

考 按

FOM はアメリカ MERCK 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質で極めてユニークな化学構造をもち、細胞壁合成の初期の段階を阻害することによつて抗菌力を発揮するとされている。その抗菌力は上記の通りで、Gram 陽性菌のみならず Gram 陰性菌にも相当の感受性を示すことが知られている。従来の概念で考えると細胞壁合成阻害の抗生物質は主として Gram 陽性菌に高い感受性を示し、Gram 陰性菌には殆んど無効ということになつているだけに、本剤が Gram 陽性菌に対するよりむしろ Gram 陰性菌にすぐれた抗菌力を示すことは注目に値する。すなわちその作用機点は、FOM の構造上の特質によつて α -Glycerophosphate (α -GP) または Glucose-6-phosphate (G 6 P) の能動輸送系を介して菌体内に取り込まれた後、細菌のみがもつ細胞壁の Peptidoglycan 生合成系の最初のステップすなわち UDP-N-Acetylglucosamine に Phosphoenolpyruvate が結合する反応を不可逆的に阻害することによつて細菌を死滅させると説明されている。この点で Gram 陽性、陰性菌の両者に 3.12~6.25 mcg/ml あたりに感受性のピークをもつことの説明がつくとも考えられるが、なお不明な点が多くさらに検討を加える必要があると考える。

MIC 測定に際してはホスホマイシン MIC 測定小委員会から提起された菌接種ブイオン1000倍希釈法を採用し実施した。この方法によれば Gram 陰性菌の発育阻止の判定が容易で、得られた MIC 値についても従来の原液使用によるものと大差ないような印象を受けるが、Gram 陽性菌についていえば、従来の原液接種によつて得られた MIC 値より 1~2 管程度よくなると思われる。組織移行は点滴静注例に比較的良好な成績が得られた。Pseudomonas が色々な面で問題となつている事を考えると、ここに得られた値は注目に値すると考える。ただ本剤が今までに例をみないまったく新しい構造式をもつ薬剤であるという点、あるいは静脈注射の際胸内苦悶を訴えた例があるという不安な点が無視できないため今暫らく充分な検討が必要であろう。

〔質問〕岩沢（札幌通信）：FOM-Ca, FOM-Na の bioassay, 抗菌力測定時の純末の希釈液は何か、また溶解時の pH はいかがか。

〔応答〕和田（名市大）：薬剤の希釈液は MIC 測定に際しては滅菌蒸留水 (pH 5.5) を、また血清および扁桃、上顎洞粘膜移行濃度測定に際しては 0.05 M Tris buffer (pH 7.0) を使用した。

耳鼻咽喉科領域における静注用
Fosfomycin の臨床的検討

坂本 裕・松川 純一・本村 美雄*

緒 言

Fosfomycin (FOM) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社の研究陣により *Streptomyces fradiae* などから分離された新しい抗生物質で、極めてユニークな化学構造を有し、従来から知られている他の抗生物質とは関連を持たず、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されている。

われわれは今回上気道の高度の化膿性炎症を伴う耳

鼻科領域としては重症に属する感染症を主な対象として、この FOM (静注用) を使用する機会を得たのでここに報告する。

臨床成績

使用対象は川崎市立川崎病院において1974年8月から1975年1月までの6カ月間に入院治療を要する重症の耳鼻科感染症13例を対象とした(表1)。

投与方法は全例 FOM ナトリウム塩 2.0g を 5%キ

* 川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

表1 症例総括

症 例			疾 患 名	FOM使用量	効 果	副 作 用
1	41	男	急性扁桃炎	8日 30g	著 効	—
2	19	女	扁桃周囲膿瘍	8 32	著 効	—
3	35	男	急性扁桃炎	7 26	やや有効	—
4	25	女	耳介蜂窩織炎	9 32	著 効	—
5	19	女	急性扁桃炎	6 22	やや有効	発 疹
6	33	女	急性扁桃炎	4 14	著 効	—
7	28	男	急性喉頭蓋炎	9 34	有 効	—
8	26	女	急性扁桃炎	6 18	著 効	—
9	32	男	急性扁桃炎	6 20	著 効	—
10	21	男	扁桃周囲膿瘍	5 18	有 効	—
11	23	女	急性扁桃炎	5 18	著 効	—
12	31	男	急性扁桃炎	5 18	著 効	—
13	25	女	急性扁桃炎	5 18	著 効	—

シリットまたは5%ブドウ糖 500ml に溶解し、約2時間で点滴静注を行い、これを1日2回12時間間隔で行った。

治療効果の判定基準としては、

著効：4日以内に発赤、腫脹、疼痛などの主要症状が消失したもの、

有効：7日以内に主要症状がほぼ軽快したもの、

やや有効：7日の時点で治癒傾向を示すが、なお追加治療を要するもの、

無効：7日の時点でほとんど治癒傾向を示さないもの、

の4段階とした。

治療成績は表2に示す通りである。

細菌学的検索は全例に行ったが、起炎菌と思われる細菌を分離し得たのは4例のみである。このうち3例にFOMおよび主要抗生物質に対するMICを測定し得た(表3)。

副作用としては1例に発疹を認めた。発現率は13例中1例7.7%である。

この症例を含む全症例についてFOM投与前後において、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血清クレアチニン、BUN、GOT、GPT、アルカリ、フォスファターゼなどの一般臨床検査を施行したが、とくに病的な変化は認められなかった。白血球の減少が認められる症例は多かつたがこれは炎症性白血球増多が改善された結果と考えられる。また赤血球数の減少および

表2 疾患別成績

疾 患 名	症例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率	
						%	%
急性扁桃炎	9	7	0	2	0	77.8	77.8
扁桃周囲膿瘍	2	1	1	0	0	100.0	50.0
耳介蜂窩織炎	1	1	0	0	0	100.0	100.0
急性喉頭蓋炎	1	0	1	0	0	100.0	0
計	13	9	2	2	0	84.6	69.2

表3

症例	疾患名	分離菌	感受性 (MIC) $\mu\text{g/ml}$							臨床効果	
			FOM	CER	CEX	CET	ABPC	NA	KM		GM
3	急性扁桃炎	Strepto. hem. β	3.125	0.2 >	0.2 >	0.2 >	0.2 >	100 <	25	12.5	やや有効
4	耳介蜂窩織炎	Staph. aureus	3.125	0.2 >	1.56	0.2 >	0.2 >	25	0.78	0.78	著効
9	急性扁桃炎	Strepto. hem. β	3.125	0.2 >	0.2 >	0.2 >	0.2 >	100 <	25	12.5	著効

BUN 値の改善を見た症例も多つたが、これは点滴 (1000ml/day) により脱水症状が改善されたためと考えられ、FOM の薬理作用とは考えられない。

総括および考按

FOM の抗菌力については臨床分離耐性株を含む各種病原菌、とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に対し顕著な抗菌活性を示すとされている。しかし耳鼻科領域の感染症は主に上気道感染症であり、当然グラム陽性菌が主役を演ずることになる。われわれの成績について見ると、今回の症例中菌の検出し得た 4 例では *Streptococcus hemolyticus* β 型 3 例、*Staphylococcus aureus* 1 例という結果であり、これに対する FOM の MIC は、表 3 に示すごとくいずれも $3.125 \mu\text{g/ml}$ と比較的低濃度で発育を阻止し得ているが、CER, CEX, CET, ABPC には及ばなかつた。このように耳鼻科領域感染症の起炎菌は一般に FOM の抗菌スペクトルとは良く一致するとはいい難い状態であるが、臨床的には良い効果を示し、有効率 84.6%、著効率 69.2% であつた。基礎的に見て FOM は G 6 P 取り込みのルートから菌体内に入つて発育を阻害するとの報告もあり、単なる MIC 以外の要素もかなり関与しているためこのような現象が見られることが示唆されよう。

次に耳鼻科領域の感染症に対し本剤のごとき静注用抗菌剤を使用することの妥当性、必然性についてふれて見たい。我科領域感染症は一般的には minor infection に属するものであり、経口抗菌剤で十分な場合が大部分であるが、咽頭のごとき気道、食道の関門に高度の急性化膿性炎症をきたした場合にはどうしても入院、点滴治療が必要となつてくる。このような重症感染症の発生頻度を調べて見ると、当院耳鼻科に於いて 1974 年 10 月から 1975 年 9 月までの 1 年間に入院した患者総数 364 名のうち、一般手術目的 264 名 72.5% について急性感染症が 47 名 12.9% と云う数値を示している。この間の外来新患総数は 3484 名であるので

感染症入院 47 名に対する比率は 1.35% となる。この値は決して少ないものではなく、経口・筋注の抗生剤とならんで耳鼻科領域感染症に対する静注用抗生剤の意義は極めて高いといえよう。

結 論

1. 耳鼻咽喉科領域の重症感染症 13 例に対し新しい静注用抗菌剤 FOM を 1 日 4 g 分 2 として点滴を行った結果、著効 9 例、有効 2 例、有効率 84.6% を得た。
2. 副作用として 1 例に全身発疹を見たが、投与中止により消褪した。なお FOM 投与前後に一般臨床検査を施行したか病的変動を認めなかつた。
3. 病巣より検出し得た起炎菌は *Streptococcus hemolyticus* β 型 3 例、*Staphylococcus aureus* 1 例であり、これに対する FOM の MIC はいずれも $3.125 \mu\text{g/ml}$ を示したが、CER, CEX, CET, ABPC よりは劣る結果であつた。
4. 当院耳鼻科入院患者の 12.9%、外来患者の 1.35% が重症の急性感染症であることから、我科領域においても点滴静注用抗菌剤は極めて重要な役割を持つものであることを示した。

〔追加〕笠 (九大)：われわれも FOM (経口用) を用いて、いささかの治験を得たので追加する。対象疾患は慢性中耳炎、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性咽頭炎計 20 例で、投与量は大人 1 日 2 g、小児では 50 ~ 100 mg/kg とした。一般に急性疾患にはよい成績を得、慢性中耳炎急性増悪症では緑膿菌が検出された症例のみに有効であつた。副作用に下痢が 4 例みられた。

〔質問〕佐藤 (東医歯大)：追加の笠先生におうかがいしたいが、提示症例 20 例のうち、下痢が 4 例というのは、かなり高率の副作用と思われるがどうか。

〔応答〕笠 (九大)：下痢は軽くこのため薬剤の投与を中止することはなかつた。