

## 外科領域における経口用 Fosfomycin の基礎的、臨床的検討

石井 哲也・横山 隆・島筒 志郎・岸 大三郎

杉原 英樹・中井 志郎・古本 福市

広島大学医学部第一外科

(主任 田口一美教授)

Fosfomycin はある種の放線菌が産生する新しい抗生素質であり、従来知られている抗生素のいずれにも類似しない極めて単純な構造をもっており、カルシウム塩およびナトリウム塩として極めて高い安定性を持っている。

簡単な構造のため主として合成によって本剤は得られているが、Gram 陽性菌、Gram 陰性菌 (*Klebsiella* を除く) の広い範囲にわたって抗菌スペクトルをもち、これらに対して bactericidal に作用するとされている。

今回、我々は明治製薬株式会社から本剤の提供を受け、外科的感染症患者に使用する機会を得たので、基礎的、臨床的検討を加えた結果を報告する。

なお、略記号は日本化療法学会の定めるところに従った。

### I. 基礎的検討

#### a) 病巣分離細菌の FOM 感受性分布

最近教室において、外科病巣から分離同定した *Staph. aureus* 26 株、*E. coli* 30 株、*Klebsiella* 30 株、*Proteus* 17 株、*Pseudomonas aeruginosa* 21 株の計 124 株について、Fosfomycin、Gentamicin、Kanamycin、Sulbenicillin 感受性試験を行ない、比較検討した。

測定方法は、FOM については、Fosfomycin MIC 測定小委員会の方法に準じて寒天平板階段希釀法を用い、培地には Nutrient Agar (Difco) を用い、接種菌量がほぼ一定になるように注意した。他の抗生素については、培地は国産 Heart Infusion Ager (栄研製) を用い、日本化療法学会 MIC 小委員会の定めた方法に従がった<sup>1)</sup>。

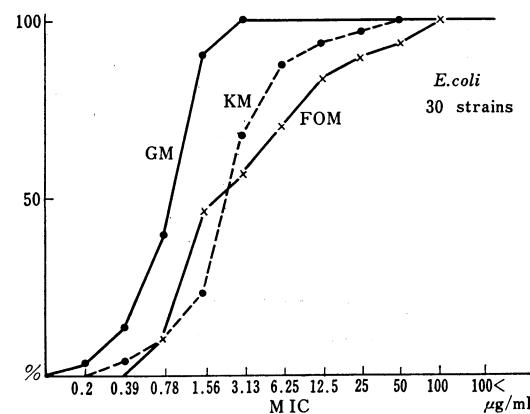
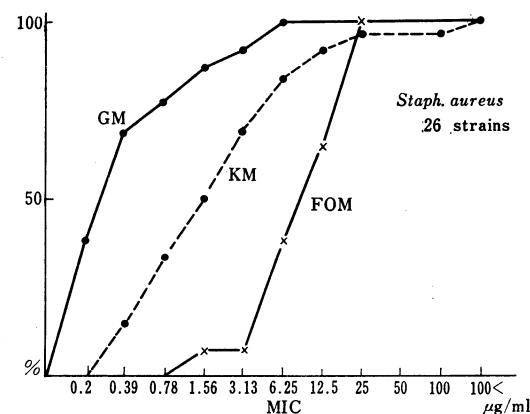
#### 成績

##### 1) *Staphylococcus aureus* の MIC 分布 (Fig. 1)

*Staph. aureus* 26 株に対する MIC の分布は Fig. 1 に示すとおり、ほとんどの株が 6.25~25 μg/ml に分布しており、25 μg/ml 以上の MIC を示した株はみとめられなかった。他の抗生素と比較することは測定法が異なるために困難であるが、参考のために GM、KM と比較すると、それぞれ、2~4 濃度段階、低い感受性を示していた。

##### 2) *E. coli* の MIC 分布

Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolated strains



*E. coli* 30 株に対する MIC の分布は Fig. 1 に示すとおり、1.56 μg/ml に Peak を示し、83% は 6.25 μg/ml 以下に分布していた。この MIC の分布は KM とほぼ同じであり、GM より 1 濃度段階低い感受性であった。

##### 3) *Klebsiella* の MIC 分布 (Fig. 2 上)

*Klebsiella* 30 株に対する MIC の分布は Fig. 2 上のとおり、3 種の抗生素中 FOM は最も感受性において劣り、ほとんどが 25 μg/ml 以上の MIC を示した。このことは、臨床的にも、*Klebsiella* 感染症に対して治療効果を期待し得ないことを示唆する。

##### 4) *Proteus* の MIC 分布

*Proteus* 17 株に対する MIC の分布は Fig. 2 下のように、 $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  に Peak をもち、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示すものは 1 株もなかった。

*Proteus* については、FOM は GM の成績よりも優秀であり、臨床効果もこれに平行して期待できる。

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolated strains

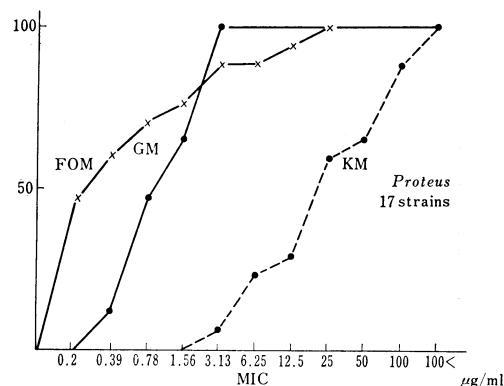
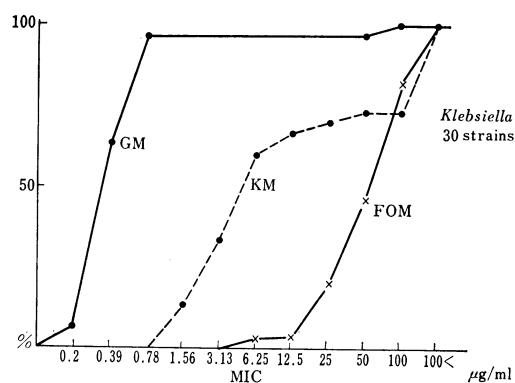
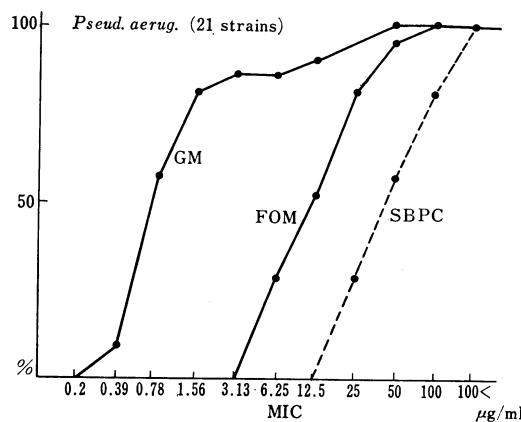


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolated strains



### 5) *Pseudomonas aeruginosa* の MIC 分布 (Fig. 3)

*Pseudomonas aeruginosa* 21 株に対する MIC の分布は Fig. 3 のように、 $6.25, 12.5, 25 \mu\text{g}/\text{ml}$  に大多数の株が分布しており、GM の Peak の  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  に較べて、3~4 濃度段階程度劣っている。しかし SBPC に較べると、数段良く、投与量、投与方法の選択を慎重に行なえば、治療効果を充分に期待することができる。

## II. 吸 収、排 泌

3 名の健康成人により FOM 500mg 経口投与時の血中濃度、および尿中排泄を検討した。

測定方法はホスホマイシン体液濃度測定小委員会の方針従がい、Nutrient Agar (Difco) を用い、カップ法によった。

検定菌は明治製薬 KK から供与を受けた、*Proteus* sp. (MB 838) 株を用い、標準希釈液には健康人血清、および健康人尿を用いて標準曲線を得た。

### 成 績 (Fig. 4, 5)

FOM 500mg 経口投与後 1 時間で、3 例の平均値は  $1.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後には  $2.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  の Peak を示した。以後次第に低下するが、6 時間後にもなお平均  $1.15 \mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度を認めることができた (Fig. 4)。

尿中排泄は Fig. 5 のように、個体差はあるが、0~3 時間以内に 10~18% 尿中に排泄され、6 時間後には 89 kg ♂ C 例を除いて、30% 前後の回収率を示した。

Fig. 4. Serum concentration of fosfomycin after a single 500mg oral dose

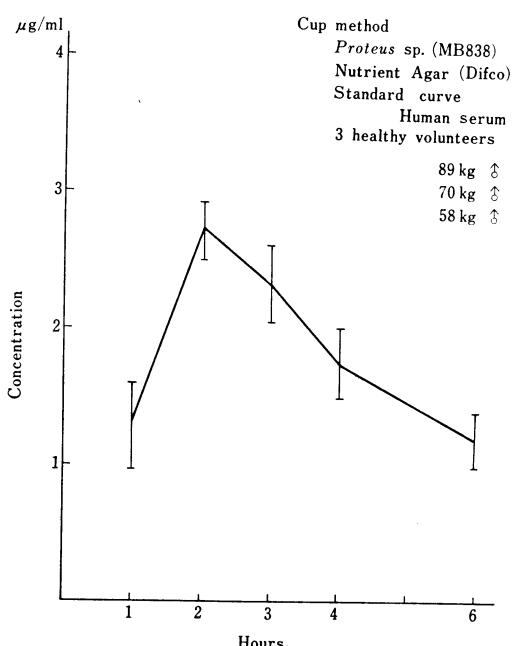


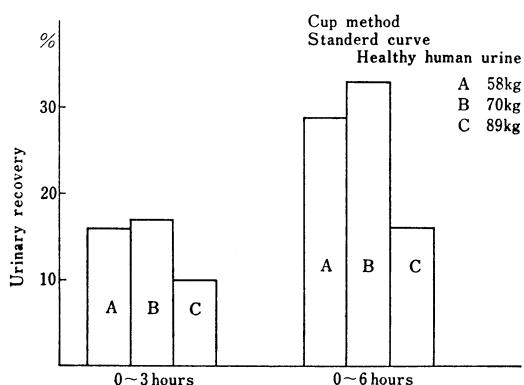
Table 1. Clinical effects

No.	Sex, Age	Diagnosis	Isolated organism	Daily dose ×Duration (Drug comb.)	Course
1	M 63 y.	Abdominal wall abscess	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Klebsiella</i> <i>Streptoc.</i> <i>Enterococ.</i>	2.0g×5days (Anticancer) (agent)	Fever dropped on day 1. Inflammation resolved on day 5.
2	M 12 y.	Postoperative wound infection Urinary infection	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Citrobacter</i>	1.5g×16days (—)	Pain decreased on day 5. Exsudation decreased.
3	M 11 y.	Intraabdominal abscess (Panperit)	<i>E. coli</i> <i>Streptoc.</i>	2.0g×5days (—)	Fever dropped on day 5. Pus discharge decreased.
4	M 28 y.	Carbuncle on left shoulder	Uuknown	2.0g×3days (—)	Inflammation mostly resolved on day 3. Cured on day 6.
5	M 61 y.	Purulent arthritis on lt thumb and lymphangitis	<i>Staph. aureus</i>	2.0g×10days (—)	Inflammation mostly resolved on day 7. Cured on day 10.
6	M 66 y.	Periproctal abscess	Unknown	2.0g×10days (AKH 3days)	Pain and swelling decreased on day 4. Cured on day 10.
7	M 11 y.	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	1.5g×6days (—)	Inflammation resolved on day 2. Cured on day 6.
8	F 56 y.	Cellulitis on left foot joint	Unknown	2.0g×5days (Esberivn)	Inflammation mostly resolved on day 3.
9	F 22 y.	Periproctal abscess	Unknown	1.5g×5days (—)	Inflammation mostly resolved on day 2. Cured on day 5.
10	M 17 y.	Abscess on abdo- minal wall	Unknown	2.0g×4days (—)	Fever dropped on day 2. Inflammation resolved on day 4.
11	M 17 y.	Postoperative wound infection (Panperit)	Unknown	2.0g×4days (—)	Fever dropped on day 4. Inflammation resolved on day 4.
12	F 28 y.	Postoperative wound infection (Rectum Ca)	<i>E. coli</i> <i>Enterococ.</i>	2.0g×4days (Anticancer) (agent)	Fever dropped on day 3. Pus discharge gradually decreased

of fosfomycin

Laboratory finding before and after administration														Effect	Side effect		
WBC		RBC		Ht		GOT		GPT		LAP							
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After						
5300	2200	$370 \times 10^9$	$337 \times 10^9$	33.6%	30.0%	33	30	92	94	96	148	#	(-)				
6500	6800	$472 \times 10^9$	$468 \times 10^9$	38.6%	40.0%							+	(-)				
19400	11300	$415 \times 10^9$	$421 \times 10^9$	34.5%	35.4%	80	32	23	27	157	163	#	(-)				
												#	(-)				
												#	(-)				
												#	(-)				
												#	(-)				
												#	(-)				
8900	8750	$298 \times 10^9$	$315 \times 10^9$	34%	40%							#	(-)				
												#	(-)				
												#	(-)				
6400	7100	$399 \times 10^9$	$396 \times 10^9$	30.8%	31.1%	87	98	140	176			#	(-)				
12600	5200	$370 \times 10^9$	$277 \times 10^9$	32.6%	28.5%	24	31	15	18			#	(-)				

Fig. 5. Urinary recovery of fosfomycin after a single 500mg oral dose



以上の成績は、吸収の遅延を意味するものと考える。

なお、胆汁中排泄を1例について検討したが、経口投与によって胆汁中に FOM を検出することはできなかった。

### III. 臨床成績 (Table 1)

臨床的検討は、Table 1 に示すように、外科的感染症をもつ 12 例について行なった。

治療効果の判定は従来から行なっている教室の規準に従がい、著効：投与後 48 時間以内に著しく症状の改善をみたもの、有効：投与後次第に症状の軽快をみたもの、やや有効：投与後次第に症状の軽快をみると、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効：症状の不变もしくは増悪したと考えられるもの、として判定した。

病巣からの細菌の分離は全例に行なったが、症例 No. 4, 6, 8, 9, 10, 11 では分離することが不能であった。

FOM の投与方法は1日 1.5~2.0g を3~4回に分け食後に内服させた。投与期間は最短 3 日、最長 16 日間にわたった。

副作用については、末梢血検査、肝機能検査を投与前後になるべく検索するとともに、胃腸障害、発疹の有無などの臨床的愁訴を中心に詳しく検討した。

その結果は、著効 (卅) : 3 例、有効 (廿) : 8 例、やや有効 (+) : 1 例、無効 (-) : 0 例であり、著効 3 例

の起炎菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* の混合感染例および *E. coli*、不明、それぞれ 1 例ずつであった。

有効 8 例の起炎菌は、*E. coli*, *Enterococcus* 混合の感染例、*E. coli*, *Streptococcus* 混合感染例各 1 例、*Staph. aureus* 1 例で、他の 5 例からは細菌は分離されていない。

肝機能検査を行なった 4 例には異常は認めなかつたが、RBC, Ht の低下を来たした症例 1 および症例 12 はマイトマイシン、5Fu, サイトシンアラビノサイトの 3 者併用による、抗癌剤の治療中のものである。その他に異常は認めなかつた。

### 結語

従来の抗生剤とは全く異なり、極めて簡単な構造をもつ Fosfomycin は、外科臨床上しばしば遭遇することの多い、Gram 陽性菌、および *Klebsiella* を除く Gram 陰性菌<sup>2), 3)</sup> に広い抗菌力をもつ抗生剤であることは、われわれの行なった臨床病巣から分離された細菌に対する MIC 分布からみても諸家の成績と一致した。

500 mg の経口投与では、3 例の平均 2.8 μg/ml の最高血中濃度しか得ることができなかつたが、臨床成績はひじょうに優秀であり、一部 MIC の分布と平行しないような傾向がみられた。

副作用については、臨床検査成績、愁訴とともに 1 例も異常を認めなかつた。

外科的 Gram 陰性桿菌感染症に対して、経口投与によって治療効果を期待し得る抗生剤の少ない今日、Fosfomycin の出現は、外科臨床上期待されるところが大きいと考える。

(御指導を賜わった田口一美教授に感謝します。)

### 参考文献

- 1) 石山俊次、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16, 98, 1968
- 2) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性プロウ球菌の交叉感染防止に関する研究、第 1 篇。Chemotherapy 13, 283, 1965
- 3) 上村良一、他：術後感染防止策と消毒の進歩。広島医学 25, 895, 1972

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN FOR ORAL USE IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, SHIRO SHIMAZUTSU, DAIZABURO KISHI,  
HIDEKI SUGIHARA, SHIRO NAKAI and FUKUICHI FURUMOTO

First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine  
(Director : Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Fosfomycin has a very simple structure quite different from other antibiotics already known. And this is known to show a broad antibacterial activity against Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria (except *Klebsiella*) which appear very often in clinical surgery. These were proved by the results of other researchers and accorded to our results on the MIC distribution of this substance to various clinical isolates.

By oral administration of 500 mg in 3 cases, the maximum blood concentrations reached to 2.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  only on average. However, the clinical results were very excellent, and therefore the fact reveals the unparallel tendency in the relation between the clinical effects and the distribution of MIC. In 12 cases of surgical infections, the clinically therapeutic results were as follows :

excellent.....	3 cases
good .....	8 cases
fair .....	1 case
failure .....	none

As to the side-effects, none of all cases showed abnormal results in the clinical laboratory tests and their clinical symptoms. There are few at present of orally effective antibiotics for surgical infections induced by Gram-negative bacillus. And therefore fosfomycin may be expected an important role in clinical surgery in the participation.