

ホスホマイシン投与法の検討

栗田口 省吾・真柄 孝一*

Fosfomycin (以下 FOM と略記) は、アメリカメルク社とスペイン CEPA 社との共同開発による独特な化学構造を有する新しい物質で細菌の細胞壁合成の初期の段階を阻害するとされており、そのため殺菌作用は非常に強く、またその簡単な構造から抗原性もないと考えられている。FOM は経口剤としてカルシウム塩 (FOM-Ca) を、注射剤としてナトリウム塩 (FOM-Na) を用いている。今回我々はこの FOM を臨床に使用してみたので報告する。

最初に FOM-Ca 経口投与、FOM-Na 静注投与後の血清中濃度、尿中濃度を測定した。測定法はカップ法、検定菌は *Proteus vulgaris* (東北大学医学部細菌学教室保存株) を用いた。表1は FOM-Ca 500mg 1 cap を経口投与した時の血清中濃度で、2例共健康成人であつたが、いずれも4時間後にピークを示していた。表2はその時の尿中濃度で5時間後にピークがあり24時間後にも 180 mcg/ml, 41 mcg/ml となつていた。表3は FOM-Na 2g を蒸留水 20ml に溶き

表1 Serum levels after oral administration of FOM-Ca 500 mg

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum levels (mcg/ml)				
					30'	1°	2°	4°	6°
1	M. H.	F	27	55	0	0	3.6	4.5	1.7
2	K. M.	M	29	58	0	0	0.9	3.0	1.1

表2 Urinary concentration after oral administration of FOM-Ca 500 mg

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Urinary concentrations (mcg/ml)							
					1°	2°	3°	4°	5°	6°	8°	24°
1	M. H.	F	27	55	11.5	320	630	630	1000	480	180	180
2	K. M.	M	29	58	0	53	250	400	650	230	130	41

表3 Serum levels after intravenous injection of FOM-Na 2000 mg

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum levels (mcg/ml)				
					30'	1°	2°	4°	6°
3	M. H.	M	26	71	180	180	36	36	15
4	I. S.	F	40	54	470	470	380	380	35

表4 Urinary concentration after intravenous injection of FOM-Na 2000 mg

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Urinary concentrations (mcg/ml)							
					1°	2°	3°	4°	5°	6°	8°	24°
3	M. H.	M	26	71	3200	7000	4400	3000	2200	1500	1500	48
4	I. S.	F	40	54	12500	12500		9100		3200	1500	100

* 弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室

20%ブドウ糖 20ml と一緒に静注した後の血清中濃度で第3例は健康成人で30分, 1時間値は180 mcg/ml, その後は36 mcg/mlと下降しているが, 第4例は慢性扁桃炎および急性腎炎の患者で30分, 1時間, 2時間, 4時間値とも非常に高い値を示している. 表4はその時の尿中濃度で第4例が1時間, 2時間後に12500 mcg/ml と高い値を示している.

次に投与方法別に治療効果を検討したが, 治療効果は経口投与, 静注投与例は, 著効: 3日以内に治癒し

たもの, 有効: 7日以内に治癒したもの, やや有効: 7日以内に改善を認めたもの, 無効: まったく改善の認められなかつたものとし, 局所投与例は有効: 投与期間中局所所見の改善を認めたもの, 無効: 投与期間中局所所見がまったく変らなかつたものとした. 表5は FOM-Ca 500 mg 1日4回投与の症例で11例中, 著効5, 有効4, やや有効1, 無効1とかなり良好な成績を得た. 表6はドライシロップ投与例で, 1例がやや有効, 1例が無効であつた. 表7は静注投与例で

表5 Clinical results of FOM-Ca

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	FOM-Ca dosage			Side effect	Effect
					daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)		
1	C. K.	17	F	Acute exacerbation of chronic otitis media	2	7	14	none	good
2	I. O.	47	F	Acute exacerbation of chronic otitis media	2	5	10	none	fair
3	K. K.	23	M	Acute exacerbation of chronic otitis media	2	4	8	none	excellent
4	D. K.	21	M	Acute exacerbation of chronic otitis media	2	8	16	none	none
5	S. K.	26	F	Acute exacerbation of chronic sinusitis	2	4	8	none	good
6	N. T.	56	F	Acute exacerbation of chronic sinusitis	2	7	14	none	good
7	N. T.	56	F	Acute pharyngitis	2	7	14	none	excellent
8	K. I.	29	F	Acute tonsillitis lacunar	2	3	6	none	excellent
9	I. G.	34	M	Acute pharyngolaryngitis	2	4	8	none	good
10	R. S.	40	F	Acute tonsillitis	2	4	8	none	excellent
11	T. M.	25	M	Acute tonsillitis	2	5	10	none	excellent

表6 Clinical results of FOM-Ca

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	FOM-Ca dosage			Side effect	Effect
					daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)		
12	M. S.	11	M	Chronic otitis media (Postoperative infection)	1.5	10	15	none	fair
13	H. S.	73	F	Pharyngeal diphtheria	2	10	20	none	none

外来患者には FOM-Na 2g を蒸留水 20 ml に溶き 20%ブドウ糖 20ml と共に 1日 1回静注, 入院患者には FOM-Na 1g を蒸留水 10ml に溶き 20%ブドウ糖 と共に 1日 2回静注した。6例中著効 1例, 有効 2例, 無効 3例であった。表 8 は局所投与例で, いずれも術後感染の予防に使用したが, 4例すべて有効であった。

表 9 は検査できた分離菌と薬剤感受性である。経口投与, 静注投与における嘔吐・下痢の副作用はまったく認められず, 局所投与における異常反応もまったく無く, 少数例ではあるが投与前後に採血を行った 5症例で, 末梢血, GOT, GPT, 血清電解質, Urea-N に異常は認められなかった。

表7 Clinical results of FOM-Na

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	FOM-Na dosage			Side effect	Effect
					daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)		
14	K. T.	21	F	Retroauricular abscess	2	3	6	none	good
15	A. S.	20	M	Retroauricular abscess	2	3	6	none	good
16	Y. I.	55	M	Acute pharyngolaryngitis	2	2	4	none	excellent
17	S. S.	53	M	Reticulosarcoma of the nose	2	8	16	none	none
18	H. S.	73	F	Pharyngeal diphtheria	2	12	24	none	none
19	E. S.	33	F	Acute exacerbation of chronic otitis media	2	10	20	none	none

表8 Clinical results of FOM-Na

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	FOM-Na dosage			Side effect	Effect
					daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)		
20	S. K.	50	M	Maxillary cancer	0.25	88	22	none	good
21	I. Z.	65	M	Maxillary cancer	0.5	88	44	none	good
22	Z. S.	21	M	Compound fracture of the maxilla	0.5	18	9	none	good
23	M. S.	11	M	Chronic otitis media (postoperative infection)	0.25	66	15	none	good

表9 Microorganisms and drug sensitivity

Case	Micro-organisms isolated	Drug sensitivity														Effect		
		PC	AB-PC	MCI-PC	CP	TC	SM	KM	EM	NB	NA	CL	GM	SIX	LCM		CER	C'EX
1	Staph. aureus	-	-	++	+	+	-	-	-	++				-	++			good
2	Staph. aureus	+	+	++	++	++	-	-	-	++				-	++			fair
3	Proteus morganii		++		+	+	+	++		++		+	++	-	++			excellent
	Strept. viridans	++	++	+	-	+	-	-	+	++				-	++			
4	Aerobacter aerogenes		++		++	++	+	++		+	+	+	-		-			none
	Klebsiella		-		++	++	+	++		+	++	+	++		++			
7	Staph. aureus	+	+	++	+	++	+	++	+	++				++	++			excellent
10	Strept. viridans	++	++	+	+	+	+	-	++	++				++	++	+	+	excellent
11	Klebsiella		-		++	++	+	++		++	++	+	++		++			excellent
12	Pseudomonas aeruginosa		-		-	+	++	-		-	++	++	-		-			fair
13	Proteus morganii		-		++	++	+	++		++		++	++		-	-	+	none
15	Staph. aureus	++	++	++	++	++	+	++	++	++				++	++	++	++	good
19	Genus corynebacterium	++	++	+	-	+	-	-	+	++				-	++	++	++	none
	Pseudomonas aeruginosa		-		-	+	+			-	++	+	-		-	-	-	
20	Pseudomonas aeruginosa		-		+	+	-	-			++	+	-		-			good
	Strept. faecalis	++	++	+	+	+	-	-	-	+				-	+			
21	Staph. aureus	++	++	++	++	++	-	++	+	++				-	++			good
	Proteus morganii		-		+	+	-	++		++		+	++	-	-			
23	Pseudomonas aeruginosa		-		++	++	++	++		-	++	++	-		-	-	-	good

表10 Laboratory findings

Case	Diagnosis		RBC*	Hb**	WBC	Ht***	GOT	GPT	Na****	K****	Cl****	Urea N****
10	Tonsillitis acuta	before	385	12.5	7400	36.0	11	3	141	4.2	106	16
		after	425	12.8	4800	37.0	13	4	141	4.0	103	10
11	Tonsillitis acuta	before	480	14.0	14600	43.0	15	9	141	4.0	103	11
		after	475	13.6	6500	40.0	22	17	143	4.7	102	12
14	Retroauricular abscess	before	500	14.1	6400	40.0	11	5	142	3.8	100	12
		after	460	13.3	7200	40.0	16	11	142	4.2	104	14
15	Retroauricular abscess	before	500	15.0	9600	45.0	18	11	142	3.8	101	12
		after	520	15.3	9600	46.0	42	32	140	4.1	103	12
19	Acute exacerbation of chronic otitis media	before	465	10.6	6000	31.0	20	20	140	4.2	104	10
		after	500	11.1	6800	34.0	33	30	137	4.2	104	9

* ($\times 10^4$) ** (g/dl) *** (%) **** (mEq/L) ***** (mg/dl)

〔質問〕高須(名市大): 肝機能の変動は推計学的に有意なのかどうか御教示下さい。

〔応答〕真柄(弘前大): GOTは20から33, 18から42, GPTは11から32と上昇しており, その後は外来患者であるため追求できなかったので何とも言えない。

〔追加〕岩沢(札幌通信): 只今の発表の肝機能(GOT, GPT)の成績では正常域値内の変動であるように思われる。

〔追加〕馬場(名市大): ホスホマイシン開発の研究会でも肝機能への影響が一部で問題になったが, 詳しく調査したところではあまり問題なさそうであると結論であった。しかし今後もこの点に一応注意を払

って使用することが必要ではなからうか。

〔質問〕武田(大阪医大): 本研究会では会の性格上抗生剤単独の効果についてのみ論ぜられることが多いが, その効果については起炎菌の問題について host 側の条件が問題にされると同じく, 薬剤効果についても host 側の条件を側面的に変えるような例えば corticosteroid のようなものとの併用効果ということについても検討されるべきと考える。演者の場合, 細網肉腫症例について無効であった由であるが, その症例に steroid を併用されたかどうかうかがいたい。またその場合の効果はどうであったか。

〔応答〕真柄(弘前大): この症例にステロイドを投与したところ2日後に平熱になった。

EM坐薬(125 mg)の血中濃度ならびに口蓋扁桃組織内濃度

本 堂 潤 • 馬 場 駿 吉
和 田 健 二 • 波 多 野 努*

新しい抗生物質の開発にはまつたく眼を見張らせる勢いがあり, 次々に我々の前に登場して, 選択に迷う

現状にあると思われる。かかる状況においては, 副鼻腔炎あるいは扁桃炎に対する化学療法上, 上顎洞粘膜

* 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室