

整形外科感染症に対する Fosfomycin capsule の治療経験

菅 野 卓 郎・横 山 み ど り

川崎市立川崎病院整形外科

Fosfomycin(FOM)の有効性に関する基礎的研究により、それが広い抗菌スペクトラムを示し、すぐれた治療効果が期待できることが実証されている。実際臨床面では各科領域の感染症に対する有効性と安全性に関する諸外国の報告が数多くなされている。しかし、わが国における臨床経験は日が浅く、報告も少ない。我々は今回少数例ではあるが、急性・慢性骨髓炎、化膿性関節炎など整形外科の感染症に対して本剤を使用する機会をえたの

で、それらの治療効果、副作用などに関して検討を試みた。

対象および起炎菌

症例は Table 1 に示すとおり、急性骨髓炎2例、慢性骨髓炎3例、化膿性関節炎2例、化膿性腸腰筋炎1例、脊髄麻痺患者の褥創1例、計9例で、男8例、女1例である。

鎖骨骨髓炎の症例1は13歳の男子で、鎖骨骨折手術

Table 1. Summary of cases treated with fosfomycin (FOM)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Dose-per day	Duration (day)	Total dose	Surgical therapy	Side effect	Evaluation of effect
1	H. Y.	13	♂	Acute suppurative osteomyelitis (Clavicle)	<i>Staph.</i>	2 g	14	28 g	(—)	None	Excellent
2	S. H.	35	♂	Acute suppurative osteomyelitis (Tibia)	(—)	2 g	22	44 g	(—)	None	Good
3	A. N.	40	♂	Chronic osteomyelitis (Femur)	<i>Pseudo-monas</i>	2 g*	54	108 g	(—)	None	Good
4	T. T.	42	♂	Chronic osteomyelitis (Tibia)	<i>Pseudo-monas</i>	2 g*	60	120 g	(—)	Eruption on 7th day	Poor
5	N. Y.	60	♀	Chronic osteomyelitis (Tibia)	<i>Pseudo-monas</i>	2 g*	50	100 g	(—)	Gastric pain on 50th day	Poor
6	S. M.	45	♂	Acute suppurative arthritis (1st MP of foot)	(—)	2 g	37	74 g	Incision	None	Good
7	T. T.	69	♂	Acute suppurative arthritis (Knee)	<i>Streptococcus</i>	2 g	22	44 g	Puncture	None	Good
8	T. I.	68	♂	Acute suppurative ileopsoitis	<i>Aerobact.</i>	2 g	10	20 g	Incision	None	Good
9	Y. S.	54	♂	Bed sore caused by spinal paraplegia	<i>Pseudo-monas</i>	2 g*	54	108 g	(—)	None	Good

* Local treatment of FOM solution combined with oral administration

後感染例で、術後 10 日に排膿をみた。膿からブドウ球菌を検出し、分離菌は FOM, ABPC, CER, KM に感受性を示した。急性骨髓炎(脛骨)の症例 2 は 35 歳の男性で、急激な脛骨上部の腫脹、発赤、疼痛を訴えて発症し、FOM 使用前に ABPC 1.5g/day を 1 週間用い一定の効果を得ていたもので、膿瘍形成もなく起炎菌を検出していない。

慢性骨髓炎は 40 歳、男性の大腿骨顆部巨細胞腫に対する骨切除、骨移植後に感染したもの(症例 3)、他は 42 歳、男性(症例 4)、60 歳、女性(症例 5)の下腿骨の陳旧例である。これらは、いずれも 1～3 年の長期にわたり瘻孔、排膿の持続したもので、各種治療に抵抗して結局 3 例とも緑膿菌感染の継続していたものである。

化膿性関節炎は 45 歳、男性の母趾 MP 関節(症例 6)、および 69 歳、男性の膝関節(症例 7)であり、急激に疼痛、発赤、腫脹、熱感、発熱 38℃ を示した。いずれも FOM だけで治療し、症例 6 は切開しているが菌の検出ができなかった。膝関節炎例は穿刺による膿から連鎖球菌を分離、FOM, ABPC, CER, EM, CP, TC に対する感受性を示した。

化膿性腸腰筋炎は 68 歳、男性(症例 8)で、腰、大腿部痛、発熱のほか股関節屈曲のいわゆる腸腰筋拘縮位で来院した。嫌気性菌を検出、FOM, ABPC, CER, EM, CP, TC に感受性を示した。

褥創例は 54 歳、男性(症例 9)で、2 年前から脊髄麻痺であったが、いったん治癒した仙骨部褥創が 1 年前から再発し、緑膿菌感染により手掌大の仙骨に達する深い不潔な創面を形成した。緑膿菌は FOM, CL には感受性を示したが、他のすべての抗生剤には感受性がなかった。

投与量および期間

すべての症例に FOM 500mg を 4 回、計 1 日 2g を経口で投与した。年齢 13 歳の症例 2 も体重 50kg ではば成人と同様の体格であったのでとくに減量しなかった。

投与期間は最短 10 日、最長 60 日で、慢性骨髓炎および褥創にはいずれも 50 日以上、総投与量 100g 以上となった。

さらにこれら緑膿菌感染の慢性骨髓炎、褥創の 4 例には局所投与を試みた。すなわち、静注用 FOM 1g を蒸留水に溶解し毎日ガーゼ交換時に局所散布した。

効果判定基準

われわれはほぼ以下のような基準で効果判定を行なった。すなわち、著明な化膿性炎症が抗生剤投与により、何ら外科的処置を加えることなく短日時に消失し、機能障害を残さず、再発をみないものを「著効」、短期間に明

らかな炎症所見や膿の消失を得ても切開などの外科的処置を併用した場合、あるいはそれにやや期間を要した場合は「有効」と判定した。また一定の改善は示しても完全な症状消失に到らないもの、極めて長期を要したものの、あるいは一定期間改善しても再発をみたものは「やや有効」、症状の改善のほとんど、あるいは全くみられないものを「無効」とした。もちろん、上記の判定にはたんに臨床的全身および局所所見だけでなく、赤沈値、白血球数その他の血液検査所見、検出菌の消長などが考慮された。

臨床経過および成績

急性骨髓炎の症例 1 は FOM 投与後 4～5 日で発赤、腫脹、疼痛は消失し、約 1 週間には骨折手術に用いたキルシュナー鋼線を残したまま膿の消失、創の閉鎖をみた。発熱 38℃ も平熱となり、白血球数 1200→6300、当初検出されたブドウ球菌も 4～5 日後の分泌物中から検出されなかった。これらから本例を「著効」と判定した。症例 2 は余り全身症状がみられなかったが、約 2 週間には腫脹、発赤、疼痛などの局所所見が消失した。本例は FOM 投与前すでに ABPC により一定の症状改善を示した後であったこと、本剤投与後も改善が比較的緩慢であったこと、赤沈値、白血球が正常値で変動しなかったこと、などから「有効」とした。

慢性骨髓炎の症例 3 は緑膿菌感染による極めて治療困難な例であったにもかかわらず、FOM の全身および局所投与により、約 2 週くらいで創の完全な清浄化、良性肉芽の形成、創の縮小、緑膿菌の消失がみられた。そのため大腿骨顆部にあった空洞を筋弁で充填し皮膚形成術を行なうことができ、創の完全閉鎖が得られた。本例は「有効」とした。症例 4、5 は長期にわたり本剤の投与を行なっても病巣の清浄化、滲出液の減少も得られず、緑膿菌の恒存があり、「無効」の症例であった。

化膿性関節炎の症例 6 は FOM 投与と切開により短期間に症状の改善をみたし、症例 7 は投与後 3 日頃から局所の炎症所見は軽減し、約 1 週間切開などを行わず症状消失、投与前関節穿刺で検出した膿中の細菌も 1 週間後の少量の関節液中で見出されなかった。これら関節炎例はいずれも「有効」とした。

化膿性腸腰筋炎の症例 8 は発熱 38℃ と著明な局所症状が FOM 投与と切開排膿により緩解したが、創の完全閉鎖には 1 カ月を要した、膿中細菌は 1 週間には消失、赤沈値も 60 から 1 カ月後に 5 になり、「有効」と判定した。

褥創の症例 9 は、悪臭を伴う約 10×15cm の汚染肉芽であったが、FOM の全身および局所使用により著明に改善し、約 1 カ月後には 5×7cm 程度の良好な肉芽と

なり、緑膿菌も約2週後には分泌液中から検出しなくなった。発熱はなかったが、赤沈値30→7となり、「有効」とした。

以上をまとめるとわれわれの全9症例中、「著効」1、「有効」6、「やや有効」0、「無効」2という総合成績を得た。

副作用および検査所見

本抗生剤によると思われる副作用を認めたのは症例4および症例5の2例である。症例4はFOM投与後1～2週頃に全身に軽度の発疹を認め痒痒感を伴った。軽症であったため投薬を継続したが、それらは数日で消失し約2カ月間の投与期間中再発しなかった。症例5は約50日のFOM投与後、他に原因なくかなり激しい胃痛を来し、本剤の投与を中止することにより治癒した。

われわれは全症例に赤血球、白血球、血色素、血液像のほか、肝・腎機能に対する影響をみる目的で、GOT、GPT、Al-P、TTT、ZST、BUN、尿蛋白、糖、ウロビリリン、ウロビリノーゲン、沈査の検索を行なった(Table 2)。そのうち異常所見を呈したものは症例4、症例6であった。症例4は副作用として発疹のみられた例に一致し、かつ投与後14日目の発疹発現時期の検査でGOT 35→55、GPT 45→70と軽度のトランスアミナーゼ上昇がみられた。しかしAl-P 1.9→2.1で、その他の所見はすべて正常値を示し、本剤投与終了後の検査でGOT 20、GPT 30と正常値に復した。症例6も投与後2週の検査でGOT 40→50、GPT 33→75と上昇を示したが、Al-

Pは1.4→2.1であった。本例はその後の検索を行ないえなかった。

以上のほかには赤血球数、白血球数、血液像、BUN、尿所見などで投与前、後に異常変化は全くなかった。

考案およびまとめ

FOM使用に先だってとくにわれわれの注目を惹いたのは、まず従来の数多い抗生剤に比較して全身的に投与されたFOMの骨髓内移行が良いという知見と、次には広い抗菌スペクトラムを有する一方とくに緑膿菌に有効に作用するという基礎データである。したがってわれわれの症例は単なる整形外科的感染症だけでなく、骨、関節病変を有するもの、なかんずく緑膿菌感染に悩まされた問題例が多く含まれている。

症例3のように、その治療に手を焼いた問題症例がFOMの使用によって解決をみたことは大きな意義をそこに認めてよいものといえよう。急性骨髓炎、化膿性関節炎、化膿性筋炎はいずれも期待どおりの効果を得たし、また緑膿菌による褥創が治癒したことも本剤のすぐれた抗菌力を実証するものと考ええる。

慢性感染性創部に対してわれわれが試みた静注用FOM局部投与の併用は、内服と外用のいずれが主に効を奏したかの点で問題が残されようが、1つの方法としてとり挙げる価値があるものと思われる。

無効に終わった緑膿菌感染を有する慢性骨髓炎の2例は、その陳旧性硬化性病変の故と考えるが、今後の方針として本剤の他に骨削開術のような外科的処置の併用が考慮

Table 2. Laboratory tests before and after administration of fosfomycin (FOM)

() days after administration

Case No.	GOT		GPT		ALP		TTT		ZST		BUN		WBC (×100)		ESR (/h.)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	60	→ 65 (14)	73	→ 130 (14)	2.0	→ 1.8 (14)	2.7	→ 2.7 (14)	6.8	→ 6.4 (14)	17.6	→ 15.9 (14)	69	→ 38 (14)	normal	→ normal
2	33	→ 33 (7)	38	→ 33 (7)	7.6	→ 6.5 (7)	8.2	→ 1.0 (7)	6.6	→ 6.4 (7)	16.0	→ 11.3 (7)	120	→ 63 (7)	normal	→ normal
3	50	→ 50 (10)	38	→ 50 (10)	2.8	→ 2.9 (10)	1.5	→ 2.7 (10)	5.5	→ 6.4 (10)	11.2	→ 10.7 (10)			34	→ 6 (10)
4	35	→ 55 → 20 (14)	45	→ 70 → 30 (14)	1.9	→ 2.1 (14)	3.6	→ 3.6 (14)	10.0	→ 11.0 (14)	24.0	→ 18.7 (14)	48	→ 49 (14)	6	→ 11 (14)
5	35	→ 33 (14)	25	→ 30 (14)	3.0	→ 3.2 (14)	3.6	→ 6.4 (14)	14.3	→ 13.6 (14)	16.2	→ 8.3 (14)	50	→ 59 (14)	20	→ 23 (14)
6	40	→ 50 (14)	33	→ 75 (14)	1.4	→ 2.1 (14)	2.3	→ 5.9 (14)	6.4	→ 10.0 (14)	22.2	→ 13.2 (14)	106	→ 52 (14)	18	→ 7 (14)
7	33	→ 40 (14)	30	→ 35 (14)	1.2	→ 1.8 (14)	1.0	→ 1.0 (14)	7.0	→ 7.3 (14)	17.0	→ 16.6 (14)	62		21	→ 6 (14)
8	35	→ 45 (14)	63	→ 50 (14)	9.7	→ 2.1 (14)	1.8	→ 5.5 (14)	4.6	→ 7.7 (14)	9.4	→ 10.3 (14)	83	→ 37 (14)	60	→ 5 (14)
9	40	→ 40 (10)	35	→ 38 (10)	2.2		5.9	→ 6.4 (10)	13.6	→ 13.2 (10)	10.6	→ 8.5 (10)	61	→ 72 (10)	30	→ 9 (10)

されねばならないと考えている。

以上総合して、9例中有効以上が7例で、少数例ではあるが、症例の内容を考え合わせるならば、従来の抗生剤を上まわる成績と見なされてよいと考える。

副作用は、早期に発現した発疹は軽症で問題はなかったが、50日間投与後の胃痛発作は長期投与時には慎重な態度の必要なことを教えている。GOT, GPT 値の軽度上昇例が2例にみられたが、症例も少なく今後検討を要するものと思う。

文 献

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

THERAPEUTIC EXPERIMENT OF FOSFOMYCIN CAPSULE ON ORTHOPEDIC INFECTIONS

TAKURO SUGANO and MIDORI YOKOYAMA

Department of Orthopedic Surgery, Kawasaki City Hospital, Kawasaki, Japan

Fosfomycin was administered to 9 cases of chronic osteomyelitis, suppurative arthritis, suppurative ilio-psioitis and bedsore caused by spinal paralysis. A daily dosage of 2g was orally administered continuously for 10 to 60 days. A local administration of the drug was combinately performed in 4 cases of obsolete wound caused by *Pseudomonas* employing the preparation of the drug for intravenous use. The results obtained were remarkably effective in 1 case, effective in 6 cases, ineffective in 2 cases. Especially it was noticeable that it was effective in chronic osteomyelitis and bedsore infected by *Pseudomonas*. As side effect, transient eruption was seen in 1 case and stomachache in 1 case.