

外科における経口用 Fosfomycin の吸収排泄代謝と臨床応用

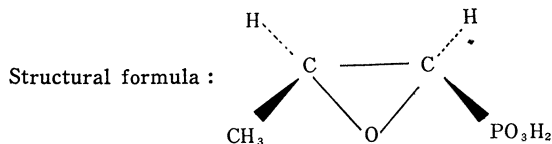
石山俊次・中山一誠・岩本英男
 岩井重富・鷹取陸美・川辺隆道
 坂田育弘・川村弘志・水足裕子

日本大学医学部第三外科

Fosfomycin (FOM) は、アメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社の共同開発による新しい抗生物質で、*Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes*, *S. medmorensis* などの放線菌により産出される。現在ではその構造が極めて簡単のために合成法によって製造されている (Fig. 1)。経口剤としては、吸湿性が弱いことからカルシウム塩が用いられている。

Fig. 1

Chemical name : 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid



Molecular formula	$C_3H_5CaO_4P \cdot H_2O$
Molecular weight	194.2

pH 2.0 以下では Fosfomycin は経時的に力価が低下する。すなわち、Fosfomycin はその構造中に Epoxide 基を有し、pH 2.0 以下では Epoxide が開裂し Glycol となり抗菌力が失われる。

抗菌力については *in vitro* では抗菌力は強くないが、*in vivo* では優れた Protection test の成績もあり、*in vitro* と *in vivo* との相違を解明する上に興味ある薬剤である。

本剤について、我々は、臨床応用に必要な若干の基礎的な検討を行ない、2, 3 の知見を得、さらに臨床検討を行なった。

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する Fosfomycin (FOM) の抗菌力を検討した。方法は FOM 小委員会案に従がい普通ブイヨン (栄研) 2.0ml に 1 白金耳の菌を接種し、37°C, 24 時間培養した菌液 (10^8 /ml) をさらに生理的食塩水で 1,000 倍に希釈したものをを用い寒天平板希釈法 (Agar plate dilution method) により Nutrient agar (Difco 製) pH 6.8 を使用し Typing apparatus により、37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度

(MIC) を求めた。

その結果、*Staph. aur.* では 6.25~100 µg/ml, グラム陰性桿菌群では *E. coli* 3.13~100 µg/ml, *K. pneum.* 25 µg/ml, *Proteus* は 12.5~50 µg/ml, *Pseudomonas* は 12.5~>100 µg/ml とグラム陽性、陰性菌に対して優れたスペクトルを示さなかった (Table 1)。

II. 菌量の抗菌力に及ぼす影響

試験管内抗菌力に及ぼす菌量の影響について抗菌スペクトルと同様の方法で検討した。

病巣由来 *Staph. aur.* 5 株, *E. coli* 5 株, *Pseudo-*

Table 1 Antibacterial spectrum of FOM

26 Standard strains. medium : Difco NA
 pre-incubation : Eiken NB. ×1000 diluted

<i>Staph. aur.</i> Terajima	6.25 µg/ml
<i>Staph. aur.</i> Smith	50
<i>Staph. aur.</i> Newman	50
<i>Staph. aur.</i> ATCC 6538	100
<i>Staph. aur.</i> JC-1	100
<i>Streptococcus</i> Cook	100
<i>Streptococcus faecalis</i>	100
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.05
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	25
<i>B. pumilus</i> IFO 3813	100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56
<i>B. cer. mycoides</i> ATCC 9654	0.78
<i>B. cer. mycoides</i> ATCC 11778	0.78
<i>E. coli</i> K 12	25
<i>E. coli</i> B	50
<i>E. coli</i> BMW	50
<i>E. coli</i> C 14	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ	100
<i>E. coli</i> JC-2	12.5
<i>Shigella sonnei</i> I	50
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	25
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	50
<i>P. morgani</i> No. 1001	12.5
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5
<i>Ps. Tsuchiji</i>	>100

monas 5株, *Klebsiella* 5株, *Proteus* 5株, さらに標準菌株として *Proteus* sp. (MB 838) を加え計 26 株について原液, 100 倍希釈, 1,000 倍希釈液を用い MIC を測定した。その結果, 原液では大多数が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の株であった。希釈するごとに MIC は低くなり, とくに *Staph. aur.* および *Pseudomonas* では著明であった (Table 2)。

III. FOM の安定性に関する検討

健康成人 3 名に空腹時 500mg 経口投与しその血清と尿中濃度につき, 室温, ice box 保存, freezed 保存等につき, FOM 小委員会案により測定した。その結果, Sample の保存に関しては 24 時間以内ではとくに FOM の安定性に問題はない (Fig. 2, 3)。また SD 系ラット 20mg/kg FOM 経口投与し血清および, 腎抽出液につ

Table 2 MIC of FOM
25 strains isolated from surgical clinic
medium NA Difco

		$\times 1$	$\times 100$	$\times 1000$
<i>Staph. aur.</i>	391	>100	50	6.25
	401	100	25	12.5
	402	100	12.5	6.25
	412	>100	12.5	12.5
	426	>100	25	6.25
<i>E. coli</i>	407	>100	>100	>100
	410	>100	25	12.5
	427	50	12.5	12.5
	453	100	50	50
	458	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas</i>	389	>100	>100	50
	390	>100	100	6.25
	411	>100	100	25
	421	>100	100	12.5
	436	>100	100	100
<i>Klebsiella</i>	431	>100	>100	>100
	455	>100	>100	>100
	471	>100	>100	>100
	541	50	6.25	3.13
	422	>100	>100	>100
<i>Proteus</i>	629	>100	100	50
	642	>100	12.5	6.25
	703	25	6.25	6.25
	706	>100	>100	>100
	576	>100	>100	000
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	21100	>100	100	50

Fig. 2 Influence on stability of human concentration

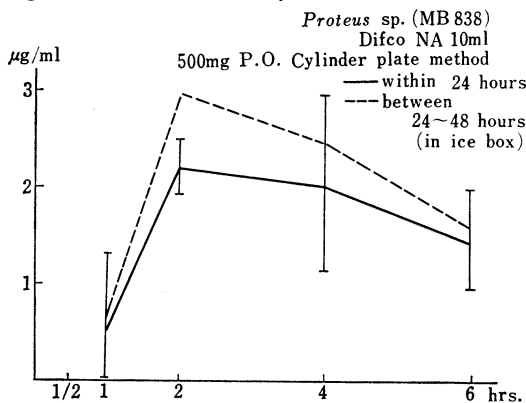


Fig. 3 Influence on stability of human urine concentration

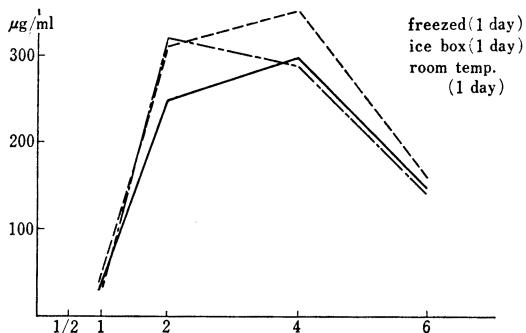
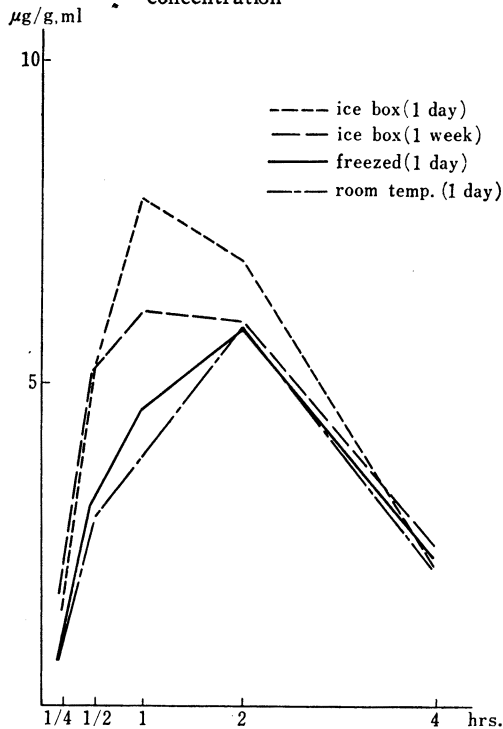


Fig. 4 Influence on stability of rat serum concentration



いて室温, frozen 保存, ice box 保存につき, 人 Sample と同様の方法で測定した。その結果, 24 時間以内では ice box 保存が最も安定性がよかったが, いずれの方法においても誤差範囲内であった。Ice box の 1 週間の保存では血清では特に低下は認められなかったが, 腎抽出液では抗菌活性は約 1/2 に低下した成績を示した (Fig. 4, 5)。

IV. FOM の吸収排泄

1) 標準曲線

FOM の Standard curve 作成にあたり, *Proteus sp.* (MB 838) を検定菌とする Cylinder plate method で測定した培地は Nutrient agar (Difco 製) を用いた。pH 7.0 Tris buffer と Moni-trol 血清を用いた標準曲線では Tris-buffer Standard に比較して Moni-trol 血清 Standard では 1 段高い curve を示した (Fig. 6)。

2) 血中および尿中濃度

健康成人 3 名に FOM 500mg を, 空腹時と, 食後 30 分に, それぞれ 1 週間の間隔を置き投与 (2 名は cross over) し, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。

測定方法は FOM 小委員会案によるカップ法を用い, 検定菌は *Proteus sp.* (MB 838) 株を用い, 10^8 コ/ml の菌数を用いた。培地は Nutrient agar を使用した。

血中濃度の Standard curve は Moni-trol 血清を用

い, 尿中濃度の測定は pH 7.0 Tris-buffer を用いた。なお検体尿の希釈には, pH 7.0 Tris-buffer を使用した。

血中濃度は 500mg 空腹時投与の成績では投与後 30 分では検出できず, 1 時間で平均 $0.6 \mu\text{g/ml}$, 2 時間でピークとなり $2.9 \mu\text{g/ml}$ を示し 4 時間で $2.5 \mu\text{g/ml}$ となり 6 時間では $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3, Fig. 7)。

いっぽう, 500mg を食後 30 分に投与した成績では, 投与後 1 時間では測定不能であり, 2 時間で平均 $0.7 \mu\text{g/ml}$, 4 時間でピークとなり $2.4 \mu\text{g/ml}$, 6 時間に $1.1 \mu\text{g/ml}$ を示し, 空腹時の血中濃度と比較すると, 血中濃度値は低く, 吸収の遅延が見られた (Table 4, Fig. 8)。

尿中濃度の測定も血中濃度と同様の方法で測定した。500mg 空腹時投与の成績では, 最高値は, 投与後 1 時間にあり平均 $261 \mu\text{g/ml}$ を示し, 6 時間値でも平均 117

Fig. 5 Influence on stability of rat kidney concentration

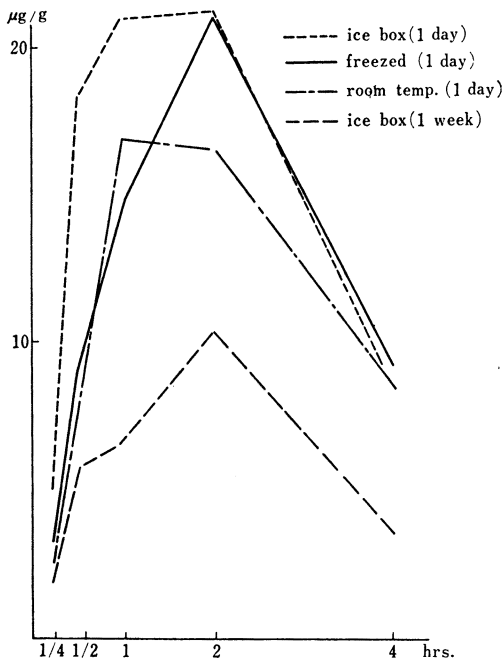


Fig. 6 Standard curve of FOM-Ca

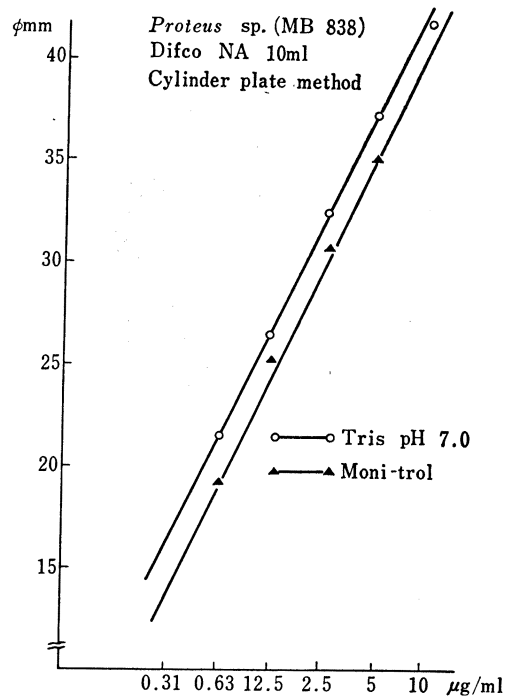


Table 3 Serum concentration of FOM-Ca
500mg p.o. (fasting), *Proteus sp.* (MB 838).
Difco NA 10ml, Cylinder plate method

		1/2	1	2	4	6	hrs.
I. N.	(6.1 mg/kg)	—	0.3	3.1	2.3	1.3	$\mu\text{g/ml}$
H. K.	(5.7 mg/kg)	—	1.5	3.2	1.5	1.2	"
E. Y.	(10.7 mg/kg)	—	—	2.5	3.6	2.3	"
Average	(7.5 mg/kg)	—	0.6	2.9	2.5	1.6	"

$\mu\text{g/ml}$ であり、6時間までの尿中回収率は 13.3% であった (Table 5, Fig. 9)。

いっぽう、500mg 食後投与群では、全体的に空腹時投与群に比較して、尿中濃度は変わらず、最高値は投与後4時間にあり 287 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間では 22.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間までの尿中回収率は 17.4% であった (Table 6, Fig. 10)。

Fig. 7 Serum concentration and urinary excretion of FOM-Ca

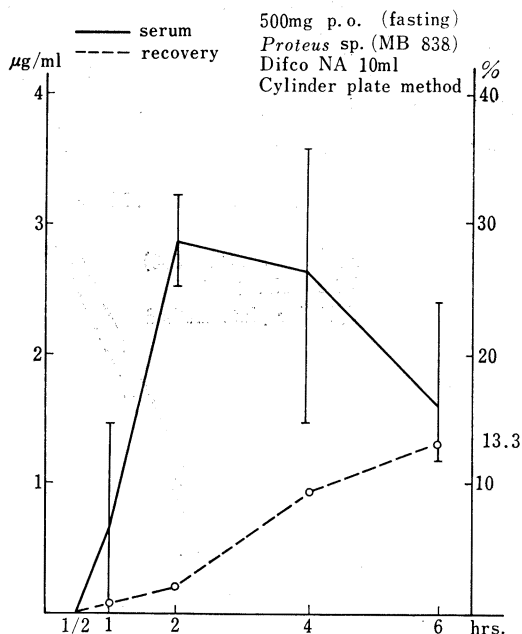


Table 4 Serum concentration of FOM-Ca

500mg p.o. (after meal), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Cylinder plate method

		1	2	4	6	hrs.
I. N.	(6.1 mg/kg)	n.d.	n.d.	1.1	0.2	$\mu\text{g/ml}$
H. K.	(5.6 mg/kg)	n.d.	2.2	4.1	3.0	"
H. I.	(6.0 mg/kg)	n.d.	n.d.	1.9	0.2	"
Average	(5.9 mg/kg)	n.d.	0.7	2.4	1.1	"

Fig. 8 Serum concentration of FOM-Ca

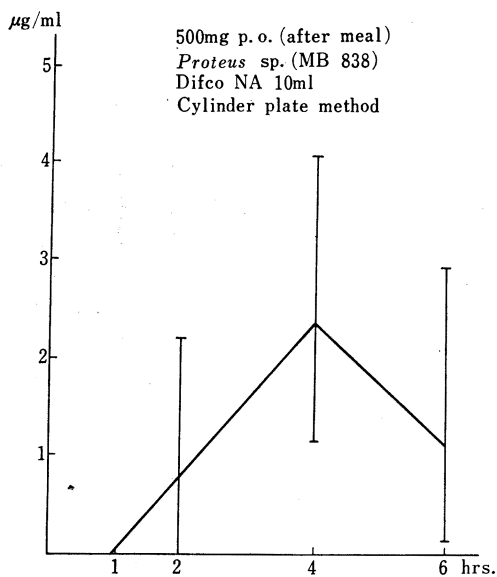


Table 5 Urinary excretion of FOM-Ca

500mg p.o. (fasting), *Proteus* sp. (MB 838).
Difco NA 10ml, Cylinder plate method

	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
I. N. (6.1 mg/kg)	n.d.	42	224	215	73	$\mu\text{g/ml}$	73.7 mg (14.7%)
		20	50	190	294	ml	
		0.84	11.2	40.85	20.76	mg	
H. K. (5.7 mg/kg)	n.d.	48	260	103	61	$\mu\text{g/ml}$	65.3 mg (13.1%)
		30	96	220	268	ml	
		1.44	24.96	22.55	16.35	mg	
E. Y. (10.7 mg/kg)	n.d.	56	300	290	216	$\mu\text{g/ml}$	59.6 mg (11.9%)
		12	31	110	82	ml	
		0.67	9.3	31.90	17.71	mg	
Average (7.5 mg/kg)	n.d.	49	261	203	117	$\mu\text{g/ml}$	62.9 mg (13.3%)
		0.98	15.16	31.77	18.27	mg	

Table 6 Urinary excretion of FOM-Ca

500mg p.o. (after meal), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Cylinder plate method

	1	2	4	6	hrs.	Recovery
I. N. (6.1mg/kg)	4 70 0.28	36 44 1.58	66 300 19.80	84 350 29.40	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	51.03mg (10.2%)
H. K. (5.6mg/kg)	n.d.	128 58 7.42	470 164 77.08	350 160 56.00	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	66.86mg (13.8%)
H. I. (6.0mg/kg)	n.d.	29 55 1.60	325 124 40.30	240 104 24.96	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	140.5mg (28.1%)
Average (5.9mg/kg)	1 0.8	64 3.53	287 45.73	225 36.79	$\mu\text{g/ml}$ mg	86.13mg (17.4%)

Fig. 9 Urinary excretion of FOM-Ca

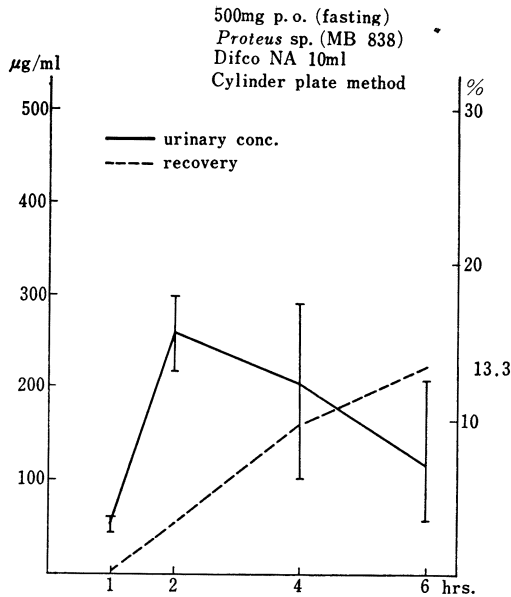
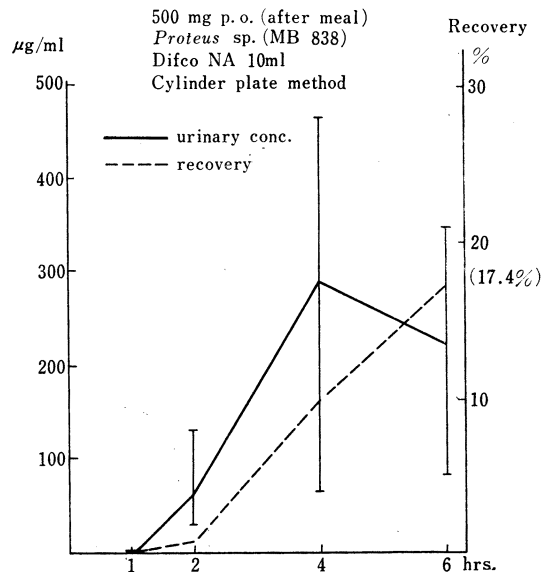


Fig. 10. Urinary excretion of FOM-Ca



V. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系成熟ラット、3匹1群に FOM 20 mg/kg を空腹時投与群と、食後投与群に分けその臓器内移行を検討した。15分、30分、1時間、2時間、および4時間後に断頭瀉血した後、各臓器を剔出し生理食塩水で洗滌後、3~5倍量の pH 7.0 Tris-buffer を加え Homogenize し遠沈後、上清被検液として、カップ法で組織内の FOM の濃度を測定した。空腹時投与群では腎が最も高く、次いで血清、肺、心、脾の順であり、とくに腎は血中濃度より常に高い値を示した (Table 7, Fig.

11)。

食後投与群では空腹時投与群と同様な移行を示し、空腹時投与群と比較すると食後投与群は低い値を示した (Table 8, Fig. 12)。

ラット尿中濃度については臓器内濃度と同様の方法でおこなった。空腹時投与群では、30分で最高となり、1,537 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後にも 950 $\mu\text{g/ml}$ を示した。食後投与群では30分でピークとなり、1,128 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後でも 537 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Table 9, 10, Fig. 13)。

胆汁内濃度についても尿中濃度と同様に検討した。空

Table 7 Tissue concentration of FOM-Ca
20mg/kg p.o. (fasting), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Cylinder plate method
3 SD Rats

	1/4	1/2	1	2	4	hrs,
Brain	—	—	—	—	—	μg/g
Heart	0.57	1.65	1.47	—	—	"
Liver	—	—	—	—	—	"
Kidney	19.5	41.1	47.7	22.5	6.6	"
Lung	0.87	3.15	2.01	0.87	1.23	"
Spleen	—	0.71	0.69	—	—	"
Muscle	—	—	—	—	—	"
Serum	6.7	9.9	9.2	3.2	1.7	μg/ml

Table 8 Tissue concentration of FOM-Ca
20mg/kg p.o.(after meal), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Cylinder plate method
3 SD Rats

	1/4	1/2	1	2	4	hrs.
Brain	—	—	—	—	—	μg/g
Heart	—	tr.	0.6	tr.	—	"
Liver	—	—	—	—	—	"
Kidney	5.2	18.3	21.0	21.3	8.1	"
Lung	—	1.8	1.1	1.0	tr.	"
Spleen	—	0.8	0.8	tr.	—	"
Muscle	tr.	tr.	tr.	—	—	"
Serum	1.4	5.0	7.8	6.9	2.3	μg/ml

Fig. 11 Tissue concentration of FOM-Ca

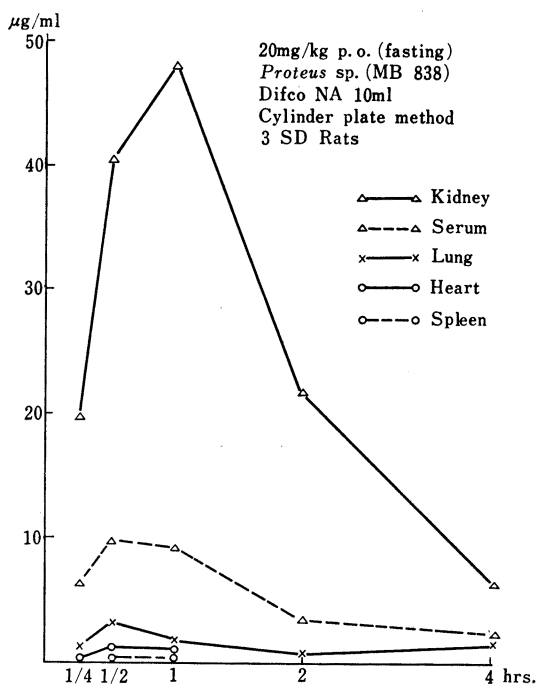


Fig. 12 Tissue concentration of FOM-Ca

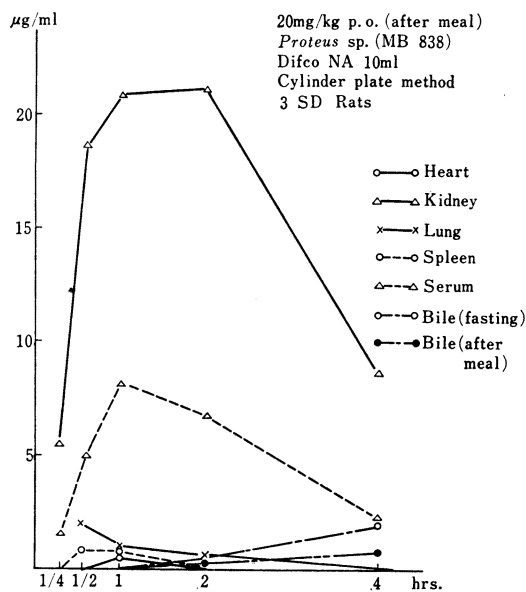


Table 9 Urinary excretion of FOM-Ca
20mg/kg p.o. (fasting), *Proteus* sp. (MB 838).
Difco NA 10ml, Paper disc method
3 SD Rats

	1/2	1	2	4	hrs.
A	155	260	900	1270	μg/ml
B	255	366	1170	1100	"
C	4200	1900	660	480	"
Average	1537	842	910	950	"

Table 10 Urinary excretion of FOM-Ca
20mg/kg p.o. (after meal), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Paper disc method
3 SD Rats

	1/2	1	2	4	hrs.
A	910	1050	550	480	μg/ml
B	2550	1450	356	132	"
C	224	384	710	1000	"
Average	1128	961	539	537	"

腹時投与群では投与後2時間以後に軽度の胆汁内移行をみ、食後投与群も同様であった (Table 11, 12, Fig. 14)。

VI. 生体内代謝

FOM の生体内代謝を検討するため薄層クロマトグラフィーにより Bioautogram を作製した。溶媒系は (1) メタノール：水=1：1 の系と (2) メタノール：水：アンモニア=25：3：4 の2つの系を用いた。支持体は Tokyo Kasei spot film を使用した。また検定菌としては *Proteus* sp. (MB 838) 株を使用した。その結果、(1) の系では Standard としての FOM の Rf 値と Human urine 1, 2, 3 とは同一の Rf 値を示し、いっぽう (2) の系では、(1) の系と同様に Standard の FOM の Rf 値と Human urine 1, 2, 3 は同一の Rf 値を示し、生体内では FOM は代謝されずに、排泄することを証明し得た (Fig. 15, 16)。

Fig. 13. Urinary excretion of FOM-Ca

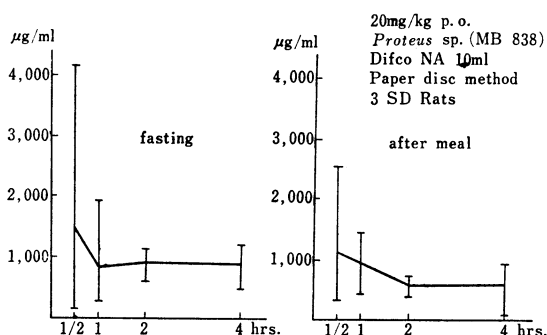


Table 11 Biliary excretion of FOM-Ca

20mg/kg p.o. (fasting), *Proteus* sp. (MB 838).
Difco NA 10ml, Paper disc method
3 SD Rats

	1/2	1	2	4	hrs.
A	n. d.	tr.	1.6	3.5	µg/ml
B	n. d.	n. d.	n. d.	0.3	"
C	tr.	tr.	0.7	2.4	"
Average	n. d.	tr.	0.8	2.1	"

Table 12 Biliary excretion of FOM-Ca

20mg/kg p.o. (after meal), *Proteus* sp. (MB 838)
Difco NA 10ml, Paper disc method, 3 SD Rats

	1/2	1	2	4	hrs.
A	n. d.	n. d.	0.5	0.3	µg/ml
B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	"
C	n. d.	n. d.	tr.	1.4	"
Average	n. d.	n. d.	0.2	0.6	"

Fig. 14 Biliary excretion of FOM-Ca

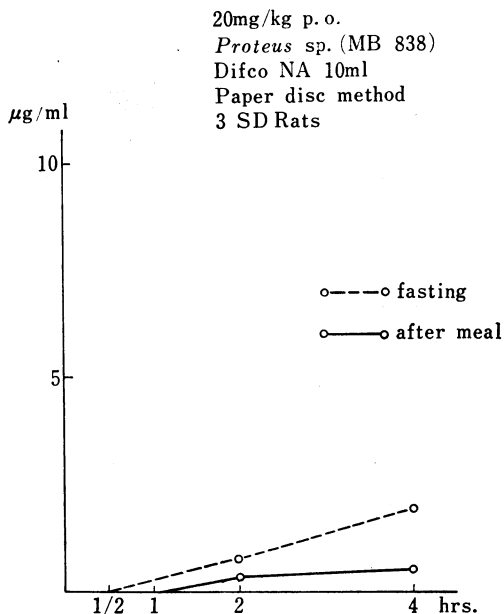


Fig. 15 Bioautograms of FOM-Ca

solvent : MeOH : H₂O : conc. NH₄OH = 25 : 3 : 4
adsorbent : Spot film (Tokyo Kasei)
test org. : *Proteus* sp. (MB 838)
medium : Difco NA

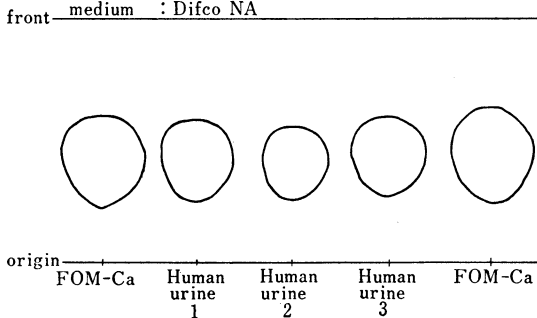


Fig. 16 Bioautograms of FOM-Ca

solvent : MeOH : H₂O = 1 : 1
adsorbent : Spot film (Tokyo Kasei)
test org. : *Proteus* sp. (MB 838)
medium : Difco NA

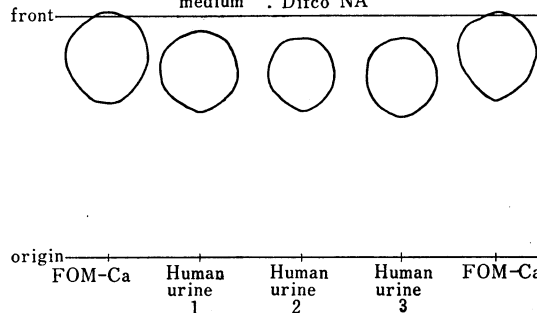


Table 13 Clinical responses

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dose/day	Days	Total
1	I. F.	M	39	Panaritium	500mg×3	5	7.5g
2	M. N.	F	23	Furuncle	"	5	7.5g
3	K. I.	M	22	"	"	6	9.0g
4	K. F.	M	23	"	"	3	4.5g
5	T. E.	F	20	"	"	5	7.5g
6	M. O.	M	56	"	"	3	4.5g
7	O. W.	M	24	Folliculitis	"	2	3.0g
8	Y. N.	F	53	Abscess	"	5	7.5g
9	Y. K.	M	57	Carbuncle	"	3	4.5g
10	T. H.	M	54	Lymphadenitis tbc	"	3	4.5g
11	Y. A.	M	63	Phlegmon	1000mg×3	4	12.0g
12	A. N.	F	19	Cystitis	500mg×3	3	4.5g

Table 14 Clinical responses to fosfomycin (II)

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dose/day	Days	Total	Adj. therapy	Effect	Side effect
13	R. T.	M	36	Panaritium	500mg×3	5	7.5g	Incision	good	—
14	E. K.	F	23	"	250mg×4	3	3.0g	Nail cut	"	—
15	O. W.	M	41	Furuncle	500mg×3	5	7.5g	—	"	—
16	F. M.	F	34	Atheroma	250mg×4	3	3.0g	—	unknown	—
17	S. S.	M	31	"	500mg×3	5	7.5g	—	"	—
18	M. T.	F	43	Phlegmon	"	3	4.5g	—	good	—
19	Y. S.	F	35	Suppurative mastitis	"	7	10.5g	—	"	—
20	K. U.	M	29	Wound infection	"	5	7.5g	—	"	—
					250mg×4	3				
21	M. S.	M	20	"	500mg×3	3	7.5g	—	"	—
22	C. M.	M	17	"	250mg×4	4	4.0g	—	poor	—
23	C. T.	F	70	"	"	8	8.0g	—	good	—

VII. 臨床成績

外科系疾患 23 例に FOM を使用した。疾患別内訳は、癰 5 例、よう 1 例、膿瘍 1 例、毛のう炎 1 例、癬疽 3 例、蜂窩織炎 3 例、粉瘤化膿 2 例、化膿性乳腺炎 1 例、創感染 4 例、膀胱炎 1 例、結核性リンパ腺炎の感染例 1 例、計 23 例である。軟部組織の感染症 21 例中 11 例に、切開、抜爪、膿栓の除去等、外科は操作が加えられている。患者年齢は 17 歳から 63 歳に分布している。使用量については、1 回使用量 250mg 4 例、500mg 18 例、1,000mg 1 例であった。使用日数は 2 日から最高 8 日であった。総量は、3.0g から最高 12g までであった。治療効果の判定には教室の効果判定基準に従った。起炎菌の種類は 23 例中、12 例に施行されたものでは *Staph. aur.* 7 例、*Staph. epid.* 1 例、*Pseudomonas*

2 例、no growth 2 例であった。その結果、23 例中 16 例に有効、無効 4 例、不明 3 例であった。無効例は癰の 3 例と創感染の 1 例であり、不明例は粉瘤化膿の 2 例と結核性リンパ腺炎の感染例で強い発疹により投薬を中止した 1 例である。副作用については 23 例中 2 例に認められた。1 例は下痢を訴えた症例で 3 日間の投与により中止した。1 例は強い発疹、発熱を認め 3 日間で投与中止した。その他の症例については、とくに障害となる副作用は認められなかった。

結 論

FOM (Fosfomycin) について基礎的および、臨床的検討を行ない、次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル：FOM の抗菌力は、グラム陽性および陰性菌群に対し、とくに優れた成績とは言えな

to fosfomycin (I)

Organism	Sensitivity										Adj. therapy	Effect	Side effect
	AB-PC	CB-PC	PC-G	MPI-PC	CER	CP	TC	SM	KM	EM			
<i>Staph. aur.</i>	+++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++	+++	Incision	good	—
"	—	++	—	+++	+++	++	+	+	—	—	"	poor	—
"	—	—	—	+++	+++	+	—	+	—	—	—	good	—
"	—	—	—			++	+	++	++	—	Incision	poor	—
"	—	—	—		—	+	++	+	+	—	"	"	—
"											"	good	—
<i>Staph. epid.</i>											Pus cut	"	—
<i>Pseudo.</i>											Incision	"	—
"											"	"	Diarrhea
<i>Staph. aur.</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	unknown	Rash
no growth											Pus cut	good	—
"											—	"	—

い。

2) 菌量の抗菌力に及ぼす影響

MIC に対する菌数の影響を検討した。その結果は原液では大多数が 100 µg/ml 以上であったが、1,000 倍希釈により MIC は低くなり、とくに *Staph. aur.*, *Pseudomonas* で著明であった。

3) FOM の安定性に関する検討

人血清、尿および、ラット血清、腎抽出液により FOM の安定性を検討した。室温、ice box freezed の状態、いずれでも、24 時間以内では力価に影響はなかったが、ice box 内 1 週間の保存では力価の低下を認めた。

4) 血中濃度および尿中濃度

Moni-trol 血清を Standard とするカップ法の成績では、500mg 空腹時投与群では 2 時間にピークがあり平均 2.9 µg/ml を示した。食後投与群では 4 時間にピークがあり 2.4 µg/ml であった。尿中濃度は、空腹時投与群ではピークは 1 時間にあり 261 µg/ml であった。食後投与群では 4 時間にピークがあり 287 µg/ml であった。6 時間までの尿中回収率は空腹時投与群 13.3%、食後投与群は 17.4% であった。

5) 臓器内濃度

SD 系 3 匹 1 群の成績では 20 mg/kg 投与時、腎、血清、肺、心、脾の順に高く、空腹時投与群は食後投与群と比較すると高い濃度を示した。ラット尿中濃度は最高 1,537 µg/ml を示したのに対し、胆汁内濃度は軽度の移行を示したにすぎない。

6) 生体内代謝

人尿について生体内代謝を検討した。2 つの溶媒系により薄層クロマトグラフィーにより Bioautogram を作製した。その結果、生体内では FOM は代謝されないことを証明した。

7) 臨床成績

外科系感染症 23 例に FOM を使用し、効果判定不能 3 例をのぞく 20 例中有効 16 例、無効 4 例であった。副作用としては 23 例中 2 例に下痢と強い発疹を生じ投与を中止した症例をそれぞれ 1 例ずつ経験した。その他の症例ではとくに障害となる副作用はなかった。

文 献

- 1) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 284~290
- 2) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *ibid.* 322~326
- 3) HOLLOWAY WILLIAM J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *ibid.* 327~331
- 4) KESTLE DONALD G. & WILLIAM M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *ibid.* 332~337
- 5) CHAIET, L., T. W. MILLER, *et al.*: Phosphonomycin: Isolation from fermentation sources. *J. Antibiotics* 23: 336~347, 1970
- 6) SHAFER, H., W. J. A. VANDENHEUVEL, *et al.*: Characterization of phosphonomycin by microchromatographic and related techniques. *J. Chromatog.* 52: 111~117, 1970

ABSORPTION, EXCRETION, AND METABOLISM OF FOSFOMYCIN AND ITS CLINICAL APPLICATION TO SURGICAL INFECTIONS

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO,
SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE,
IKUHIRO SAKATA, HIROSHI KAWAMURA and HIROKO MIZUASHI

The Third Department of Surgery,
Nihon University, School of Medicine

Basic and clinical studies on fosfomycin have been performed, and the results obtained are summarized below.

1) Antibacterial spectrum of fosfomycin : The antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria could not be found to be remarkably good.

2) Effect of inoculum size on the antibacterial activity : The effect of inoculum size on MIC of fosfomycin was studied. As a result, it was revealed that the MIC of fosfomycin was mostly over $100\mu\text{g/ml}$ in the original bacterial solution, while it was low in the 1,000 times diluted solution. This phenomenon was remarkable in *Staph. aureus* and *Pseudomonas*.

3) Stability : The stability of fosfomycin was studied using human serum, urine, rat serum and extracted solution of the kidney. No potency was influenced within 24 hours either at room temperature or in the ice box, but a slight drop of potency was noted after 1 week in the ice box.

4) Concentration in the blood and urine : Cup method study employing Moni-trol serum as standard revealed that administration of 500 mg orally at fasting produced a peak level at 2 hours with average of $2.9\mu\text{g/ml}$. In the group given after meal, a peak level of $2.4\mu\text{g/ml}$ was attained at 4 hours after administration. The peak concentration of $261\mu\text{g/ml}$ in the urine obtained at 1 hour after administration in the group given at the fasting state, while in the group after meal, a peak concentration of $287\mu\text{g/ml}$ obtained at 4 hours. The urinary recovery rate within 6 hours after administration was 13.3% in the group given at fasting and 17.4% in the group after meal.

5) Concentration in internal organs : Fosfomycin was administered orally at a dose of 20 mg/kg in a group consisting of 3 SD strain rats, and the level was the highest in the kidney followed by serum, lungs, heart, and spleen in order. In the group given at fasting, higher concentrations were obtained than that in the group given after meal. The concentration in the urine of rats was $1,537\mu\text{g/ml}$ at the highest, while the concentration in the bile was slightly below.

6) *In vivo* metabolism : Metabolism of fosfomycin was studied employing human urine. Bioautogram was prepared by thin layer chromatography using two solvent systems. As a result, fosfomycin was found not to be metabolized *in vivo*.

7) Clinical results : Fosfomycin was used in the treatment of 23 cases of surgical infections, a good result being obtained in 16 of 20 cases except for 3 cases with unknown result, and a poor in 4 cases. As to side effects, among 23 cases diarrhea was observed in one case and severe rash in another case, leading to discontinuance of the drug. No other particular noteworthy effects were encountered.