

外科領域における Fosfomycin calcium の使用経験

山田 良成・斉藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

はじめに

新抗生物質 Fosfomycin(以下, FOM, CEPA 社)は、特異な構造式を持つ広域抗菌性製剤で、微生物の細胞壁合成を阻害し、殺菌性に作用すると言われる。分子量が小さいので拡散性が良く、しかも肝、腎、血液、その他臓器に対しても毒性が低い。加えて、近來各分野で問題の多い緑膿菌に対して抗菌作用は、*in vitro* で CBPC の4倍、かつ GM より毒性が低く、各種抗生剤との相乗作用もある、と言われる。特徴ある製剤であり、臨床治験の機会を得、若干の検討を行なったので報告する。

I. 1) 臨床分離菌に対する MIC の測定、および抗菌力の比較 (Table 1)

研究方法および結果

当院抗生剤研究班から細菌検査科に呈出した臨床分離菌 168 株について FOM, ABPC, CEX に対する感受性を測定した。FOM はホスホマイシン小委員会法にしたがい (Difco・Nutrient Ager を用いる)、また ABPC, CEX は日本化学療法学会標準法にしたがい (Difco の Nutrient Agar を用いる)、また ABPC, CEX は日本化学療法学会標準法にしたがい、それぞれの最小発育

Table 1. Comparative study of susceptibility to FOM, AB-PC and CEX, for clinically isolated strains.

Strains	μg/ml Drugs	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	1.25	25	50	100≤	Total
		<i>Staph. albus</i> (8 strains)	FOM ABPC CEX	3	1 2		1 2	3 1 4				
<i>Staph. aureus</i> (32 strains)	FOM ABPC CEX	1 7		7 9	7 6 15	6 4 6	10 5	8 1 1	1	1		32 32 32
<i>β-Strept.</i> (15 strains)	FOM ABPC CEX	2 14	1 1 15	2	1	5	2	4				15 15 15
<i>E. coli</i> (47 strains)	FOM ABPC CEX		1	8	4 11 5	1 14 24	35 7 16	6 1 2		1	2	47 44 47
<i>Pseudomonas</i> (19 strains)	FOM ABPC CEX					1 1	12 1	4 1		2	2 16 17	19 19 19
<i>Proteus mirabilis</i> (13 strains)	FOM ABPC CEX	6 3	1 5	1	4 1	1 1	5		1	3 1	2	13 13 9
<i>Proteus vulgaris</i> (3 strains)	FOM ABPC CEX				1	1	1			1 1	2 2	3 3 3
<i>Enterococc.</i> (10 strains)	FOM ABPC CEX	4	1 1 2	2	3 3	1 2 1	1		1	2	2 4	10 10 10
<i>Enterobact.</i> (10 strains)	FOM ABPC CEX		1		2		2 3		4 1		1 9 7	10 10 10
<i>Klebsiella</i> (11 strains)	FOM ABPC CEX					1 6	1 5	2 1	1 6	2	5 3	11 11 11

Total : 168 strains

阻止濃度を測定した。 *Staph. aureus* 209P. J-C 1, *E. coli* J-C 2 に対する FOM の MIC はそれぞれ 12.5, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。168 株中, 黄色ブ菌は 32 株で, FOM の MIC は, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ をピークに 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に集中する。比較した AB-PC, CEX では, それぞれ ≤ 0.19 ~6.25 $\mu\text{g/ml}$, および 1.56 をピークとする 0.78~3.12 間の集中分布が見られ, この測定方法に基づく結果からは, FOM は後 2 者に希釈濃度, 数段階劣る。

次に大腸菌 47 株では, 35 株 (82%) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止され, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上は 7 株である。緑膿菌 19 株中 13 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, 変形菌 16 株 (*P. vulg.* 3) 中 15 株が 3.12 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止された。この結果は注目に値すると思われる。

同期間中, 外科からの臨床分離株は 29 株でうちわけは Table 2 のとおりである。このうち, 黄色ブ菌は 14 株で, これらについて, CER, CEX, AB-PC, KM と

FOM の抗菌力を比較し, Table 3 に示した。前掲 32 株と同様の傾向を認めた。

I. 2) 血中濃度 (Fig. 1)

院内研究班で行なった 4 例を参考にした。1 例が, 2 時間値において他 3 例平均の 2 倍を上回る 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示したが, Pro kilo 投与量別による個人差, パラツキの有無等につき, さらに検討を要する。

II. 臨床成績 (Table 4)

対象例のうちわけは, Table 4 のとおりである。投与量, 検出細菌, 臨床効果等を Table 5 に示した。

投与量は, 成人例 1 日 2g, 分 4 を原則としたが, 胃腸が弱い, 等の訴えのあった症例の 8 例に分 3 (朝食後 100mg, 昼, 夜, 各 500mg) の投与を試みた。

乳幼児例では 75~100mg/kg/day (力価) を dry syrup として分 4 で投与した (症例 No. 8, 18, 20, 23, 29, 30, 31, 34 の計 8 例である。)

投与日数:

Table 2 Susceptibility of isolated strains to FOM in surgical ward ($\mu\text{g/ml}$)

	No. of strains	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
<i>Staph. aur.</i>	14		1			3	5	5			
<i>Staph. alb.</i>	1					1					
α - <i>Strept.</i>	2							1		1	
β - <i>Strept.</i>	1					1					
<i>E. coli</i>	1							1			
<i>Enterobact.</i>	1				1						
<i>Enterococc.</i>	2		1								
<i>Pseudomonas</i>	5				1	1		2			1
<i>Citrobacter</i>	1						1				
<i>Klebsiella</i>	1										1
Total	29										

Staph. aureus 209P JC-1 12.5 $\mu\text{g/ml}$

E. coli JC-2 6.25 $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Cross resistance (*Staph. aur.* 14 strains) isolated from surgical foci

	CER					CEX					ABPC					KM						
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12		
100 \leq																						
50																				1		
25																				1		
12.5																						
6.25															4							
3.12										3				1	1	1						
1.56									2	6	2				1	1	1					
0.78							1													1		
0.39					3																	
0.19	1		2	3	5							1					1		2	3		

Fosfomycin $\mu\text{g/ml}$ *Staph. aureus* 209PJC-1=12.5 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Serum concentration after oral use of 500mg of FOM-Ca

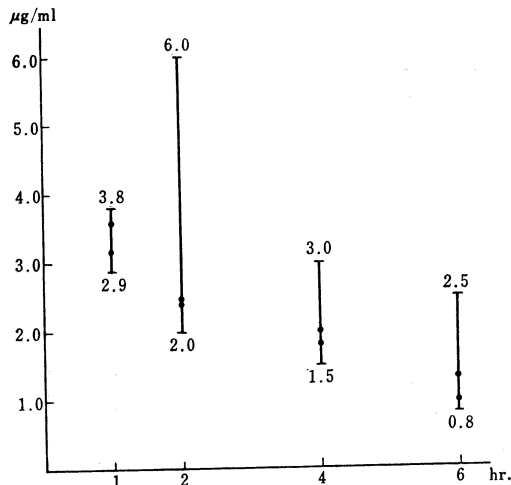


Table 4 Clinical cases treated with fosfomycin

Infection in subcutaneous soft tissue	12
Panaritium	6
Abscess	5
Furuncle	1
Acute mastitis	4
Acute lymphadenitis	8
Phlebitis	1
Infected atheroma	3
Bite wound	1
Periproctal abscess	4
Burn	1
Pyothorax	1
Total	35

4日以内：16例、(投与開始後1～3日にわたり下痢、腹痛で中止した1例を含む)

7日以内：7例、8～13日：8例、

14～20日：3例、4週以上1例である。

また、35例中、23例に切開等の外科処置を併用した。

効果判定

第15回日本化学療法学会、シンポジウム4、化学療法効果判定規準¹⁾柴田²⁾等の案を参照勘案した。対象としては、いわゆる表在性感染症、乳腺炎、リンパ腺炎等であったが、逐一点数を付し得なかつたので、次の規準によつた。

1) 著効 (Excellent)

i) 局所所見が顕著で全身反応を伴っており、外科処置を要さず、3～5日で主要症状の改善があり、7～8日

で治癒傾向が強いもの。

ii) 乳腺炎、リンパ腺炎、等、やや深在性感染巣があり、i)と同程度の臨床症状があるが、切開なし、または、不十分な外科処置が加えられたが、薬剤連用が、より有意義であり、7～8日で、治癒傾向が強いもの。

2) 有効 (Good)

i) 1: i)ほど臨床所見が重篤でなく外科処置を要さず治癒したもの。

ii) 1: i)に十分な外科処置が行なわれ、これに併行して炎症症状が急速に消退し7～8日で全治。

iii) 1: ii)に十分な外科処置が行なわれ、7～8日で治癒傾向が強いもの。

3) 無効 (nil) いわゆる、やや有効以下、または治癒傾向、改善傾向が不明なもの。

4) 不能 (unknown) 他因子の相関、すなわち、多剤併用、合併症、等が有意に関連したもの、および副作用で治療中止したもの。

症例総括 (Table 5)

症例5, 9, 12, 15, 16, 17, 26, 32, は著効 (Excellent) に該当させて良い症例かと思われたが、細菌検出が行なわれなかったこと等を加味し、判定を1段階下げた。症例26は感染粉瘤で、炎症所見著明であったが、7日間 FOM 投与で、炎症症状消失し、さらに7日後粉瘤摘出を行なった。内容の細菌培養結果、菌陰性で、手術後抗生剤は使用せず全治した。

症例32は痔瘻を伴った肛門膿瘍例であるが切開後、48時間から膿汁がほとんど消失した。

症例34は、体表面積30%を占めるⅡ～Ⅲ度の熱傷例で受傷後17日間 ABPC, MCIPC 合剤 100mg/kg 使用後 Débridement を行ない、その後10日および19日目と、2回に分け植皮術を行なった。第1回、植皮術後3日創は良好であったが、ガーゼの滲出液から CL, GM, CBPC 感受性の *Pseudomonas* を検出した。FOM 1,200mg(力価) および CB-PC 1,000mg(体重11kg) を併用した。2週後 *Pseudomonas* が同じように検出されたが、植皮は成功し、術後33日退院した。本例では、使用前 GOT 40, GPT 38, 使用後それぞれ 50, 33, 前血小板数 34.7×10^4 , 後, 39.5 と有意差はなかつた。

症例35は、肺化膿症、兼膿胸例である。

内科にて FOM-Na 1g 1日3回(計 3g/1日)を3.5日間投与後、左全膿胸となり、CB-PC 6.0, GM 80mg リンデロン6日間にて効なく、ドレナージの目的で外科転科した。転科時、左下肺野に複雑な限局性膿胸腔、および S₆に、膿胸の原因となつたと思われるびまん性陰影がある。胸腔穿刺にて、膿性胸水を得たが培養陰性である。転科時、レントゲン所見に比し、臨床所見は乏し

Table 5 Summary of clinical investigations

Case				Diagnosis (Complication or underlying dis.)	Dosege (g)			Isolated organisms	(MIC) FOM	PC-G	AB-PC
No.	Name	Age	Sex		Daily	Dura- tion	Total				
1	S. A.	26	♂	Panaritium	2	3	6	<i>G. n. Citrobact.</i> <i>α-Strept.</i>	50	+	+
2	H. T.	47	♂	Panaritium (D.M)	2	4	8	<i>Staph. aur.</i>	12.5	+	+
3	S. K.	27	♂	Panaritium	2	4	8	<i>Staph. aur.</i>	12.5	+	+
4	Y. K.	27	♂	"	2	4	8	<i>Staph. aur.</i>	6.25	-	-
5	M. S.	40	♂	" c̄. Lymphangitis	2	4	8				
6	T. I.	58	♂	" c̄. Osteomyelitis	3	6	18	<i>G. posi. diplo.</i>		+	+
7	M. N.	16	♂	Abscess on lt. neck	2	4	8	<i>Staph. aur.</i>	6.25	+	+
*8	R. S.	9	♀	Abscess on gluteal region	1	4	4	<i>Staph. aur.</i>	6.25	-	-
9	E. K.	35	♀	Post ope. wound supp.	2	3	6				
10	H. S.	67	♂	" " (D.M)	2	9	18	<i>Enterococc.</i>	0.39	+	+
11	H. A.	58	♂	Furuncle on face	2	4	8	<i>Pseudomonas</i>	<100		
12	H. M.	26	♀	Abscess on old scar	2	8	16				
13	T. M.	22	♀	Acute mastitis	2	4	8				
14	K. S.	37	♀	Acute supp. mastitis	2	7	14	<i>Proteus. mir.</i>	1.56		-
15	Y. N.	28	♀	Acute mastitis	2	4	8				
16	S. N.	24	♀	"	2	8	16				
17	K. T.	17	♂	Acute lymphadenitis	2	7	14				
*18	N. N.	3M	♀	Acute supp. lymphade- nitis	0.45	4	1.8	<i>Staph. aur.</i>	6.25	-	-
19	M. Y.	39	♀	"	2	4	8				
*20	T. M.	3	♀	"	1.3	15	19.5				
21	N. H.	43	♀	Lymphadenitis	2	8	16				
22	M. T.	22	♀	"	2	11	22				
*23	H. H.	3	♀	"	1.5	8	12	<i>G. posi. diplo.</i>			
24	K. M.	30	♀	"	2	19	38				
25	M. M.	75	♀	Phlebitis	2	12	24	<i>Staph. aur.</i>	>0.19	-	-
26	Y. K.	27	♂	Infected atheroma	2	7	14				
27	K. N.	49	♂	"	2	7	14	<i>Staph. aur.</i>		+	+
28	N. H.	25	♀	"	2	3	6				
*29	T. N.	1.9	♂	Bite wound	0.4	4	1.6				
*30	M. N.	23 day	♂	Periproctal abscess	0.3	4	1.2				
*31	K. S.	2M	♂	"	0.6	8	4.8	<i>Enterococc.</i>		+	+
32	Y. S.	27	♀	"	2	7	14	anaerobic, <i>G. n. B.</i> <i>G. posi. B & G. posi. diplo.</i>		-	+
33	A. Y.	44	♀	"	2	7	14	<i>Staph. aur.</i>	6.25	-	-
*34	T. I.	1.10	♀	Burn (II~III ⁰) on 30% of body surface	1.2	14	16.8	<i>Enterococc</i> <i>Kleb., Pseudomonas</i>			
35	T. S.	22	♂	Pyothorax	2	28	56				

* treated with FOM dry syrup.

on 35 cases treated with FOM.

Susceptibility to various antibiotics													Surgical therapy	Evaluation of therapeutic effect			Side effect											
CBPC	T	C	P	K	M	E	M	L	M	CER	G	M		FRM	C	L		N	B	N	A	good	nil	unk- nown				
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+										Nail resect prior to admin.			○	Diarrhea on 2nd~3rd day
+	+	-	-	+	+	+							-								○			Incision prior to admin.	○			
	+	+	+	+	+	+															○			"	○			
	+	+	+	+	+	+															○			"	○			
	+	+	+	+	+	+												+				○		"	○			
+	+	+	+	+	+	+																○		Incision prior to adm.	○	○		
	-	+	+	-	+	+							+									○		⊖(Spontan.) (drainage)	○			
+	+	-	+	+	+	+							+						+			○		Drainage	○			
+																						○		Incision prior to admin.	○			
-				+						+	+	+										○		Incision prior to adm.	○		○	
	+	+	+	+	+	+																○		Incision prior to adm.	○			
																						○		"	○			
																						○		"	○			
																						○		Incision prior to adm.	○			
	-	-	-	-	-	-	+															○		Incision on 7 th day	○	○		
+							+															○		Extirpation	○			
							+															○		Incision prior to adm.	○			
																						○		"	○			
																						○		Incision on 5 th day	○	○		
	-	-	-	-	-	-	+					+										○		Incision was done before 1 st visit	○			
+	+	+	-	-	+	-																○		Incision on 1 st day	○			
	-	-	-	-	-	+																○		Incision on 1 st day	○			
							+															○		Débridement	○	○		
																							○	Drainage			○	

4日以内:16例,(投与開始後1日~3日にわたり下
 げ,血沈値,白血件数も好転しつつあった。FOM 2g,
 分4,28日投与後,胸部レントゲン所見は軽快安定し,
 その後抗生剤は中止した。外来でその後3カ月間観察中
 であるが,再燃の兆なく,また,臨床検査成績上,肝,腎
 機能,血液像,等は,正常範囲内である。多剤併用,お
 よび,細菌を検出できなかったことから判定不能とした。

ま と め

1) FOM で治療した,皮下軟部組織感染症12,急性
 乳腺炎4,急性リンパ腺炎8,静脈炎1,感染粉瘤3,
 犬による咬傷1,肛門膿瘍4,広範囲熱傷1,膿胸1,
 計35例につき,臨床的検討を加えた。35例中27例
 (77%)が有効と判定された。

2) 黄色ブドウ球菌に対するMICは,6.25 μ g/mlをピーク
 に1.56~12.5 μ g/mlであった。ABPC, CEX, KM に
 やや劣る結果であった。

大腸菌に対しては82%が6.25 μ g/mlにて発育阻止
 された。緑膿菌,変形菌に対しては株数が少なく,さら
 に検討を要する。

3) FOM 投与2~3日目に下痢を訴えた1例を除き特
 記すべき副作用は認めなかった。

4) 他剤との併用による効果等につき,さらに検討を
 すすめたい。

文 献

- 1) FOLTZ, E. L. H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 322~326, 1969
- 2) HOLLOWAY, WILLIAM J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphomycin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 327~331, 1969
- 3) KESTLE, DONALD G. & WILLIAM M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 332~337, 1969
- 4) 日本化学療法学会15回シンポジウム4,司会上田泰,化学療法剤の効果判定規準. *Chemotherapy* 15(6): 664, 1967
- 5) 柴田清人,ほか:外科領域におけるPivampicillinの基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 22(4): 518, 1974

PRELIMINARY CLINICAL TRIALS WITH FOSFOMYCIN-CALCIUM

YOSHINARI YAMADA and TOSHIKI SAITO

Surgery, Kawasaki City Hospital, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

Fosfomycin-calcium (FOM-Ca) is a new broad spectrum antibiotic providing many unique and novel characteristics, bactericidal action by virtue of interference with bacterial cell wall synthesis. Our attention was focussed on the reports, concerned with its antimicrobial activities *in vitro* with various drug resistant microorganisms. This study was designed for the reason to evaluate the efficacy of FOM-Ca *in vitro*, and to get further informations on the clinical utilization in surgery.

Brief summaries will be given as follows.

1. Average levels of FOM-Ca in plasma in 4 healthy volunteers after oral administration of a single dose of 500 mg of FOM-Ca, are shown in Fig. 1. Peak drug concentration of 6.0 μ g/ml was achieved in 1 case, in other 3 cases 2.9~3.2 μ g/ml were observed.

2. The *in vitro* activity of FOM-Ca against 168 strains isolated from clinical materials were studied to make comparison with CER, CEX, ABPC and KM. Results were shown in Tables 1, 2 and 3.

1) For 32 strains of *Staph. aureus*, MICs ranged \leq 0.19~12.5 μ g/ml of FOM-Ca. It seems to be respective result, that 24 out of 32 (75%) strains were inhibited the growth by lower concentration than 6.25 μ g/ml, but the effectiveness of FOM-Ca disclosed somewhat inferior to other drugs.

2) For *E. coli* it is to be highly effective. Forty out of 47 (85%) were inhibited with MICs of less than 6.25 μ g/ml.

3) For *Pseudomonas*: 13 out of 19 (68.2) were inhibited with MICs less than 6.25 μ g/ml.

3. Thirty-five patients were treated with FOM-Ca. A summary is shown in Table 5. Twelve were subcutaneous infections, 4 acute mastitis, 8 acute lymphadenitis, 4 periproctal abscess, 3 infected atheroma, and the rests were a case of thrombophlebitis, a bite wound, a burn wound with more than 30% of body surface, and a panempyema of left pleural cavity. In this series, 23 patients were underwent minor surgical treatment.

Conclusion: Although there are many difficulties to give a distinct or decisive evaluation on therapeutic of antibiotics in a variety of disease, we classified the clinical responses into excellent, good, poor, effect nil, and unknown. Twenty-seven of 35 patients responded "good" to FOM-Ca therapy.