口腔外科領域における Fosfomycin 経口投与の使用経験

志村介三・大音篤孝
小村和孝・田中栄一
神奈川歯科大学口腔外科学教室

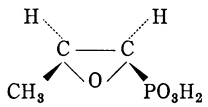
はじめに

Fosfomycin はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新しい抗生物質で，広い抗菌スペクトルを示し，他の薬剤との間に交叉耐性もなく，しかも毒性が少い安全性の高い抗生物質といわれている[1)~5)]。

今回，われわれは口腔外科領域における急性感染症の治療に本剤を使用し，その臨床効果を検討したのでその成績の概要を報告する。

薬剤について

Fosfomycin は化学名を 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid といい，下記の構造式を有する。



本治験に使用したホスホマイシンカプセルは1カプセル中にホスホマイシンカルシウムを 500mg(力価) 含有する経口用薬剤である。

対象

対象は昭和 48 年 12 月から昭和 49 年 4 月までの間に神奈川歯科大学付属病院口腔外科を受診した 27 例で，男 12 例，女 15 例であり，その年令域は最低 16 才，最高 63 才であった。

疾患別のうちわけは，急性智歯周囲炎 12 例，急性顎骨骨髄炎 14 例，および，頬骨複雑骨折 1 例であった。

投与方法および効果判定

投与方法は原則として成人1日 3g を3回に分け経口投与した。投与日数は 3~7 日間であった。

効果判定は口腔疾患の特殊性と自然治癒を考慮して，腫脹，発赤，疼痛，開口障害などの局所症状を重点的に観察し，同時に全身症状，自覚症状および臨床検査成績を参考にして，本剤投与3日後に主症状が著しく軽快したものを著効，軽減したものを有効とし，5日後に緩解したものをやや有効とした。しかし，本剤投与後も症状が軽快しないか，あるいは悪化したものを無効とした。なお，これらの判定にあたっては，主治医の主観的判定と“歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準”に関する委員会の決定[6)]に基ずく評点法による評点比判定を参照して総合的に判定した。

治療成績

Fosfomycin を前記のとおり投与した臨床成績は Table 1 のとおりである。これを疾患別にまとめると，Table 2 となる。すなわち，急性智歯周囲炎 12 例では著効2例，有効6例，やや有効2例，および，無効2例で，有効率は 83.4% であった。歯性感染を主とする急性顎骨骨髄炎 14 例では著効3例，有効7例，やや有効2例，および，無効2例で，有効率は 85.8% であった。右頬骨複雑骨折の1例には有効であった。

副作用は全投与 27 例中，軟便1例と食欲不振1例の計2例 (7.4%) を認めたが，いずれも軽度で投与を中止するほどでなかった。

臨床検査成績

本剤投与前と 3~7 日間連続投与後の臨床検査成績は Table 3 のとおりである。これを各検査項目別にまとめると Fig. 1~15 となる。

発熱は投与3日後においてほぼ平熱ないし微熱に下がり，開口障害も無効例の1例と頬骨骨折の1例を除いてほぼ改善された。

血液所見では，白血球数は本剤投与後も増加した2例を除いて全般的に正常化を示した。赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値には異常な変動はみられなかった。赤沈はやや亢進した1例を除いて全般的に正常化を示した。全血比重および血漿比重には異常な変動はみられなかった。

肝機能検査では，血清蛋白はほとんど正常値内の変動であり，A/G 比も本剤投与前よりやや高い値を示した1例を除いてほとんど正常値内の変動であった。黄疸指数，アルカリホスファターゼ，GOT および GPT には異常な変動はみられなかった。

総括および考按

口腔感染症の大半は歯根尖病巣や歯周疾患から由来する歯性炎症である。そして，そのほとんどがグラム陽性菌を主体とする混合感染であり，とりわけブドウ球菌の果す役割は大きいとされている[7)~9)]。従がって本領域では従来からグラム陽性菌に対して強力で，かつ抗菌スペクトルの広い抗生物質が第1選択剤として頻用されて来た。また，歯性炎症では炎症の主体が顎骨を中心とすることが多いため激しい症状と経過をとり，しかも顎骨は他の組織に比べて抗生物質の組織内濃度が上昇しにくく[10)]，大量投与を余儀なくされてきた。

Fosfomycin は極めてユニークな化学構造をもち，細

菌細胞壁合成の初期の段階を阻害し，特異な抗菌作用を示すという。そして，抗菌スペクトルも広く，副作用も極めて少い安全性の高い抗生物質といわれている[1)~5)]。また，組織内移行も速やかで，血清蛋白と結合しないため骨内移行も良好であるといわれている[5)11)]。このような本剤の特性から，われわれは顎骨を中心とした口腔感染症に対して本剤の臨床効果を期待して検討を行なった。

従来，抗生物質の効果判定は主治医が臨床症状の変化を詳細に観察し，あわせて臨床検査成績を参考にして判定しているが，とかく主観的であるため，先に“歯科口腔外科における抗生物質の効果判定基準”に関する委員会により作成された点数法[6)]による客観的効果判定を併行し参照した。すなわち，本法は抗生物質投与前と投与3日後における全身および局所症状を定められた基準に従がい採点し，後者を前者で除した値が，0.300 以下のものを著効，0.700 未満を有効，0.700 以上を無効とするものである。しかし，本法は効果判定を3日後に限定

Table 1 Clinical results of fosfomycin

Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose/day(g)	Durat.(days)	Total dose(g)	Side effect	Efficacy
1	M	16	[8 Acute pericoronitis	3.0	5	15.0	—	Good
2	F	42	〃	3.0	3	9.0	—	Excellent
3	M	34	〃	3.0	5	15.0	—	Poor
4	F	31	〃	3.0	5	15.0	—	Good
5	M	29	〃	3.0	6	18.0	—	Poor
6	M	39	〃	3.0	6	18.0	—	Good
7	M	36	〃	3.0	6	18.0	—	Fair
8	M	20	〃	3.0	7	21.0	—	〃
9	F	16	8] 〃	3.0	3	9.0	—	Good
10	F	22	〃	3.0	5	15.0	—	〃
11	M	25	〃	3.0	6	18.0	—	〃
12	F	32	〃	3.0	4	12.0	—	Excellent
13	M	47	[7 Acute osteomyelitis mandibularis	3.0	6	18.0	—	Good
14	F	36	6] 〃	3.0	5	15.0	—	Fair
15	M	28	6] 〃	3.0	5	15.0	—	〃
16	F	42	4] 〃	3.0	6	18.0	—	Good
17	F	40	[6 〃	3.0	4	12.0	—	〃
18	M	29	3] 〃	3.0	5	15.0	—	〃
19	M	19	6] 〃	3.0	4	12.0	—	Excellent
20	F	34	[5 〃	3.0	5	15.0	Soft stool	Poor
21	M	29	5] 〃	3.0	3	9.0	—	Excellent
22	F	45	4] 〃	3.0	5	15.0	—	〃
23	F	27	[6 〃	3.0	7	21.0	—	Good
24	F	63	6] 〃	3.0	6	18.0	Anorexia	Poor
25	F	33	5] 〃	3.0	7	21.0	—	Good
26	F	42	7] 〃	3.0	5	15.0	—	〃
27	F	34	Fracture of os zygomaticum	3.0	6	18.0	—	〃

Table 2 Therapeutical effect of fosfomycin classified by disease

Diseases \ Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pericoronitis	2	6	2	2	12
Osteomyelitis mandibularis	3	7	2	2	14
Fracture of os zygomaticum		1			1
Total	5	14	4	4	27

Table 3 Clinical and laboratory findings before and after fosfomycin administration

No.	Temp.		Trism.		WBC		RBC		Hb		Ht		BRS		Gb		Gp		TP		I I		A/G		AlP		GOT		GPT	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1	37.5	36.4	10	30	5,400	3,200	468	438	14.0	12.9	42	43	13	7	1,055	1,056	1,028	1,026	7.6	7.6	4	3	1.17	1.36	11.0	8.0	25	28	20	19
2	37.6	36.4	20	36	7,100	4,300	384	375	9.3	9.0	32	32	22	10	1,047	1,047	1,027	1,026		7.7		1		1.14		5.8		27		22
3	37.8	36.8	12	14	9,400	9,800	514	445	14.7	15.8	48	46	12	12	1,059	1,057	1,026	1,026	7.6	7.5	3	3	0.88	1.12	5.6	6.6	28	29	16	21
4	36.7	36.5	16	29	8,400		376		11.7		38		25		1,053		1,027		7.8		4		1.05		5.0		17		12	
5	36.9	36.8	13	26	6,600	6,500	490	528	18.2	15.1	45	50	9	7	1,059	1,060	1,026	1,026	7.9	7.4	4	3	1.69	1.72	9.0	9.0	19	20	19	20
6	37.2	36.6	24	38	6,400	5,400	419	401	14.4	14.1	43	40	24	15	1,056	1,054	1,028	1,026	8.2	7.5	3	3	1.34	1.65	16.0	12.3	41	25	48	35
7	37.4	36.6	16	26	8,800	6,100	456	445	15.2	15.6	46	44	29		1,061	1,060	1,027	1,028	8.0	8.0	4	3	1.15	1.16	9.0	7.3	22	22	27	19
8	36.7	36.8	12	22	5,300	7,000	447	469	13.1	13.1	45	47	7		1,055	1,057	1,026	1,026	6.8	7.0	4	3	1.85	1.69	—	8.8	25	36	19	27
9	36.8		18	30	6,500		380		12.0		34		20		1,053		1,028		7.4		3		1.60		5.3		25		14	
10	38.4	35.6	10	30																										
11	37.2		25	40	8,000	3,500	453	414	13.8	15.7	49	41			1,061	1,059	1,025	1,026	7.9	7.4	3	2	1.31	—	8.6	8.0	22	28	25	25
12	38.5	36.5	8	25	11,000	3,700	372	362	13.8	12.5	44	42	40	12	1,058	1,053	1,025	1,026	7.6	7.5	4	3	1.34	1.36	10.6	9.0	17	25	16	16
13	36.9	36.2	20	30	11,500	4,500	441	442	14.3	15.6	45	48	22	7	1,058	1,059	1,027	1,026	7.7	7.8	3	3	1.45	1.30	5.0	5.6	22	30	19	30
14	37.2		—	—	7,200		418		13.8		43		13		1,058		1,029		8.0		4		1.29		5.0		22		19	
15			—	—	8,100	4,800	522	484	15.8	13.1	52	49	7		1,062	1,058	1,028	1,025	7.2	7.4	4	2	1.97	2.07	3.8	6.8	22	38	21	53
16	37.9	36.4	—	—	12,100	5,900	418	436	13.8	13.1	43	41	15	7	1,058	1,055	1,028	1,028	8.0	7.8	7	5	1.88	1.49	5.6	5.2	12	11	9	9
17	36.5	36.6	—	—	8,200	4,500	411	378	12.0	11.8	43	41	35	37	1,055	1,054	1,029	1,028	8.8	8.2	8	5	1.12	1.21	5.8	5.6	44	36	43	35
18	37.5	36.5	—	—																										
19	37.1	36.3	25	35	4,800	5,100	486	442	15.7	14.4	47	44	9	—	1,061	1,057	1,028	1,026	8.0	7.0	3	3	1.05	1.61	9.0	6.0	25	25	20	21
20	36.8	36.4	30	38	7,800	7,300	444	458	14.6	14.1	46	41													7.0	7.6	19	28	14	19
21	37.3	36.5	30	43	11,500		438		14.7		47		20		1,060		1,027		7.7		4		1.88		5.6		32		14	
22	36.9	36.1	30	40	8,100	5,700	427	441	14.1	13.6	44	44	25	21	1,059	1,059	1,027	1,027	7.8	7.8	5	3	1.30	1.00	6.8	8.0	28	30	25	26
23	37.6	36.9	23	40	5,900	8,900	436	436	13.1	12.2	41	40	7	8	1,055	1,054	1,028	1,026	7.8	7.3	3	3	1.39	1.02	5.0	7.8	11	19	9	18
24	35.7	36.4	30	30	4,700	5,000	451	414	14.1	13.4	43	45	68	31					7.8	8.0	4	4	1.20	1.22	6.0	3.8	19	19	19	16
25			—	—	9,800	5,600	459	407	15.0	12.2	45	40	31	21	1,060	1,054	1,029	1,027	8.2	7.8	5	3	0.96	1.18	4.8	4.0	25	24	20	16
26	38.4	36.4	18	37	10,200	6,400	400	416	11.7	11.5	40	38	46	18	1,058	1,057	1,028	1,027	7.6	7.4	4	4	1.44	1.26	4.3	3.8	28	22	25	17
27	37.8	36.4	10	18	8,500	7,300	424	418	14.0	13.7	44	39	14	14	1,058	1,057	1,028	1,026												

Fig. 1 Temperature before and after treatment with fosfomycin

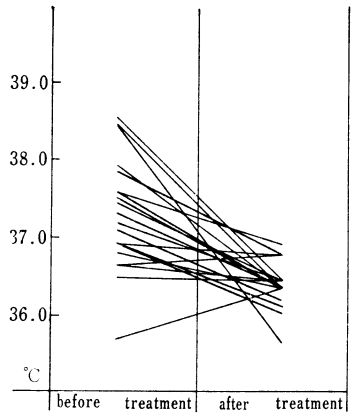


Fig. 2 Mouth opening before and after treatment with fosfomycin

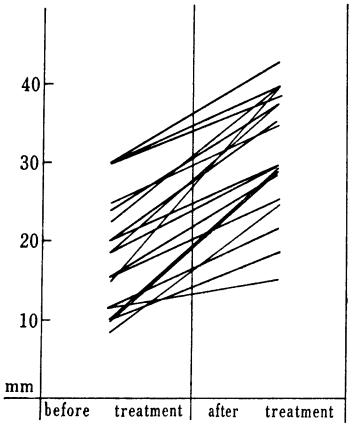


Fig. 3 White blood cell count before and after treatment with fosfomycin

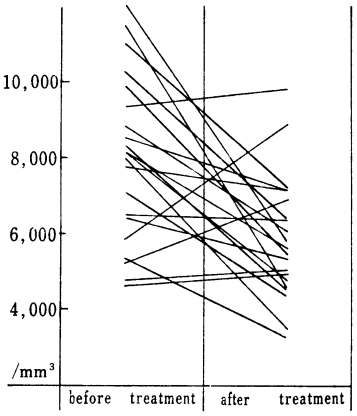


Fig. 4 Red blood cell count before and after treatment with fosfomycin

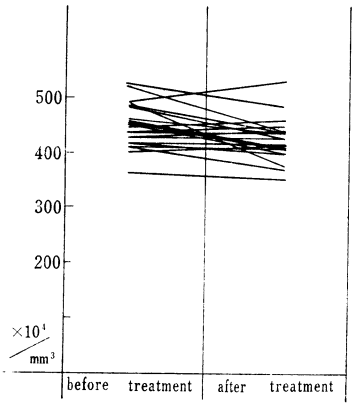


Fig. 5 Hemoglobin level before and after treatment with fosfomycin

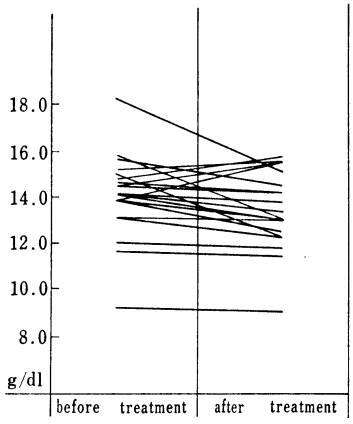


Fig. 6 Hematocrit before and after treatment with fosfomycin

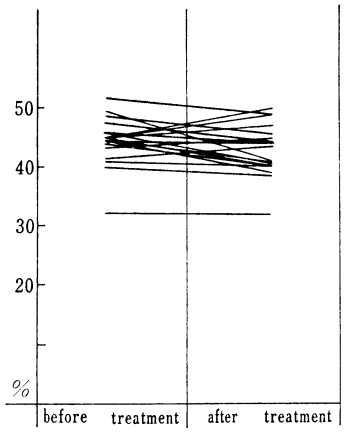


Fig. 7 Blood cell sedimentation rate before and after treatment with fosfomycin

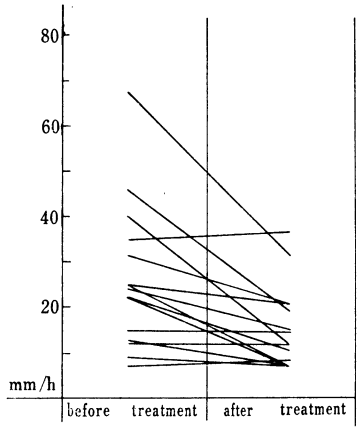


Fig. 8 Gravity of blood before and after treatment with fosfomycin

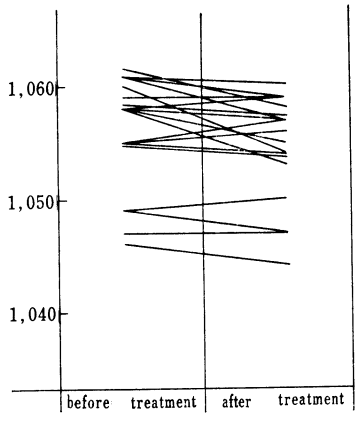


Fig. 9 Gravity of piasma before and after treatment with fosfomycin

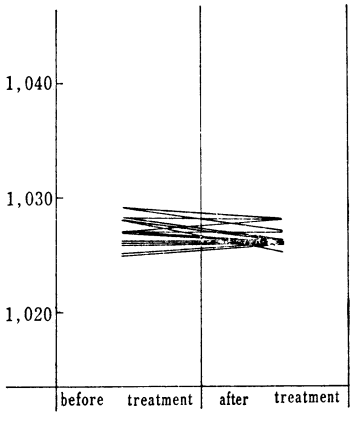


Fig. 10 Serum total protein before and after treatment with fosfomycin

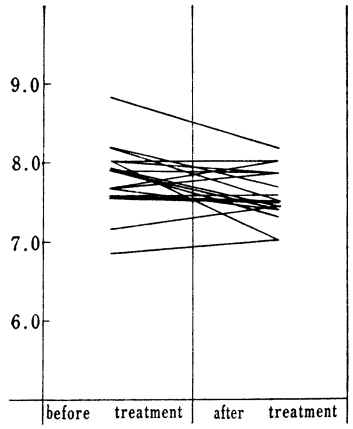


Fig. 11 A/G before and after treatment with fosfomycin

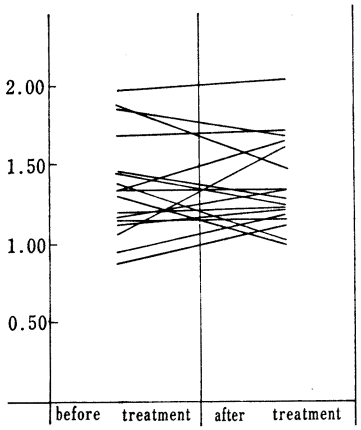


Fig. 12 Icterus index before and after treatment with fosfomycin

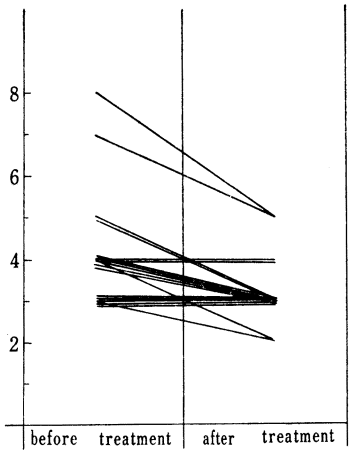


Fig. 13 Alkalinephosphatase before and after treatment with fosfomycin

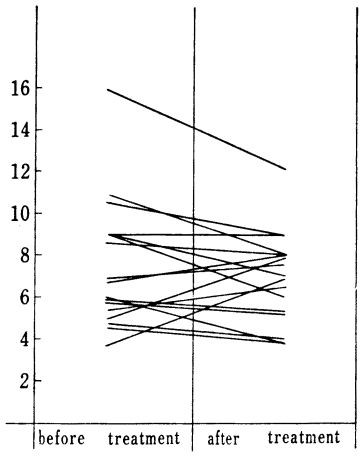


Fig. 14 GOT before and after treatmet with fosfomycin

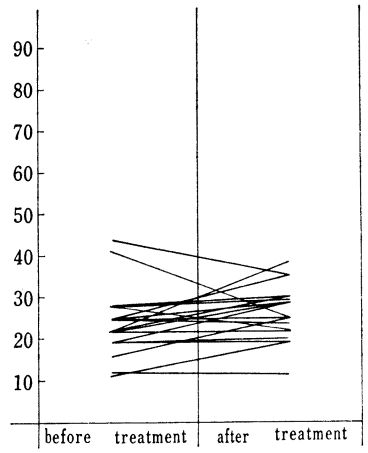
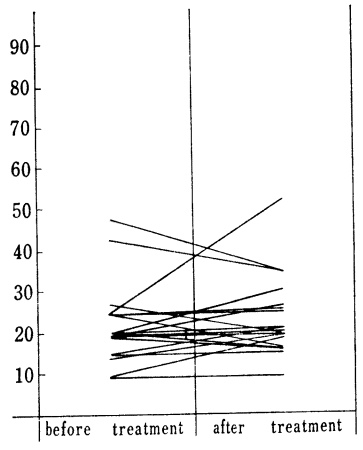


Fig. 15 GPT before and after treatment with fosfomycin



されているため，疾患の特性により投与5日後，7日後等の経過も考慮すべき場合もあると考え，最終判定は両者を参照して総合的に行なった。

われわれは前述のように主に顎骨を中心とした急性歯性炎症 26 例と頬骨複雑骨折の 1 例に本剤を使用したが，急性智歯周囲炎 12例 では，著効ないし有効が 66.6%，やや有効も含めると 83.4% のかなり高い有効率であり，急性顎骨骨髄炎 14 例においても，著効ないし有効が 71.4%，やや有効も含めると 85.8% でかなり高い有効率であった。これら智歯周囲炎と顎骨骨髄炎をあわせた歯性炎症全体では，著効5例 (19.2%)，有効 13 例 (50.0%)，やや有効4例 (15.4%)，無効4例 (15.4%) で，その有効率は 84.6% であり，かなり良い成績であった。そのほか頬骨複雑骨折で感染を伴った1例には有効であった。

以上，27 投与例全体では，著効5例 (18.5%)，有効 14 例 (51.9%)，やや有効4例 (14.8%)，無効4例 (14.8%) で，全体の有効率は 85.2% で，本剤は口腔外科領域における急性感染症に対してかなりの効果を有すると思われた。

Fosfomycin の口腔外科領域における臨床成績の報告が未だみられないため，これらの成績を比較検討することはできないが，現在頻用されている他の抗生物質の本領域における治療成績と比較してみると，ペニシリン系のアミノベンジルペニシリンで 86.7[12]～90.0%[13]，テトラサイクリン系のミノマイシンで 78.0[14]～90.0%[15]，マクロライド系のエリスロマイシン誘導体で 80.0[16]～86.0%[17]，リンコマイシンで 71.0[18]～86.0%[19]，ジョ

サマイシンで 85.0%[20] などの有効率が報告されており，また，先の歯科口腔外科における抗生物質の効果判定基準を作る際，各研究機関から寄せられた各種抗生物質治験例 556 例の成績の有効率が 77.8% であったことからも本領域における本剤の効果はかなり良好と思われる。

そして，副作用が軟便と食欲不振の各 1 例 (7.4%) であり，比較的副作用が少いといわれているマクロライド系でエリスロマイシン誘導体 10～12%[16]，スピラマイシン 4.5[21]～12.5%[22]，リンコマイシン 11.9%[19]，ジョサマイシン 11.3%[20] などの報告と比較しても，本剤は副作用の少い抗生物質との印象をうけた。

われわれが炎症患者に日頃行なっている臨床検査においても，血液所見および肝機能への影響はみられなかった。しかし，本治験における連用はいずれも短期間であり，長期連用については今後充分に検討されるべき問題である。

以上，簡単に新抗生物質 Fosfomycin の口腔外科領域における臨床効果について検討を行なったが，本剤は本領域の急性感染症に対してかなり効果が確実で，副作用も比較的少いとの印象を得たことから，本剤は今後本領域においてかなり効果を期待してもよい薬剤の 1 つと考える。

むすび

われわれは口腔外科領域における急性感染症に対して新抗生物質 Fosfomycin を使用し，その臨床効果について検討を行なった。

1) 急性智歯周囲炎 12例 には著効 2 例 (16.6%)，有効 6 例 (50.0%)，やや有効 2 例 (16.6%)，無効 2 例 (16.6%) で，その有効率は 83.4% であった。

2) 急性顎骨骨髄炎 14 例には著効 3 例 (21.4%)，有効 7 例 (50.0%)，やや有効 2 例 (14.2%)，無効 2 例 (14.2%) で，その有効率は 85.8% であった。

3) 頬骨複雑骨折の 1 例には有効であった。

4) 以上，全投与例についての有効率は 85.2% であった。

5) 副作用は全投与 27 例中，軟便および食欲不振各 1 例 (7.4%) を認めた。

6) 血液検査および肝機能検査において本剤投与によると思われる異常な変動はみられなかった。

7) 以上の成績から Fosfomycin は口腔外科領域における急性感染症に対してかなり効果を期待してもよい薬剤の 1 つと考える。

文献

1) HENDLIN, D.; B. M. FROST, E. THIELE, H. KROPP, M. E. VALIANT, B. PELAK, B. WEISSBERGER, C. CORRIN & A. K. MILLER: Phosphonomycin. 111. Evaluation *in vitro*. Antimicr. Agents & Chemoth. 1969 : 297～302, 1969

2) MILLER, A. K., B. M. FROST, E. VALIANT, H. KROPP & D. HENDLIN: Phosphonomycin. V. Evaluation in mice. Antimicr. Agents & Chemoth. 1969 : 310～315, 1969

3) HOLLOWAY, W. J., J. KLARK & R. ROCCO: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. Antimicr. Agents & Chemoth. 1969: 327～331, 1969

4) KESTLE, D. G. & W. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. Antimicr. Agents & Chemoth. 1969 : 332～337, 1969

5) Fosfomycin, 明治製菓株式会社, 1973

6) 歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準に関する委員会報告, 1973

7) 常葉信雄, 那須英司, 竹川 桂：東京医科歯科大学口腔外科学教室における最近 4 年 6 カ月間の歯性化膿性炎症の臨床統計的観察。口科誌 7 : 308～315, 1958

8) 荻野益男：歯性化膿性疾患の細菌学的考察。口科誌 11 : 45～71, 1962

9) 宮 悌伍：顎口腔領域における歯性化膿の細菌学的研究。口科誌 9 : 214～231, 1960

10) 服部孝範：抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究。日口科誌 14 : 285～305, 1965

11) FERNANDEZ, J. E., V. RODRIGUEZ, T. S. GUTIERREZ & T. C. VEGA：ホスホマイシンによる骨髄炎の治療。Fosfomycin 外国臨床文献集, 明治製菓株式会社, 1973

12) 中山栄雄, 工藤啓吾, 小川邦明, 小笠原佑吉, 佐藤孝三：Aminobenzyl penicillin (Viccillin) の口腔外科における応用。歯界展望 29 : 589～601, 1967

13) 林 正之, 尾松道生, 佐藤斌宏, 保田一彦, 浅倉務, 岡田充弘, 中村宗矩, 落合武：歯科口腔外科領域における Viccillin の臨床ならびに基礎実験。口外誌 10 : 279～283, 1964

14) 伊藤秀夫, 小幡幸男, 曽田忠雄, 名倉英明, 中島民雄, 南雲正男：Minocycline の基礎的および臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 22 : 411～416, 1969

15) 道 健一, 橘樹俊英, 愛甲勝彦, 野田和生, 早野睦人, 茂木克俊, 清水正嗣, 上野 正：口腔外科領域における Minocycline の使用経験。Jap. J. Antibiotics 22 : 537～540, 1969

16) 草間久子, 萩野益男, 伊崎由己：歯科口腔外科感染に対する Iloson の試用成績について。歯界展望 21 : 579～585, 1962

17) 堀越達郎, 山本一郎, 中久木唯史, 内藤 博：Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate の口腔外科学的検討。口外誌 7 : 112～116, 1961

18) 富田喜内, 橋本和明, 福田 博, 八木政明, 石原伊和男, 西 正道, 羽田皖而, 安井 覚：Lincomycin (Lincocin) の歯科口腔外科領域における使用経験。歯界展望 29 : 1265～1270, 1967

19) 曽田忠雄, 新藤潤一, 大野喜久二, 藤林孝司, 小林健一：口腔外科領域における Lincomycin の

使用経験。歯界展望 28：940～944, 1966
20) 高井 宏, 日向重之, 扇内秀樹, 円山文博：口腔外科領域における Josamycin の使用経験。日口外誌 16：381～386, 1970
21) 森 健, 大内一雄, 山本郁也, 佐々木容人：口腔外科領域における Spiramycin の臨床経験。口外誌 9：79～85, 1963
22) 塩谷忠春, 宝田 博, 二階宏昌：口腔内感染症に対するスピラマイシンの使用経験。日口科誌 14：399～406, 1965

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

KAIZO SHIMURA, ATSUTAKA OHTO, KAZUTAKA KOMURA and EIICHI TANAKA
Department of Oral Surgery, Kanagawa Dental College

A new antibiotic fosfomycin has been applied to the acute infectious diseases in the field of oral surgery, and the results were obtained as follows:

1) Fosfomycin was administered orally for 3～7 days at a daily dose of 3.0g to 27 cases of acute oro-maxillo-facial infection.

2) In acute pericoronitis, the results revealed excellent in 2 cases, good in 6 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases.

3) In acute osteomyelitis mandibularis, the results revealed excellent in 3 cases, good in 7 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases.

4) In 1 case of fracture of os zygomaticum, it was good.

5) The overall effective rate was 85.2%.

6) Two patients complained of slight side effects, that was anorexia in 1 and soft stool in another.

7) No abnormality was observed in blood finding and hepatic function after fosfomycin administration.