が遅れる感を受けている。

しかし私共も既に、FOM のナトリウム塩の静脈内投

Table 3. Clinical experiences (fosfomycin-Ca. oral administration)

No.	Name	Sex, Age	Body weight	Diagnosis	Daily dose	Duration	Total dose	Culture material, Organism	MIC	Effect	Clinical response	Side effect
1	I. F.	♂ 77	40kg	Furuncle in retroauricular area	0.5g $\times$ 4	10 days	20g	Pus Before : Staph. aureus (+) After : (-)	12.5	++	Furuncle healed	(-)
2	K. I.	♂ 60	47kg	Bronchiectasis	0.5g $\times$ 4	15 days	30g	Sputum Before : Staph. aureus (++) Pseudo. aerug. (++) After : Staph. aureus (-) Pseudo. aerug. (++)	3.13 12.5	+	Sputum decreased	(-)
3	M. T.	♀ 25	49kg	Acute bronchitis	0.5g $\times$ 4	7 days	14g	Sputum Before : Staph. aureus (+) After : (-)	3.13	++	Cough and sputum disappeared	(-)
4	A. O.	♂ 44	62.5 kg	Lung abscess	0.5g $\times$ 4	7 days	14g	Sputum Before : Staph. aureus (+) Pseudo. aerug. (++) After : Staph. aureus (-) Pseudo. aerug. (++)	12.5 12.5	+	Sputum decreased	(-)

与によって、経口投与時よりも約 10 倍程度高い血清中濃度を得ることを認めており、すでに臨床例に用いている。

次の機会にその成績を報告した上、FOM の臨床的評価を決めることとしたい。

6. 摘 要

FOM の黄色ブ菌、各種グラム陰性桿菌に対する試験管内抗菌力は、それほど高いものではなかった。

FOM-Ca 塩経口投与による血清中濃度は、低値にとどまった。

4 例の臨床経験を示したが、FOM の臨床的評価は、Na 塩の静脈内投与成績を得た上で、行なうこととした

い。

本研究に用いた FOM は明治製菓の提供によった。記して謝意を表する。

本論文の概要は、第 22 回日本化学療法学会総会（昭和 49 年 6 月、東京）で発表した。

引 用 文 献

- 1) FOLTZ, E.L. *et al.* : Antimicrob. Agents & Chemother. -1969, p. 322
- 2) HOLLOWAY, W.J. & CLARK, J. : Antimicrob. Agents & Chemother. -1969, p. 327
- 3) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 他 : Chemotherapy 16, 98, 1968

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN. REPORT I

NATSUO NISHIZAWA and YUZO KAWAMORI

Senboku National Hospital

In vitro antibacterial activity test of fosfomycin revealed that its antibacterial activity was not so strong against *Staphylococcus aureus* and various gram-negative bacilli. The serum concentration of fosfomycin Ca salt after oral administration was not so high. Fosfomycin Ca salt was given to a total of 4 cases (one case with furuncle and 3 with respiratory infections), each two cases of moderate and slight symptomatic effects being obtained. No side effects were noted. Clinical appraisal of fosfomycin will be studied after the result of intravenous administration of the Na salt is obtained.