

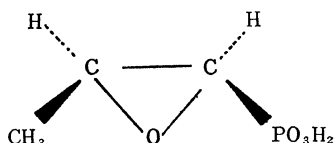
外科領域における Fosfomycin-Ca 塩の臨床使用経験

川 畑 徳 幸
 大阪市立北市民病院外科
 佐々木 武 也
 藤井寺市立道明寺病院外科
 白 羽 弥右衛門
 大阪市大第2外科学教室

緒 言

Fosfomycin (以下, FOM と略記) 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, Fig. 1 のようなユニークな化学構造をもち, 細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害する特異な抗菌作用をもっている。私どもは本剤の Ca 塩について外科臨床の領域で検討したので, 報告する。

Fig. 1



吸収および排泄に関する検討

方法: FOM-Ca カプセルを健康な成人男子3例に経口投与し, その血清中濃度および尿中排泄量を, 検定菌として *Proteus* sp. (MB 838) 株を用いるカップ法によって測定した。すなわち, 1回 FOM-Ca 500mg 1カプセルあるいは2カプセルを朝食2時間後に経口投与したのち, 30分, 1時間, 2, 4, 8, 12時間目に採血し, その都度ただちに血清を分離して, bioassay を行なった。また, 経口投与後2時間まで, 2~4時間, 4~8, 8~12 および 12~24 時間の各時間毎に蓄尿された尿についても bioassay を行ない, 尿中排泄量を測定した。

培地としては nutrient agar (Difco) を, 標準希釈液には 0.05 M tris buffer (pH 8.0), working standard としては FOM-Ca 711 μg/ml (lot no. CS 455,

Table 1 Serum level and urinary excretion of FOM-Ca after an oral administration of 500mg in 3 healthy male volunteers

Case	Serum levels (μg/ml) after oral admin. (hr)						Urinary excretion (mg)					
	1/2	1	2	4	8	12	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	Total
1. K. I. 19y. 65kg	0	0.92	2.0	1.68	0.88	0.41	5.6	26.4	19.6	11.4	49.5	112.5mg 22.5%
2. K. O. 24y. 60kg	0	2.1	3.6	1.8	0	0	7.0	11.2	18.2	20.3	7.5	64.15mg 12.83%
3. T. U. 23y. 58kg	0.66	1.15	1.16	1.4	0.9	0.36	12.3	9.4	20.4	17.2	10.3	69.6mg 13.9%
Average	0.22	1.39	2.25	1.56	0.59	0.26	8.3	15.66	19.4	16.3	22.43	82.09mg 16.41%

Table 2 Serum level and urinary excretion of FOM-Ca after an oral administration of 1,000mg in 3 healthy male volunteers

Case	Serum level (μg/ml) after oral admin. (hr.)						Urinary excretion (mg)					
	1/2	1	2	4	8	12	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	Total
1. K. I. 19y. 65kg	0.33	0.8	4.6	4.2	3.6	1.15	30.8	140.0	103.0	13.7	30.7	317.5mg 31.75%
2. K. O. 24y. 60kg	0.76	2.4	5.5	4.8	0.96	0.86	41.4	84.0	50.9	23.8	54.1	254.2mg 25.4%
3. K. A. 50y. 73kg	0	0.5	5.5	4.8	1.25	1.25	36.5	75.4	84.0	50.4	34.2	280.0mg 28.0%
Average	0.36	1.23	5.2	4.6	1.94	1.22	36.23	99.8	79.3	29.3	39.66	283.9mg 28.4%

Table 3. Clinical results

Case No.	Case	Age (yr.)	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Sensitivity to FOM MIC ($\mu\text{g/ml}$)
1	N. M.	60	male	Furunculosis (face, right forearm, left thigh, scrotum)	<i>Staph. aureus</i>	
2	K. T.	61	female	Carbuncle on the left portion of abdominal wall	<i>Staph. aureus</i> Gram negative bacillus	
3	D. M.	20	female	Furuncle on the left forearm with left axillary lymphangitis	<i>Staph. aureus</i>	
4	K. S.	25	female	Furuncle on the left thigh	<i>Staph. aureus</i>	
5	S. H.	18	female	Furuncle on the left labium majus	<i>Staph. aureus</i>	100
6	I. M.	40	female	Perineal abscess	<i>Staph. aureus</i>	
7	H. B.	54	female	Abscess in the left buccal region	negative on culture	
8	M. O.	46	male	Abscess in the left gluteal region	<i>Staph. aureus</i>	
9	I. E.	41	male	Abscess on the right hand with lymphangitis	<i>Staph. aureus</i>	
10	K. N.	2	male	Abscess in the right retroauricular region and right cervical tuberculous lymphoma	Gram negative bacillus <i>Staph. aureus</i> <i>Streptococcus</i>	
11	K. S.	10	male	Abscess on the face		
12	K. T.	29	female	Abscess on the right breast	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5
13	F. K.	25	male	Abscess in the right gluteal region	Gram positive coccus Gram negative bacillus	12.5
14	I. F.	37	male	Abscess in the right submaxillar region	<i>Staph. aureus</i>	
15	M. M.	49	male	Abscess of the left 2nd toe	<i>Staph. aureus</i>	12.5
16	K. O.	29	female	Abscess in the left subinguinal region	<i>Staph. aureus</i>	
17	A. K.	31	female	Abscess on the right leg	<i>Staph. aureus</i>	12.5

with fosfomycin treatment

Dosage schedule			Surgical therapy	Therapeutic effect	Evaluation	Side effect
g/day (frequency)	duration (days)	total dose(g)				
2 (4)	7	14		On 3rd day after administration of FOM furuncles on face, right forearm, left thigh and right scrotum subsided, and on 7th day the other showed complete healing.	excellent	none
2 (4)	6	12		From 3rd to 6th day of FOM therapy induration and purulent discharge improved	good	none
2 (4)	3	6	Incision	On 3rd day secretion decreased.	good	none
2 (4)	4	8		On 4th day spontaneous break down, and on 7th day complete healing	good	none
2 (4)	5	10	Incision	In 5 days the lesion healed completely.	good	none
2 (4)	4	8	Incision	On 4th day secretion decreased and the induration reduced in size. On 7th day completely healed.	good	none
2 (4)	4	8	Incision	On 3rd day the induration reduced in size.	good	none
2 (4)	2	4	Incision	On 3rd day the lesion healed, but diarrhea occurred following 2 days administration of FOM.	excellent	diarrhea
2 (4)	4	8	Incision	On 3rd day edema of the hand decreased, suggesting complete recovery in a few days.	excellent	none
0.5(2)	16	8	Incision	Two weeks after an incision, the FOM therapy started. On 4th day all the organisms disappeared from the lesion, while induration and swelling subsided.	excellent	none
1 (4)	5	5		Marked swelling in the right infrarorbital region on 3rd day after onset of the FOM therapy reduced in size, redness subsided on the next day.	good	none
2 (4)	2	4	Incision	Healed completely within 4 days of FOM therapy	good	none
2 (4)	2	4	Incision	Within 5 days after onset of the FOM therapy all the symptoms and signs disappeared.	good	none
2 (4)	2	4		On 4th day swelling decreased, but secretion from the wound continued over 7 days.	fair	none
2 (4)	7	14	Incision	On 5th day all the symptoms and signs disappeared.	good	none
2 (4)	2	4	Puncture	On 3rd day all the symptoms and signs disappeared.	excellent	none
2 (4)	7	14	Incision	On 3rd day all symptoms such as pain, redness, purulent discharge and edema disappeared.	excellent	none

Table 3

Case No.	Case	Age (yr.)	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Sensitivity to FOM MIC ($\mu\text{g/ml}$)
18	K. O.	70	male	Abscess on the right first toe	<i>Staph. aureus</i>	
19	T. B.	51	male	Postoperative abscess on the abdominal wall following appendectomy	Gram negative bacillus	
20	N. M.	61	male	Infected atheroma cyst in the left scapular region associated with carbuncle	negative on culture	
21	Y. I.	23	male	Infected atheroma cyst in nuchal region	<i>Staph. aureus</i>	
22	A. Y.	47	male	Panaritium of the left thumb		
23	M. S.	65	male	Panaritium of the left thumb	<i>Staph. aureus</i>	
24	M. H.	22	female	Panaritium of the left thumb	<i>Staph. aureus</i>	
25	H. A.	25	female	Panaritium of the right index finger		
26	Y. O.	31	female	Acute purulent mastitis (bilateral)	<i>Staph. aureus</i>	
27	K. T.	63	male	Urolithiasis and infection of the urinary tract		
28	Y. I.	7	male	Infected open laceration on the right sole foot		

明治)をそれぞれ用いた。

成績:1) FOM-Ca 500mg 1回経口投与後の血清中濃度。Table 1のように、血清中濃度のピークはいずれの例においても投与後2時間であらわれ、1.16~3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 2.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3例中2例では12時間後までの測定が可能であった。24時間尿中総排泄量は、Table 1右半のように、投与量の12.8~22.5%、平均 16.4%であった。

2) FOM-Ca 1,000mg 1回経口投与後の血清中濃度。Table 2のように、ピークは2時間後にあらわれ、4.6~5.5 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 5.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減したが、12時間後でもなお全例において測定可能であっ

た。24時間尿中総排泄量は、Table 2右半のように、投与量の平均 28.4%であった。

臨床治療成績

症例:私どもがFOM-Ca剤を経口投与したのは28例で、主として軟部組織の急性感染症の症例である。これらの症例はTable 3に一括されているように、フルンケル4例、カルブンケル1例、膿瘍14例、感染粉瘤2例、癰疽4例、乳腺炎1例、尿路感染症1例、感染挫創1例などである。

FOMの投与方法:成人に対しては毎食後および就寝前に500mgカプセル1個ずつ、1日量として2gを投与した。また小児には1回250mgずつ、1日2回、計

(Continued)

Dosage schedule			Surgical therapy	Therapeutic effect	Evaluation	Side effect
g/day (frequency)	duration (days)	total dose (g)				
2 (4)	8	16	Incision (twice)	Two abscesses developed on the same pharynx at 5 days interval. Redness, purulent discharge of all lesions subsided within 2 and 6 days of the FOM therapy respectively.	fair	none
2 (4)	4	8	Incision	Redness, induration and pain improved within 5 days, continuing purulent discharge over 7 days.	fair	none
2 (4)	6	12	Incision	Pain subsided in 3 days, redness in 5 days and purulent discharge ceased in 5 days respectively.	good	none
2 (4)	5	10		On the next day after the spontaneous breakdown of the abscess the FOM therapy started, and within 5 days signs of local infection disappeared completely.	good	none
2 (4)	5	10	Incision	Within 3 days of the FOM therapy redness and pains subsided, and within 5 days completely healed.	excellent	none
2 (4)	5	10	Incision	On the 1st day of visit an incision was carried out, and 2 days later nail was extracted. Within 5 days of the FOM therapy infection subsided.	good	none
2 (4)	3	6	Incision	On the 1st day of visit an incision was carried out. The patient was lost because of no visit.	unknown	none
2 (4)	3	6		On 3rd day the infection healed completely.	good	none
2 (4)	13	26		Pain and induration were ameliorated on 5th day after onset of the FOM administration, and on 10th day organisms were negative on culture.	good	none
2 (4)	19	38		On 4th day the urine showed remarkable decrease of leucocyte in number.	excellent	none
1 (4)	6	6		Probable contamination was controlled to be closed secondarily.	good	none

0.5g または 4回, 計 1.0g を投与した。投与期間は 2 日ないし 19 日間, 投与総量は 4g ないし 38g である。

結果: これらの症例についての治療効果の判定は Table 4 に示す基準によって実施し, 症例毎に著効, 有効, やや有効, 無効, 不明などを判定した。その結果, Table 5 のように, 著効 8 例, 有効 16 例, やや有効 3 例, 無効 0, 効果判定不能 1 例の結果をえた。

副作用: 下痢をみとめたものが 1 例ある。これは Table 3 に示した Case 8 で, 46 歳, 男子。左臀部膿瘍の症例で, 初回来院時に切開を加え, FOM 1 日 2g ずつ, 2 日間経口投与したところ, 2 日目から下痢を来

Table 4 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections of the soft tissues

1. Excellent: The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment
2. Good: More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment
3. Fair: Any of the symptoms and signs disappears within 7 days after onset of the treatment
4. Poor: Either none of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.

Table 5 Clinical effects of fosfomycin treatment

Clinical effects observed	No. of cases
excellent	8
good	16
fair	3
poor	0
unknown	1
total	28

した。それゆえ、以後 FOM の投薬を中止したが、病巣部の治癒経過はきわめて順調で、3 日目来院したときには発赤や腫脹がほとんど消退しており、排膿も停止していた。

考 察

FOM-Ca 剤を経口投与された症例は、既述のとおり大部分が軟部組織の急性感染例で、28 例中 17 例では外科的処置として切開が加えられたが、これは貯留膿に切開を加えて減圧すれば薬剤の病巣内移行が促進されるからである。

各種病巣から分離された菌株に対する FOM の MIC は 2, 3 の症例で検討されているにすぎないが、必ずしも低くない。他方、FOM-Ca 剤投与後の血清中濃度は、既述のとおり 500mg 1 回投与後 1 ないし 4 時間にわたり 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をわずかにこえていた。それにもかかわらず私どもの臨床試用成績では総括的によい結果がえられており、1 例の効果判定不能例を除く他のすべてにお

いて明らかな効果がみられ、無効例はなかった。

なお、私どもの症例中には FOM の投与期間が 7 日以上にわたった症例が 4 例ある。これは治療が完了するまで本剤による治療がつづけられた結果に他ならない。

本剤では、ときに下痢を伴うことが報告され、私どもの症例のなかにもこのような副作用をあらわした 1 症例があった。しかし、これはさほど重篤な症状をあらわすことなく、休薬によって間もなく治癒した。

結 論

FOM-Ca 剤を軟部組織の急性感染症例に投与し、28 例中 27 例に効果があり、無効例はなく、効果判定不能 1 例の成績をえた。本剤は今後、軟部組織の急性感染症に対する有力な新しい治療剤となりうるものと考えられる。また本剤の血清中濃度および尿中排泄量をも併せて検討した。

文 献

1. FOLTZ, E. L., WALLICK, H., *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~326, 1969
2. HOLLOWAY, W. J. & CLAEK, J.: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 327~331, 1969
3. KESTLE, D. G. & KIRBY, W. M. M.: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~337, 1969

RESULTS OF A CLINICAL TRIAL OF FOSFOMYCIN CALCIUM SALT IN THE FIELD OF SURGERY

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, the North Hospital of Osaka

TAKEYA SASAKI

Domyoji Hospital, Fujiidera City

YAEMON SHIRAHA

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Oral FOM-Ca was given for acute infections of the soft tissues, and effective responses were observed on 27 of all 28 patients. In addition the serum level and urinary excretion were investigated using a bioassay procedure.

FOM-Ca was identified as a new antibiotic highly effective for acute infections of the soft tissues in the field of surgery.