

耳鼻咽喉科領域の急性感染症に対する治療知見 —Fosfomycin-Calcium による治療成績—

古 内 一 郎
独協医科大学耳鼻咽喉科教授

はじめに

耳鼻咽喉科領域において急性感染症に罹患する臓器は生理、解剖学的にも、免疫学的にも重要な機能を営んでいるものが多い。それゆえ、これら臓器の急性感染症に際しては、早期に適切な治療を施し、短期間で消炎させなければならない。もしその治療法が適切でないと、症状の遅延化や感覚器の障害、さらには生体の防禦機構への破綻につながってくる。とくに first choice としての抗生剤の使用を誤るとこの傾向が強い。さらにはその長期投与によって耐性菌の出現、菌交代現象などの悪影響が生ずる。

また耳鼻咽喉科領域の急性感染症では、混合感染による case も多く、広範囲スペクトルを持つ抗生剤の使用も必要である。いずれにしても、より短期に治癒させて、正しい生理機構や感覚器の作用に復元させなければならない。

今回、当科における急性感染症である急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性耳下腺炎に対して、広範囲スペクトルをもつ新抗生剤 Fosfomycin を使用する機会を得たので、その治療成績について報告する。

また臨床的な基礎的研究として、耳漏からの分離菌株に対する Fosfomycin の抗菌力テスト、さらには本剤服用時の血中濃度を測定し得たので、併せて報告する次第である。

I 臨床的研究

1 投与薬剤

Fosfomycin (以下 FOM と略す) は広範囲スペクトルの新抗生剤であり、殺菌作用をも有する。

本研究には、内服薬としてカプセル剤 (1カプセル中 FOM-Ca 500mg [力価] を含有) とドライシロップ剤 (1g 中 FOM-Ca 200mg [力価] を含有) とを使用した。

成人患者には主にカプセル剤を1日 2~3g を3~4回に分けて服用させ、乳幼児にはシロップ製剤を1日 1.2~1.5g 3~4回に分けて服用させた。投与期間はいちおう7日以内としたが、症状によりこれ以上投与したものもある。また全例において他抗生剤、消炎酵素剤の併用を避け、切開および冷電法などの局所療法は必要に応じて実施した。

2 対象患者

対象症例は昭和 48 年 11 月から昭和 49 年 5 月までに耳鼻咽喉科外来を訪れた急性感染症患者 26 例である。

このうち FOM-Capsule を投与した症例は、急性中耳炎患者 10 例、急性副鼻腔炎患者 3 例、急性耳下腺炎患者 2 例である。これら症例の年齢は 5 才から 57 才にあたり、10 才以下の症例では FOM-Capsule 1日 2g を投与した。

FOM Dry syrup を使用した症例は急性中耳炎患者 11 例で、年齢層は 3 才以下で、使用量は 1日 1.5g のものが多かった。

3 効果判定

効果判定は各疾患別に主要観察項目を設けて、その経時的観察所見と治癒日数とを参考にして総合的におこなった。

急性中耳炎での主要観察項目は耳痛、耳漏、鼓膜所見 (鼓膜の発赤、腫脹、穿孔、分泌物) とした。急性副鼻腔炎では鼻漏の量、性状の変化、鼻内所見 (鼻粘膜の発赤、腫脹、分泌物) とし、症例により本剤投与前後のレントゲン所見をも参考資料にした。急性耳下腺炎では局所の熱感、腫脹、発赤、疼痛を観察項目とした。

総合判定における“著効”は本剤投与が7日以内で主要観察項目がほとんど改善され治癒までの期間が比較的短いものとした。“有効”は主要観察項目の改善がやや遅れ、治癒日数の延長がみられたものである。無効は本剤の投与で、ほとんど症状が改善されなかったものである。

4 成績

1) FOM-Capsule 投与群

a) 急性中耳炎 (10 例)

10 例中男 5 例、女 5 例で、年齢は 5~57 才にわたり、FOM-Capsule の 1 日投与量を 2~3g とした。投与期間は全例 4~7 日間であった。

主要症状は、本剤投与期間中にほとんど改善され、完全回復までの期間は全例 7~14 日であり、総合判定では全例“著効”であった。

これら症例のうち 8 例は初診時、鼓膜切開術をおこなっており、安全例、局所療法をして全期間リパノール、

Table 1 Efficacy of fosfomycin-capsule in treatment of acute otitis media

Case No.	Subject	Age	Sex	Dose/day	Treatment period (Drug)	Recovery period	Result	Remarks	Side effect
1	F. M.	57	female	3.0g	6 days	10 days	excellent		(-)
2	K. G.	5	male	2.0	5	14	"	myringotomy	(-)
3	K. M.	11	"	2.0	5	9	"	"	(-)
4	T. A.	6	female	2.0	4	10	"	"	(-)
5	S. F.	23	male	2.0	6	14	"	"	(-)
6	M. C.	15	female	3.0	6	14	"	"	(-)
7	T. K.	18	"	3.0	7	14	"	myringotomy	(-)
8	S. S.	49	male	3.0	5	14	"	"	(-)
9	I. F.	51	"	3.0	6	14	"	"	(-)
10	K. K.	23	female	3.0	6	14	"	"	(-)

Table 2 Efficacy of fosfomycin-capsule in treatment of acute sinusitis

Case No.	Subject	Age	Sex	Dose/day	Treatment period (Drug)	Recovery period	Result	Remarks	Side effect
1	F. M.	17	male	2.0g	4 days	14 days	good	nebulizer	diarrhoea
2	F. S.	36	female	3.0	7	20	excellent	"	(-)
3	N. K.	20	male	3.0	7	16	"	"	(-)

Table 3 Efficacy of fosfomycin-capsule in treatment of acute parotitis

Case No.	Subject	Age	Sex	Dose/day	Treatment period (Drug)	Recovery period	Result	Remarks	Side effect
1	S. O.	41	female	3.0g	12 days	20 days	good		(-)
2	T. O.	5	male	2.0	4	7	excellent		(-)

タンポンを施行した (Table 1)。

b) 急性副鼻腔炎 (3例)

これら症例の年齢は17才~36才で、男2名、女1名であった。FOM-Capsuleの投与量は1日2~3gで、投与期間は4~7日にわたり、完全治癒までの期間は14~20日であった。

No. 1は本剤の投与により主要症状の改善は中等度に見られたが、3日目から下痢をきたし、4日目で中止した。以後局所療法によって完全回復をみた例であり、総合判定では“有効”と見做した。他の2例は“著効”であった (Table 2)。

c) 急性耳下腺炎 (2例)

対象症例は男女それぞれ1例で、年齢は5才と41才であった。本剤の投与量は1日2~3gで、投与期間は4~12日間にわたった。治癒までの期間は7~20日間を要した。

No. 1は本剤の投与が12日間と比較的長く、冷罨法を併用して、20日後に完全回復をみた例であり、総合判定では“有効”とした。No. 2は“著効”を示した

(Table 3)。

2) FOM-Dry syrup 投与群

a) 急性中耳炎 (11例)

対象症例は男5例女6例で、年齢は3才以下の乳幼児、小児であった。本剤の投与量は1日当たり1.2~1.5gで、投与期間は6日以内であった。完全治癒までの期間は7日から20日間であった。

No. 2を除き全例“著効”を示したが、No. 2の症例では、本剤投与4日目に下痢が発現したため、本剤を中止した例である。この例は本剤投与中症状の改善が中等度に見られたが、以後局所療法で完全回復をみたため“有効”と判定した。No. 8, 9, 10では初診時に鼓膜切開術を施行した (Table 4)。

5 副作用

FOM-Capsule投与例で、急性副鼻腔炎症例の1例に軽度の下痢がみられ、FOM-Dry syrup投与例では、急性中耳炎症例の2例に、同様の下痢が発現したが、とくに本剤の投与を中止するほど高度のものではなかったが、家族および本人の要望により投薬を中止した (Table 2

Table 4 Efficacy of fosfomycin-dry syrup in treatment of acute otitis media

Case No.	Subject	Age	Sex	Dose/day	Treatment period (Drug)	Recovery period	Result	Remarks	Side effect
1	T. K.	1	female	1.2g	5 days	14 days	excellent	<i>Staph. aureus</i> <i>Diplococ.</i> <i>pneumoniae</i>	diarrhoea
2	S. O.	1	"	1.5	4	20	good		"
3	N. O.	1	"	1.5	6	10	excellent		(-)
4	T. G.	2	male	1.5	6	14	"	<i>Streptococcus</i>	(-)
5	S. M.	1	"	1.5	6	14	"		(-)
6	T. A.	1	female	1.2	5	10	"		(-)
7	G. K.	1	male	1.2	4	8	"		(-)
8	M. N.	3	female	1.5	6	14	"		<i>Paracentesis</i>
9	K. O.	2	"	1.5	5	15	"	"	(-)
10	A. O.	1	male	1.5	4	7	"	"	(-)
11	T. T.	1	"	1.2	4	7	"	"	(-)

Table 5 Minimal inhibitory concentration in fosfomycin (FOM-Na salt, FOM-phenethylammonium salt)

Case No.	Subject	Age	Sex	Disease	Microorganisms (aural discharge)	MIC	
						FOM-Na	FOM-Phen.
1	S. O.	1	female	otitis media acuta	<i>Staphylococcus aureus</i>	25.0 μ g/ml	25.0 μ g/ml
2	T. K.	1	"	"	<i>Diplococcus pneumoniae</i>	12.5 "	25.0 "

No. 1, Table 4. No. 1, 2).

II 基礎的研究

1 FOM の抗菌力テスト

分離菌株を用い、ホスホマイシン MIC 測定小委員会の規定に従って寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) の測定をおこなった。

本実験で使用した菌株は、いずれも急性中耳炎耳漏から分離されたもので、*Staphylococcus aureus* (FOM-dry syrup 投与群の No. 1 症例) と *Diplococcus pneumoniae* (FOM-dry syrup 投与群の No. 2 症例) の 2 株である。使用薬剤の FOM は FOM-Na salt 752 μ g (pot.) /mg Lot NO, CS-565 と FOM-phenethylammonium salt 498 μ g (pot.) /mg Lot No. CS-564 で、検査時にそれぞれの倍数希釈液を作製して用いた。

成績：*Staphylococcus aureus* に対しての FOM-Na salt, FOM-phenethylammonium salt の MIC は、それぞれ 25.0 μ g/ml, 25.0 μ g/ml で、*Diplococcus pneumoniae* に対しては、それぞれ 12.5 μ g/ml, 25.0 μ g/ml であった (Table 5)。

なお、これら 2 株は、昭和デスクによる感受性検査で、EM, OL, LM に両株とも強い感受性を示した。

2 FOM の体液内濃度測定

a) 標準曲線の作成

体液内濃度測定時の標準曲線の作成は、FOM 体液内

濃度測定小委員会の規定に従った。

使用した FOM は phenethylammonium salt で、1.0 mg (pot.) /ml を中心標準液とした段階希釈液の 4.0, 2.0, 0.5, 0.25 mg (pot.) /ml を用い、検定菌には *Proteus* sp. (MB 838) を使用し、カップ法でおこなった。

すなわち、37°C 16~18 時間 incubate した後、阻止円直径を測定することによって標準曲線を測定した。なお、1.0 μ g/ml における阻止円直径が 20mm 前後になるように補正した。

成績：0.25 μ g/ml で 10mm, 0.5 μ g/ml で 15mm, 1.0 μ g/ml で 19mm, 2.0 μ g/ml で 24mm, 4.0 μ g/ml で 28mm の阻止円直径が得られ、ほぼ直線関係を示した。

b) FOM 体液内濃度測定

FOM-Casalt 500mg を健常者 (26 才, 男子) に朝食摂取 30 分後に服用させ、経時的に採血して、それぞれの血中濃度を測定した。測定法は FOM 体液濃度測定小委員会の規定に基づき、カップ法でおこない、また検定菌には *Proteus* sp. (MB 838) を使用した。

成績：1 時間後の阻止円直径は 13mm で、2 時間では 27mm, 4 時間では 21mm, 6 時間では 14mm であった。これを FOM の力価に換算すると、1 時間目が 0.4 μ g/ml, 2 時間目が 3.4 μ g/ml, 4 時間目が 1.4 μ g/ml, 6 時間目が 0.45 μ g/ml に相当した。この検査結果

Table 6 Serum concentration of FOM-Ca
500 mg per os
Proteus sp. (MB 838)

	1	2	4	6 hrs.
26 yrs. male	0.4	3.4	1.4	0.45 μ g/ml

によると2時間目に最高血中濃度を示し、2～4時間では治療に必要な有効血中濃度を示している (Table 6)。

総括ならびに結語

耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して、広範囲スペクトルの新抗生剤 FOM を使用し、26 例中 23 例 88.4% に著効例がみられた。他の3例も有効を示し、無効例はなかった。

有効を示した3例を再検討してみると、(Table 3, No. 1) の1例は急性耳下腺炎症例で、ウイルス感染に起因する流行性のものであり、原疾患への作用機序から当然の判定と言わざるをえない。他は2例 (Table 2, No. 1, Table 4, No. 2) は本剤投与後数日で下痢が発現したため、本剤の投与を中止し、局所療法だけによって治癒に導いた症例で、完全回復までの期間が延長した結果による判定である。

副作用として下痢を訴えたものが3例にみられたが、いずれも本剤の投薬続行が可能であった。しかし、本人ならびに家族の訴えから念のため投薬を中止した次第である。

今回は急性感染症のうち、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性耳下腺炎を対象疾患に選んで、優れた成績をあげていたが、さらに急性扁桃炎や急性咽喉頭炎も適応症としてあげられるべきである。

次に本剤の抗菌力テストを急性中耳炎耳漏から分離された *Staphylococcus aureus* と *Diplococcus pneumoniae* についておこない、それぞれ 12.5 μ g/ml, 25.0 μ g/ml

の MIC がみられた。これらは耳鼻咽喉科領域における急性感染症の起原菌として比較的頻度が高い菌種であり、本剤は当科領域の急性感染症に際して first choice としての価値がある。

さらに血中濃度の測定を *Proteus* sp. (MB 838) を検定菌としておこない、治療に必要な有効濃度が、2～4時間に証明された。

耳鼻咽喉科領域の急性感染症に対しては、より早期に消炎させて、正常の状態に還元させねばならない。中耳炎の場合を考えても、感覚器としての信音系聴覚に関与しており、また内耳への炎症波及も当然予測され感音系難聴発現も念頭に入れておかねばならない。しかも中耳炎は耳管經由感染がほとんどであるため混合感染が多く、とくに *Proteus*, *Pseudomonas* 等の混入が考えられる。それゆえ、これら菌種にも抗菌力が証明されている。広範囲スペクトルの FOM は優れた抗生剤と言わざるをえない。

このことは副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎にも言えることである。

今後、混合感染の多い当科の急性感染症を治療する際には、FOM のようなグラム陰性菌にも陽性菌にも抗菌力を示す抗生剤の使用が不可欠である。

主要文献

- 1) CHRISTENSEN, B. G. *et al.* : Phosphonomycin; structure and synthesis. *Science* 166 : 123~125, 1969
- 2) HENDLIN, D. E. *et al.* : Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science* 166 : 122~123, 1969
- 3) シンポジウム「感受性測定とその周辺問題」最新医学 22 : 1861~1885, 1967
- 4) 石山俊次, 他 : 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration) 測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16 : 98~99, 1968

THE USE OF FOSFOMYCIN-CALCIUM IN THE TREATMENT OF
ACUTE OTITIS MEDIA, ACUTE SINUITIS AND ACUTE PAROTITIS

ICHIRO FURUUCHI

Department of Oto-rhinolaryngology, Dokkyo Medical School

Twenty-six patients with acute otolaryngological infections were treated orally with fosfomycin (FOM-Ca) at a dosage of 1.2~3.0g per day (3 or 4 times daily) for 4~12 days. Twenty-one patients had acute otitis media, three patients had acute sinuitis, two patients had acute parotitis.

Of 26 cases, an excellent clinical effect was obtained in 23, a good in 3.

In vitro susceptibility test; it is possible to predict with otogene microorganisms is most likely respond to this new antimicrobial agent.

The serum peak level of the drug was attained in 2 hours after oral administration of 500mg FOM-Ca, its concentration being 3.4 μ g/ml.