

外科領域における Fosfomycin 経口投与の経験

渡辺憲治・松村茂次郎・砂川恵伸
牛尾浩樹・正岡孝夫・上垣和郎

尾道総合病院外科

はじめに

外科診療に際して抗生物質は欠くことのできない存在である。外科的疾患患者は比較的軽症な通院可能な外来患者と入院を要する重症な感染症および手術後で経口摂取の不可能な時期にある患者の2つの大きなグループに分けることができる。従って抗生物質の投与方法も対象とする疾患および対象とする患者によって異なるのは当然であろう。いっぽう抗生物質の進歩に伴う耐性菌出現の問題があり、感染症も複雑な様相を呈する場合が度々ある。従って現在も、また将来も含めて副作用が少なく、しかも耐性菌に対して感受性のある抗生物質が多く開発されることが望まれる。今度我々はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質 fosfomycin capsule を明治製菓から提供を受け外科的疾患のうち主として表在性の化膿性疾患45症例に経口投与を行ない比較的良好な結果を得たので報告する。

対象疾患と治療方法

1. ホスホマイシンカプセルについて

ホスホマイシンは化学名 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid で遊離酸として不安定であるが Ca 塩と Na 塩としては安定な白色の結晶または結晶性の粉末である。このカプセルは1カプセル中にホスホマイシン Ca 500mg (力価) を含有している。

2. 対象疾患と投与方法

対象疾患はすべて一覧表 (Table 1) に示すとおりで、総計 45 症例である。その疾患分類は Table 2 に示すとおり、癰および癰症 7 例、癰疽 12 例、膿瘍 6 例、アテローム混合感染 3 例、外傷感染創 3 例、急性リンパ節炎 2 例、急性乳腺炎 2 例、その他に湿疹混合感染、下顎部化膿疹、手背蜂窩織炎、犬咬創、下腿血管炎、耳下腺炎、腸痙周炎、下腿難治性潰瘍各々 1 例の表在性の化膿性疾患 43 例と術後肺炎治癒期の 2 例の合計 45 例である。

対象患者の年齢は 8 歳~86 歳で小児は 2 例、成人 43 例である。性分布は男 27 例、女 18 例である。

成人は 1 回に 1 capsule (力価 500mg) または 2 capsules (力価 1,000mg)、1 日に 3 capsules から 6 capsules を投与し、3 回か 4 回に食後に分割投与し、4 回投与の場合は就寝時にも投与した。Table 3 は投与量と使用症例数を示すが、大部分 1 回 500mg 投与であるが

1 回 2 capsules (1,000mg) を投与したものは 9 例である。投与日数は 3 日から 19 日に及ぶが Table 4 に示すように大部分は 3 日間~8 日間投与である。投与総量は Table 5 に示すように 4.5~38g に及ぶが、投与総量 4.5g 以下のもの 5 例、6~8g のもの 23 例、12~15g のもの 8 例、16~20g のもの 5 例、21~22.5g のもの 2 例、32~38g 2 例であり、大部分 4.5~20g である。

治療結果

治療効果は発赤、腫脹、疼痛、圧痛、局所熱感、膿分泌状態、発熱を参考にして判定し、少数例に赤沈も参考にした。治療効果は著効、有効、不変、無効および投与中止に分類し、さらに副作用の有無について検討した。Table 5 に示すように、著効 32 例 (71.1%)、有効 6 例 (13.3%)、不変 2 例 (4.4%)、無効 3 例 (6.7%)、投与中止 2 例 (4.4%) であり、著効と有効例を合せると 38 例 (84.4%) に有効であった。

さらに有効、不変、無効例について少し詳しく述べて見る。有効と判定した例は 6 例あるが、その内訳は胃切除術後肺炎、放射線療法後の腸狭窄に対して人工肛門を形成したがその周囲の蜂窩織炎を来した例、糖尿病があり胃切除術後の陳旧例で腹壁に巨大膿瘍を形成した例、肛門周囲膿瘍例、頸部急性化膿性リンパ節炎である。1 日 2~1.5g、7 日~10 日間使用し膿の分泌は減少したが、CP、ミノサイクリン等を併用した例もあるので有効としたものである。不変と判定した例は、左母指癰疽 (20 歳 ♀)、術後肺炎治癒期の症例 (63 歳 ♂) であり、それぞれ 1 日 6cap. 5 日間、1 日 4cap. 15 日間使用し悪化傾向も治癒傾向も認められなかったものであり、また NYS を併用したので不変と判定したものである。無効例と判定した疾患は急性乳腺炎 (25 歳 ♀)、右臀部項部膿瘍 (25 歳 ♂)、右下腿難治性潰瘍 (78 歳) で、投与量は 1 回 1cap. (500mg)、1 日 3~4 capsules を 3 日から 8 日間投与したが上記に述べた炎症所見の改善を認めなかったものである。

膿の細菌培養を 9 例 11 回に行なったが、細菌検出できたのは 8 回であり、その内訳はグラム陰性桿菌 4、グラム陽性双球菌 1、グラム陽性ブドウ球菌 2、グラム陽性連鎖球菌 1 である。

臨床効果と検出された細菌との関係を Table 6 に示

Table 1 Cases treated

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis
1	A. Y.	M	74	Furuncle of posterior head
2	K. N.	"	36	Infected eczema of left forearm
3	H. T.	"	35	Panaritium of left forefinger
4	G. M.	"	63	Furunculosis of nape
5	K. O.	"	42	Infected contused wound of left third finger
6	K. O.	"	26	Infected atheroma of left posterior auricle
7	K. K.	F	52	Infected contused wound of left anterior head
8	S. I.	M	75	Phlegmon of left back hand
9	T. O.	"	62	Panaritium of right little finger
10	O. D.	"	33	Suppurative eruption of submandibla
11	K. K.	F	25	Acute mastitis (left)
12	R. F.	"	46	Vasculitis of right leg
13	M. F.	M	25	Abscess of hip, abscess of nape
14	K. I.	F	30	Panaritium of left third finger and left fifth finger
15	Y. T.	"	41	Panaritium of right thumb
16	T. T.	M	46	Abscess of umbilicus
17	K. W.	F	28	Acute mastitis (left)
18	M. H.	M	26	Abscess of chyme
19	K. M.	"	23	Panaritium of right middle finger
20	M. O.	"	19	Furuncle of right axilla
21	S. K.	F	65	Furunculosis of left face and abdomen
22	S. Y.	"	45	Panaritium of left forefinger
23	S. T.	M	72	Pneumonia after gastrectomy
24	N. W.	F	26	Panaritium of left thumb
25	A. O.	M	63	Postoperative pneumonia (complicated with diabetes)
26	M. M.	F	45	Enterostenosis after radiotherapy, inflammation around artificial anus
27	K. U.	"	63	Giant abscess of abdominal wall
28	T. F.	"	19	Panaritium of right thumb
29	I. G.	M	86	Infected atheroma of right scapular region
30	K. M.	F	45	Panaritium of right middle finger
31	T. K.	"	29	Furuncle of left thigh
32	S. Y.	"	36	Dog-bite wound of right middle finger
33	T. S.	"	40	Acute suppurative lymphadenitis of right submandibla
34	K. A.	M	28	Infected contused wound of right forearm
35	M. Y.	"	19	Infected atheroma of posterior head
36	T. O.	"	48	Panaritium of left middle finger
37	H. E.	"	8	Acute parotitis
38	Y. K.	"	78	Intractable ulcer of right foot
39	M. I.	"	22	Abscess of left posterior head
40	R. T.	F	26	Panaritium of left forefinger
41	H. S.	M	30	Perianal abscess
42	T. S.	"	19	Acute suppurative lymphadenitis of right neck
43	S. M.	"	14	Furuncle of abdominal wall
44	Y. O.	F	52	Furuncle of right face
45	H. T.	M	24	Abscess of lumbus

by fosfomycin

Causative organism	Daily dose (cap. × time)	Duration (day)	Effect	Side effect	
G (–) bacillus	1 × 4	3	interrupted	diarrhea	
	1 × 4	3	excellent		
	1 × 4	3	"		
	1 × 4	10	"		
	1 × 4	9	"		
	1 × 4	5	"		
	1 × 4	3	"		
	1 × 4	8	"		
	1 × 4	7	"		
not detected	1 × 4	3	"		
not detected	1 × 4	6	poor		
<i>Staphylococcus</i>	1 × 4	3	excellent		
	1 × 4	3	poor		
not detected	1 × 4	5	excellent		
	1 × 4	3	"		
	1 × 4	3	"		
	1 × 4	7	good	anorexia, gastric discomfort	
	1 × 4	4	excellent		
	1 × 4	3	"		
	not detected	2 × 3	4	"	
	not detected	2 × 3	3	"	
	not detected	2 × 3	5	"	
	not detected	1 × 4	19	good	
<i>Diplococcus</i>	2 × 3	5	unchanged		
	1 × 4	16	"		
G (–) bacillus	1 × 4	7	good		
"	1 × 4	7	"		
"	1 × 4	7	"		
not detected	1 × 4	8	excellent		
not detected	1 × 3	15	"	diarrhea	
not detected	1 × 3	3	"		
not detected	1 × 4	3	"		
not detected	2 × 3	5	"		
not detected	2 × 3	5	"		
not detected	2 × 3	3	interrupted	diarrhea	
not detected	1 × 4	6	excellent		
not detected	1 × 3	3	"		
not detected	1 × 2	3	"		
<i>Streptococcus</i>	1 × 4	8	poor		
	1 × 4	5	excellent		
	1 × 4	3	"		
	2 × 3	10	good		
	2 × 3	14	"		
<i>Staphylococcus</i>	1 × 2	6	excellent		
	1 × 4	3	"		
	1 × 3	8	"		
	1 × 3	8	"		

Table 2 Cases classified by disease

Disease	No. of cases
Furuncle and furunculosis	7
Panaritium	12
Abscess (including perianal abscess)	6
Infected wound	3
Acute mastitis	2
Infected eczema	1
Infected atheroma	3
Acute suppurative lymphadenitis	2
Submaxillary suppurative eruption	1
Inflammation around fecal fistula	1
Phlegmon of back hand	1
Vasculitis of leg	1
Dog-bite wound	1
Acute parotitis	1
Intractable ulcer	1
Postoperative pneumonia	2
Total	45

Table 3 Cases classified by dosage and side effect

a dose	daily dose	No. of cases	side effect
1cap. (500mg)	2cap.	2	0
" "	3 "	4	1
" "	4 "	30	2(1)*
2cap. (1,000mg)	6 "	9	1(1)*
Total		45	4

* Figures in parenthesis indicate the case number in which the administration was interrupted due to side-effect.

Table 4 Cases classified by dosing days

dosing days	No. of cases
3days	17
4	3
5	7
6	3
7	4
8	4
9	1
10	2
14	1
15	1
16	1
19	1
Total	45

Table 5 Cases classified by total dose and effect

total dose (g)	No. of cases	effect judgment				
		excel-lent	good	unch-anged	poor	interru-pted
4.5	5	5(1)*				
6	15	13			1	1
7.5	4	2		1		1
8	1	1				
10	3	3				
12	3	2			1	
14	4	1	3			
15	1		1			
16	3	2			1	
18	1	1				
20	1	1				
21	1		1			
22.5	1	1(1)*				
32	1			1		
38	1		1			
Total	45	32	6	2	3	2
(%)	(100.0)	(71.1)	(13.3)	(4.4)	(6.7)	(4.4)

* Figures in parenthesis indicate the case in which the administration was continued despite of mild diarrhea, anorexia, and gastric discomfort.

Table 6 Cases classified by detected bacteria and effect

detected bacteria	No. of cases	effect judgment			
		excel-lent	good	unch-anged	poor
G. (-) bacillus	4	1	2	1	
<i>Diplococcus</i>	1			1	
<i>Streptococcus</i>	2	1			1
<i>Staphylococcus</i>	1	1			
not detected	3	2			1
Total	11	5	2	2	2

Table 7 Relationship between sensitivity of detected bacteria and clinical result

Clinical result detected bact.	effective					unchanged		poor
	Gram (-) bacillus	Gram (-) bacillus	Gram (-) bacillus	<i>Strepto- coccus</i>	<i>Staphylo- coccus</i>	Gram (-) bacillus	<i>Diplo- coccus</i>	<i>Staphylo- coccus</i>
MCIPC	—	—	—	≡	≡	—	+	≡
S M	—	—	+	≡	≡	—	—	≡
C P	+	—	—	≡	≡	—	≡	+
T C	+	—	—	≡	≡	—	≡	—
E M	—	+	+	≡	≡	—	≡	—
K M	≡	—	—	+	≡	—	≡	≡
O L	—	—	—	≡	≡	—	≡	—
L M	—	—	—	+	—	—	≡	—
C L	—	≡	—	—	≡	—	≡	—
SPM	—	—	—	+	+	—	—	—
CER	—	+	+	≡	≡	+	≡	≡
ABPC	—	—	—	—	≡	—	≡	≡
G M	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

す。グラム陰性菌にも有効であると考えられる。無効であったのはグラム陽性ブドウ菌2例中1例である。Fosfomycinの感受性試験用ディスクがないため、検出された菌が他の抗生物質にどの程度感受性があるかを検討して見た。その結果、Table 7に示すようにグラム陰性桿菌で他の抗生物質に感受性の低いものにも有効と考えられ、さらにグラム陽性のブドウ球菌および連鎖球菌にも感受性があると考えられる。

副作用について見ると下痢3例、胃部不快感および食欲減退を訴えたもの1例の合計4例である。このうち下痢がひどく投与を中止したものは2例で、他の2例は投与をつづけ治癒している。投与量と副作用との関係を見ると、Table 3に示すように下痢のため投与を中止した1例は1回1cap. (500mg)を1日4cap. (2,000mg)投与しており、軽い副作用はあったが投与をつづけた2例はそれぞれ1日3回、および4回内服しており、1回投与量および1日投与量が多いとは考えられない。反面、1回2cap. (1,000mg) 1日3g投与を行なったものが

9例あるが、この中には下痢等の副作用を訴えたものは1例である。従って副作用は1回投与量および1日投与量の多少には関係なく、固体差によると考えられる因子のほうが強いように思われる。

おわりに

新抗生物質 Fosfomycin Capsule を主として表在性の化膿性疾患 45 例に使用し、有効率 84.4% になる結果を得た。本剤は経口投与で用いられ副作用は比較的少なく急性炎症の治癒促進、膿分泌減少および小手術後の感染防止に充分有効であると考えられる。

(本論文の要旨は第 22 回日本化学療法学会において誌上に発表した。)

参考文献

- 1) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 322~326
- 2) ホスホマイシンカプセル, ホスホマイシンドライシロップ, 明治製薬株式会社学術部

CLINICAL EXPERIENCE WITH A NEW ANTIBIOTIC FOSFOMYCIN IN THE FIELD OF SURGERY

KENZI WATANABE, SHIGEZI MATSUMURA, KEISHIN SUNAGAWA,
HIROKI USHIO, YOSHIO MASAOKA and KAZUO UEGAKI

Department of Surgery, Onomichi General Hospital

A new antibiotic fosfomycin was administered clinically in capsule for 45 cases consisting mostly of

superficial suppurative infections. The dosage was 1 capsule (500mg) or 2 capsules (1,000mg) 3 or 4 times daily for 3 to 19 days. The patients treated include 26 males and 19 females, age being between 8 years to 86 years. The clinical effects were judged from redness, swelling, pain, tenderness, local heat and pus discharge, referring to pyrexia and blood sedimentation rate in some cases. The results were divided into five; good, fair, unchanged, worse and interrupted. The drug effectiveness was obtained in 32 cases out of 45 cases, effective ratio being 84.4%. Bacterial culture of pus was performed 11 times in 9 cases, and bacteria was detected 8 times; Gram-negative *bacillus* 4 times, Gram-positive *Streptococcus* 1 time, *Staphylococcus* 2 times and Gram-positive *diplococcus* 1 time. As for the relation between detected bacteria and clinical effect, the drug seems to be effective against Gram-negative *bacillus*, *Streptococcus* and *Staphylococcus*. As a side effect with the drug, the administration was interrupted only in 2 cases, though 4 cases complained of diarrhea, epigastric malaise and anorexia. From the above results, fosfomycin capsule may be expected to be effective for the treatment of superficial suppurative infections and the prophylaxis of infections after minor operation.