

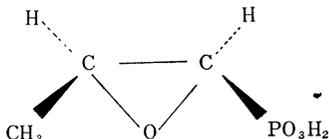
新抗生物質 Fosfomycin の骨関節感染症に対する
臨床研究と、2, 3 の考察について (第1報)

近 藤 茂
大阪医科大学整形外科

いとぐち

Fosfomycin は Fig. 1 に示したような、甚だ簡単な構造の抗生物質であり、化学名は 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid である。本物質は遊離酸としては不安定であるが、中性に近いアルカリ側で安定なカルシウム塩とナトリウム塩が得られている。前者は水に 0.5% (温水では 0.7%) しか溶けないが、後者は溶解性が良好である。また、両者とも、アセトン、クロロホルムにはほとんど溶解しない。

Fig. 1



前者の分子式は $C_3H_5CaO_4P \cdot H_2O$ 、後者は $C_3H_5Na_2O_4P$ であり分子量は各々 194.2, 182.0 である。

なお、本剤の抗菌スペクトラムは Table 1 に示すとおりであり、カルシウム塩、ナトリウム塩ともに同様の MIC を示しており、とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性菌に著明な抗菌性がみられると報告されている。

今回はカルシウム塩を経口投与した場合の臨床経験につき発表する。

症例および検出菌

整形外科領域における骨関節感染症 22 例に、本抗生物質(カルシウム塩)を投与した。これらの症例の年齢、性、疾患名は Table 2, 3 および 4 に示したとおりである。また、本剤使用に先立って各患者からの承諾を得ている。

なお、本症例群は、すべて病巣から菌を検出したものであるが (Table 4, 5)、これらが果して感染の原因菌であるとの証明はできなかった。また以上の菌の各種抗生物質に対する感受性は Table 6 に示したとおりである。

投与量および投与方法

Fosfomycin は 500mg を 1 カプセルとして、成人では、6 時間ごとに投与するのを原則としたが、小児では適宜、投与量を減少させている。また、投与期間は最短は 5 日、最長は 50 日に及んだ。

なお、当然のことながら、本抗生物質の投与中は、他の抗生物質は中止している。

Table 1 MIC of fosfomycin

Organism	FOM-Ca	FOM-Na
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 p	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> A-32	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i> A-120	3.13	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> B-32	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> B-64	12.5	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12 (ML-1629)	3.13	3.13
<i>Escherichia coli</i> A-60	0.2	0.2
<i>Escherichia coli</i> A-102	0.2	0.1
<i>Escherichia coli</i> B-62	0.39	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	25	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K2	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K5	12.5	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K9	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K14	100	100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.78
<i>Proteus</i> sp. (M. B-838)	0.39	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> A-19	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> A-81	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> LAM 1007	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-57	6.25	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-64	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A-128	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> B-125	3.13	3.13

method : Agar plate method, 37°C, 20 hrs
medium : Nutrient agar (Difco)

Table 2 Case (fosfomycin cap.)

Yrs.	m.	f.	Total
0~9	1	0	1
10~19	1	0	1
20~29	3	2	5
30~39	2	3	5
40~49	2	1	3
50~59	2	1	3
60~	2	0	2
Total	13	7	20 pst.

Table 3 Diseases (Fosfomycin cap.)

Bed sore	2
Osteomyelitis	
hematogenous o.	2
exogenous o.	10
Post-op. infections	4
Suppurative spondylitis	1
Suppurative myositis	1
Total	20 pts.

Table 5 Organisms detected (Fosfomycin cap.)

<i>Staphylococcus aureus</i>	in 18
<i>Escherichia coli</i>	in 2
Total	in 20 pts.

一定の基準を得ることは困難であったが、著者は、骨関節疾患の特異性を考慮し、以下に述べる方法によって効果を判定した。

効果判定基準

抗生物質の効果判定基準は、種々の条件が重なるため、

すなわち、臨床所見（疼痛、発赤、腫脹、発熱、分泌液ないし膿汁の増減、およびその粘稠度等）、一般検査成績（血沈、CRP、白血球数、およびレントゲン所見

Table 4 Cases treated by fosfomycin

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dosage	Period	Organism detected	Results
1	P. S.	m.	61	Bed sore after traumatic paraplegia	500 mg×4	8 days	<i>E. coli</i>	Poor(+ ₀)
2	M. T.	m.	32	Post-operative infection after osteosynthesis of tibia	500 mg×4	36 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+ ₆)
3	M. K.	m.	32	Post-operative infection after osteosynthesis of femur	500 mg×4	13 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+ ₄)
4	H. T.	m.	40	Chronic hematogenous osteomyelitis of tibia	500 mg×4	37 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+ ₀)
5	T. M.	m.	22	Chronic hematogenous osteomyelitis of femur	500 mg×4	17 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+ ₀)
6	K. S.	f.	32	Post-operative infection after suture of tendo calcaneus	500 mg×4	26 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+ ₆)
7	N. A.	f.	35	Post-operative infection after primary closure of open fracture of tibia	500 mg×4	50 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+ ₅)
8	M. M.	f.	41	Suppurative spondylitis	500 mg×4	20 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+ ₅)
9	Y. K.	f.	30	Post-operative infection after suture of tendo calcaneus	500 mg×4	44 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
10	O. T.	f.	29	Post-operative infection after osteosynthesis of tibia	500 mg×4	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
11	H. N.	f.	58	Post-operative infection after osteosynthesis of radius	500 mg×4	8 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₁)
12	Y. S.	m.	59	Post-operative infection after osteosynthesis of ankle	500 mg×4	23 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
13	Y. H.	m.	64	Post-operative infection after suture of tendo calcaneus	500 mg×4	5 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₃)
14	O. G.	m.	49	Bed sore after brain injury	500 mg×4	22 days	<i>E. coli</i>	Fair(+ ₃)
15	U. K.	m.	17	Post-operative infection after skin grafting	500 mg×4	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+ ₈)
16	I. B.	m.	52	Post-operative infection after osteosynthesis of clavicle	500 mg×4	8 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
17	M. D.	m.	8	Post-operative infection after primary closure of open fracture of tibia	500 mg×2	16 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
18	M. A.	f.	26	Suppurative myositis at lower leg	500 mg×4	15 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₃)
19	I. G.	m.	27	Post-operative infection after osteosynthesis of femur	500 mg×4	15 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+ ₂)
20	T. S.	m.	25	Post-operative infection after osteosynthesis of femoral neck	500 mg×4	15 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+ ₈)

Table 6 The sensibility of organisms before administration of fosfomycin

Case No.	PC-G	MPI-PC	AB-PC	CER	S	M	K	M	E	M	C	P	T	C
1	+0	+0	+0	+2	+1	+2	+0	+1	+1					
2	+0	+1	+0	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
3	+0	+1	+0	+1	+2	+2	+1	+1	+1					
4	+0	+1	+0	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
5	+0	+1	+0	+2	+1	+1	+1	+1	+1					
6	+0	+1	+0	+1	+1	+2	+1	+1	+1					
7	+0	+2	+0	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
8	+0	+1	+0	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
9	+0	+1	+0	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
10	+0	+1	+0	+2	+1	+1	+2	+1	+1					
11	+0	+1	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
12	+0	+1	+0	+1	+2	+2	+1	+1	+2					
13	+1	+1	+0	+1	+2	+2	+1	+1	+1					
14	+0	+0	+1	+1	+1	+1	+0	+1	+1					
15	+1	+2	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
16	+1	+2	+1	+2	+2	+2	+1	+2	+1					
17	+1	+2	+1	+3	+1	+1	+1	+1	+1					
18	+1	+2	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
19	+1	+2	+1	+2	+1	+2	+1	+1	+1					
20	+0	+2	+0	+3	+1	+1	+1	+2	+1					

等)に加えて菌検査所見の消長, の3項目について検討した。

各項目において, 所見ないし検査成績が全く正常となったもの, および著しく改善したものを(+3), 相当度に改善したものを(+2), 改善が軽度に留まったものを(+1), 全く改善をみなかったものを(+0)とし, 次の

Table 7 Criteria of fosfomycin

Physical exam.	+3	+2	+1	+0
Labo. exam.	+3	+2	+1	+0
Bac. exam.	+3	+2	+1	+0
Total :				
Excellent	+9 to +7			
Good	+6 to +4			
Fair	+3 to +1			
Poor	+0			

Table 8 Results of fosfomycin (cap.)

Excellent	2
Good	5
Fair	10
Poor	3
Total	20 pts.

Table 9 Renal function and blood examination (Fosfomycin cap.)

Case No.	Albuminuria		Sediment		BUN(mg/dl)		Erythrocyte (10 ⁴)		Hb (g/dl)		Leucocyte	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	(+)	(+)	cyhind. (+)	cyhind. (+)	25.7	25.3	432	435	14.3	14.4	10,500	9,700
2	(-)	(-)	nor.	nor.	12.4	13.2	399	420	12.2	14.1	12,300	7,200
3	(-)	(-)	nor.	nor.	14.2	12.9	402	411	12.5	12.9	11,000	8,500
4	(-)	(-)	nor.	nor.	10.0	9.3	421	417	13.3	13.4	9,700	9,300
5	(-)	(-)	nor.	nor.	9.4	8.2	452	455	14.5	14.5	9,900	9,600
6	(-)	(-)	nor.	nor.	9.5	10.5	432	425	13.4	14.1	11,600	8,600
7	(-)	(-)	nor.	nor.	12.6	13.6	453	432	14.7	14.2	11,800	8,600
8	(-)	(-)	nor.	nor.	11.4	12.4	422	436	14.3	14.5	12,700	9,000
9	(-)	(-)	nor.	nor.	11.3	12.2	374	395	11.5	11.9	9,600	6,200
10	(-)	(-)	nor.	nor.	15.4	14.7	457	466	15.5	15.6	9,900	6,400
11	(-)	(-)	nor.	nor.	8.9	9.1	438	432	13.5	13.3	12,300	11,600
12	(-)	(-)	nor.	nor.	13.3	12.3	435	435	13.0	13.2	11,400	10,500
13	(-)	(-)	nor.	nor.	15.3	14.6	422	436	14.2	14.5	11,600	11,200
14	(+)	(+)	cyhind. (+)	cyhind. (+)	26.5	25.9	402	394	12.2	11.9	11,900	11,000
15	(-)	(-)	nor.	nor.	12.3	12.2	377	387	12.0	11.8	9,700	6,400
16	(-)	(-)	nor.	nor.	13.2	9.5	436	427	13.6	13.3	10,800	9,700
17	(-)	(-)	nor.	nor.	11.8	10.0	375	356	11.7	11.0	11,700	10,900
18	(-)	(-)	nor.	nor.	12.5	13.3	426	422	14.0	13.7	12,400	11,800
19	(-)	(-)	nor.	nor.	10.0	9.5	440	455	14.5	15.1	9,700	9,400
20	(-)	(-)	nor.	nor.	9.5	9.9	457	447	14.7	14.4	11,600	7,800

Note : Case No.1 and 14 are suffering from cystitis and pyelonephritis, because of CNS disturbance.

で各項目における点数を症例ごとに合計し、+9 から +7 を著効 (Excellent), +6 から +4 を有効 (Good), +3 から +1 をやや効 (Fair), +0 を無効 (Poor) とした (Table 7)。

効 果

前述の効果判定基準によると、本 20 症例では著効 2, 有効 5, やや効 10, 無効 3 という成績を得た (Table 4 および 8)。

副 作 用

20 例中、5 例 (第 1, 4, 5, 14, 16 例) に下痢がみられた。第 1 例および第 16 例では、このため、Fosfomycin の投与を中止しているが、この症候が Fosfomycin により生じたとの確実な因果関係はみとめられなかった。

その他、検血、腎機能検査、および肝機能検査で、Fosfomycin 投与の前後を比較すると、とくに悪化したものはみられなかった (Table 9, 10)。

考 按

さて、Fosfomycin の構造式は、従来の抗生物質に比較し、甚だ簡単であり、またユニークである故、臨床成績を中心として種々の方面から検討を加えることとする。

なお、本症例群では、開放骨折、または骨手術の術後

感染は Exogenous osteomyelitis として区分している (Table 3)。

著効例では、2 症例とも黄色ブドウ球菌が検出されており、また疾患自体も、整形外科的には比較的控制しやすいものであった。また投与日数も、本症例群の Fosfomycin 投与量の平均値に近いものである (平均値: 21日)。

有効例 5 例も、検出菌は黄色ブドウ球菌がすべてであり、これらはすべてペニシリン G 耐性を示していたのは興味深い点であろう。疾患は、骨手術後の術後感染症 3 例、軟部手術 (アヒレス腱縫合) 後の術後感染 1 例、化膿性脊椎炎 1 例であった。この化膿性脊椎炎 (第 8 例) は、Fosfomycin 投与により、著しく症状の改善された症例であったが、Fosfomycin 投与中第 14 日目に膿瘍形成をみとめ、切開を加えたので有効例に区分したものである。また Fosfomycin 投与日数も全症例における平均日数に近いものであった。

やや効 10 例では黄色ブドウ球菌が 9 例に、大腸菌が 1 例に検出されている。疾患としては骨手術の術後感染 6 例、軟部手術の術後感染 2 例 (アヒレス腱縫合)、化膿性筋炎 1 例、褥創 1 例であったが、Fosfomycin 投与期間が比較的短いものもあり (第 16 例)、また褥創 (第 14 例) のように、病巣部の血行が不良で、抗生物質の移行

Table 10 Liver function test (Fosfomycin cap.)

Case No.	Evelyn-Malloy (mg/dl)		Meulengracht		G. O. T.		G. P. T.		Alkaline P-tase (King-Armstrong)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	0.4	0.4	4	5	37	38	31	33	5.1	5.0
2	0.6	0.7	5	5	29	29	28	29	6.5	6.3
3	0.5	0.6	4	5	23	26	33	32	4.7	4.8
4	0.6	0.7	6	6	12	14	11	12	5.5	5.7
5	0.5	0.5	4	4	27	26	22	21	6.4	6.3
6	0.6	0.7	5	6	29	32	30	32	4.4	4.5
7	0.7	0.6	6	5	28	31	22	24	3.0	3.3
8	0.6	0.5	5	5	22	24	17	20	5.1	4.7
9	0.4	0.4	4	4	17	19	14	15	3.8	3.9
10	0.3	0.4	4	4	21	23	12	14	4.1	4.2
11	0.5	0.4	5	4	27	28	21	18	3.7	3.9
12	0.4	0.5	4	4	19	20	15	14	5.5	5.4
13	0.3	0.4	4	4	22	19	12	11	3.4	3.3
14	0.7	0.7	6	5	17	16	11	10	5.7	5.8
15	0.8	0.8	6	6	33	35	24	23	4.4	4.6
16	0.7	0.6	6	5	29	32	18	19	4.2	4.3
17	0.7	0.7	6	6	26	26	18	17	10.6	12.2
18	0.6	0.6	5	5	19	17	7	10	7.7	7.4
19	0.4	0.4	5	4	33	31	26	24	5.5	5.8
20	0.5	0.5	5	5	28	27	16	15	4.3	4.4

に乏しいものもあって、このような結果となったと考えられる。無効の3例は褥創1例、慢性血行性骨髄炎2例であり、いずれも、現在までに種々の抗生物質の投与を受けたもので、大腸菌、およびペニシリン耐性ブドウ球菌を検出している。また、いずれも慢性の病巣であり、血行に乏しく、故に病巣局所の治癒機転、喰菌作用が低下している他、抗生物質の濃度分布も高濃度は期待できないものであった。

著者は、化学療法を病巣内抗生物質分布濃度の面から把握するため、臨床的、ならびに実験的研究を行ない、これらの裏付けとするため研究成績を得ているが、これは Fosfomycin にも、よく適応すると考えられる。

ま と め

ユニークな構造を有する抗生物質 Fosfomycin のカルシウム塩を、20 症例の整形外科領域の感染症に投与し、著効 2、有効 5、やや効 10、無効 3 症例の成績を得た。

これに対し、検出菌、病巣の状態等から、2、3 の考按を加えた。さらに、Fosfomycin のナトリウム塩については、第 2 報で発表を行なう予定である。

文 献

- 1) KONDO, S. : An experimental study on the prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. 16 th Biennial International Congress, International College of Surgeons, Tokyo, Oct. 8, 1968
- 2) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the bone marrow. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2) : 114~126, 1969
- 3) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2) : 127~136, 1969
- 4) KONDO, S. : The concentrations of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy Vol.1, pp.864~870, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970
- 5) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 3). The concentration of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) locally administered into the bone fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 17 (1) : 60~64, 1971
- 6) KONDO, S. : Antibiotic concentrations in bone and joint infections. Formal Lecture at the Orthopaedic Society of New York, Nov. 3, 1971
- 7) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 4). Experimental studies on the distribution of the aminoglycosidic antibiotic concentrations in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1) : 74~97, 1972
- 8) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 5). Clinical studies on the distribution of aminoglycosidic antibiotic concentrations in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1) : 98~114, 1972
- 9) KONDO, S., MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 6). Experimental studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin concentrations into bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 159~189, 1972
- 10) KONDO, S., MARUMO, M., KOJIMA, S., TAKEDA, K. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 7). Clinical studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin concentrations into human bone marrow and bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 190~202, 1972
- 11) KONDO, S., MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 8). Clinical studies on the concentrations of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2) : 203~207, 1972
- 12) KONDO, S., MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 9). Clinical studies on the distribution of cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations into human bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1) : 32~44, 1973
- 13) KONDO, S., MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S. & KUNISHIMA, I. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 10). Clinical studies on the concentrations of cephalosporin C antibiotics and penicillin G locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1) : 45~53, 1973
- 14) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 11). Experimental studies on cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations in the bone marrow and in the fracture hematomas, after intramuscular and local administration. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (2) : 90~131, 1973

CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC,
FOSFOMYCIN IN BONE AND JOINT INFECTIONS
WITH SOME CONSIDERATIONS (PART 1)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopedic Surgery, Osaka Medical College

Fosfomycin calcium salt possessing a unique chemical structure was administered to 20 cases suffering from orthopedic infections, excellent results in 2 cases, good in 5, fair in 10, and poor in 2 being obtained respectively.

The changes of the isolated organisms and clinical course were discussed. The information on the sodium salt of the drug will be described in the second report.