

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF FOSFOMYCIN AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATED FROM PATIENTS WITH PURULENT OTITIS MEDIA

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Setsuko Tanaka, Shigemi Fukayama,
Yukiko Nishimura and Hisako Yoshihara
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Seiji Oda, Yoshihiro Matsumoto, Ryosuke Ikegami, Kumiko Sato, Tomo Kimura,
Hatsue Ishinabe and Michiko Fuse
Section of Bacteria, Tokyo Clinical Research Center

Summary. The antibacterial activity of fosfomycin (FOM) was investigated for 104 strains of *Staphylococcus aureus* and 64 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, both isolated from clinical sources of acute aggravation of chronic otitis media.

Comparison was made with cefmenoxime (CMX), fradiomycin (FRM) and chloramphenicol (CP).

The MICs of these drugs using an inoculum size of 10^8 CFU/ml were thus determined to evaluate their clinical bacteriological usefulness at the time of local administration.

1) Against *S. aureus*, FOM was about 2 dilution tubes inferior to CMX, FRM and CP in terms of the MIC₅₀, but it was superior to CMX and FRM in terms of the MIC₈₀, and to CP in terms of the MIC₉₀.

2) Against *P. aeruginosa*, FOM was superior to all the other drugs in terms of the MIC₅₀, MIC₈₀ and MIC₉₀.

3) The drug level in the secretion of the middle ear cavity was estimated to be 2,000mcg/ml about 30 to 80 min after administration of 3% FOM otic solution. It was surmised that this FOM level should be able to eradicate bacteria showing an FOM MIC of 800mcg/ml at an inoculum size of 10^8 CFU/ml.

4) FOM's inherent ototoxicity was surmised to be little because the action mechanism of FOM is inhibition of bacterial cell wall synthesis.

5) FOM is expected to be a useful drug as an otic solution since it shows potent, unique antibacterial activity against multi-resistant bacteria and its action mechanism causes hardly any ototoxicity.

FOMの化膿性中耳炎由来S.aureus, P.aeruginosaに 対する抗菌力

東京総合臨床検査センター研究部

出口 浩一・横田 のぞみ・田中 節子
深山 成美・西村 由紀子・吉原 久子

東京総合臨床検査センター細菌部

小田 清次・松本 好弘・池上 亮祐
佐藤 久美子・木村 とも・石鍋 初枝
布施 みち子

はじめに

Fosfomycin(FOM)は広域スペクトラムの抗菌力を示す他、他剤耐性Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosaにも、抗菌力を示す。¹⁾²⁾

演者らは、1982年～1983年に検討した耳鼻咽喉科領域感染症由来臨床分離株に対する臨床細菌学的検討において、FOM経口剤の有用性を確認しているが、³⁾このたび主に化膿性中耳炎に対する耳用FOMの有用性を臨床細菌学的に検討するために、化膿性中耳炎(主として慢性中耳炎の急性増悪)由来臨床分離株を用いて、局所投与を基準にした接種菌量と対照剤を選び検討した。対象菌種は多菌種であるが、対象症例(慢性中耳炎の急性増悪)³⁾⁴⁾において検出頻度の高いS. aureus, P. aeruginosa の成績について、報告する。

検討方法

1. 供試菌株

1984年10月～1985年8月に、当センター研究部、細菌部において分離・同定した主として慢性化膿性中耳炎の急性増悪患者由来の下

記菌株を用いた。

Staphylococcus aureus	106株
Pseudomonas aeruginosa	64株

2. 抗菌力(MIC)測定法

FOMと対照剤の抗菌力は、MICで測定した。

Fosfomycin Na (FOM, 明治製菓), Cefmenoxime(CMX, 武田), Fradiomycin (FRM, 持田), Chloramphenicol(CP, 三共)の標準原末を用いて、FOMはFOM研究会法,¹⁾ CMX, FRM, CPについては日本化学療法学会再準法(再改訂法)⁵⁾に準じて、 10^8 CFU/ml, 10^6 CFU/mlの接種菌量を用いた。

成績

MIC測定は 10^8 CFU/ml, 10^6 CFU/mlの両法(あるいはそれと同レベル)の接種菌量について検討したが、今回の検討の主な目的は局所投与におけるFOMの抗菌力に重点があるため、 10^8 CFU/mlの成績だけを報告する。

1. S. aureus に対するFOMと対照剤のMIC

Fig. 1 ~ 4 に *S. aureus* に対する FOM と対照剤の MIC 値を示した。

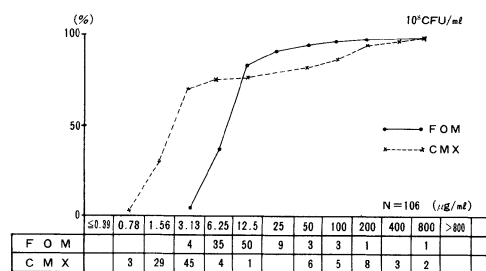


Fig. 1 化膿性中耳炎由来 *Staphylococcus aureus* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

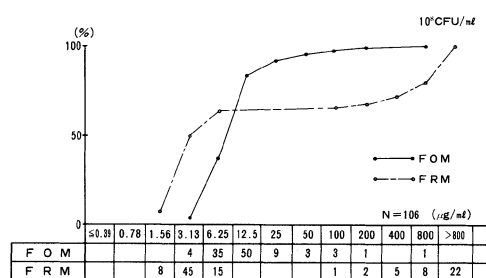


Fig. 2 化膿性中耳炎由来 *Staphylococcus aureus* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

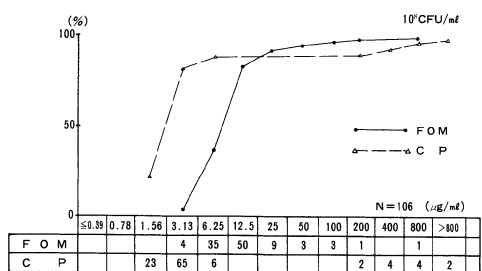


Fig. 3 化膿性中耳炎由来 *Staphylococcus aureus* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

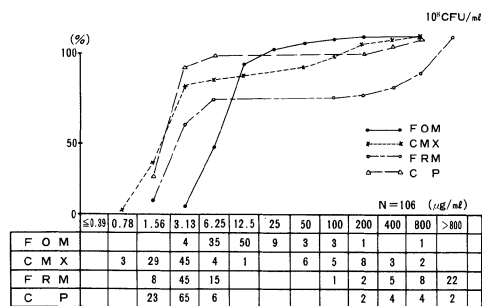


Fig. 4 化膿性中耳炎由来 *Staphylococcus aureus* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

Fig. 1 は CMX, Fig. 2 は FRM, Fig. 3 は CP との比較成績, そして Fig. 4 は 4 剤の成績をまとめたものである。尚, 各薬剤の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ を Table. 1 に示した。

S. aureus に対する各薬剤の MIC 値のピークは FOM が $12.5 \mu\text{g/ml}$ なのに対して, CMX, FRM, CP の MIC 値のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で, 多剤耐性菌を含まない MIC₅₀ レベルでの FOM の抗菌力は対照剤である CMX, FRM, CP に 2 管劣るが, 多剤耐性菌も含む MIC₈₀ では FOM は MIC₅₀ と同じ $12.5 \mu\text{g/ml}$ なのに対して CMX は $50 \mu\text{g/ml}$, FRM $>800 \mu\text{g/ml}$ で耐性菌の影響が現われていた。しかし, CP の MIC₈₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で MIC₅₀ と比較して変化がなかった。そして, MIC₉₀ では FOM が $25 \mu\text{g/ml}$ なのに対して CMX は $200 \mu\text{g/ml}$, FRM $>800 \mu\text{g/ml}$, CP は $200 \mu\text{g/ml}$ となり, FOM が最も小さい値を示していた。

2. *P. aeruginosa* に対する FOM と対照剤の MIC

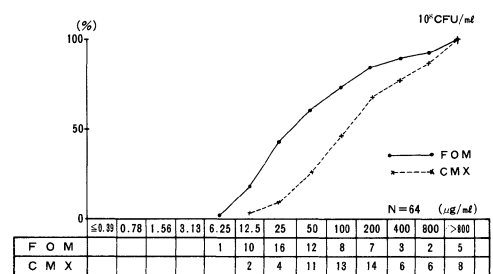


Fig. 5 化膿性中耳炎由来 *Pseudomonas aeruginosa* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

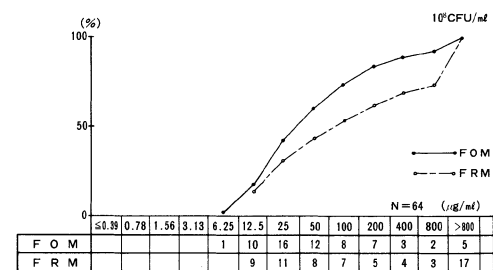


Fig. 6 化膿性中耳炎由来 *Pseudomonas aeruginosa* に対する FOM の MIC 10^8 CFU/ml

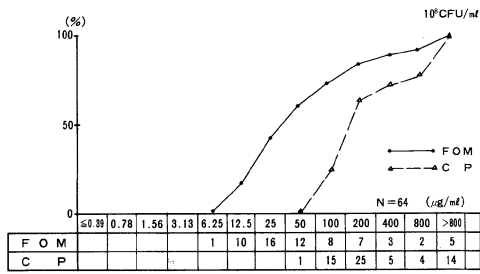


Fig. 7 化膿性中耳炎由来Pseudomonas aeruginosaに対するFOMのMIC 10⁸CFU/ml

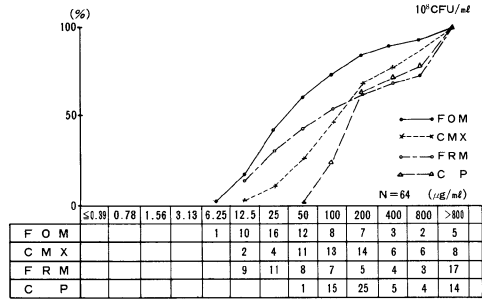


Fig. 8 化膿性中耳炎由来Pseudomonas aeruginosaに対するFOMのMIC 10⁸CFU/ml

organism	Cumulative percent of inhibited concentration of strains	D r u g			
		F O M	C M X	F R M	C P
Staphylococcus aureus (106strains)	M I C ₅₀	12.5 *	3.13	3.13	3.13
	M I C ₈₀	12.5	50	> 800	3.13
	M I C ₉₀	25	200	> 800	200

* µg/ml

Table. 1 S. aureusに対するFOM, CMX, FRM, CPのMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ 10⁸CFU/ml

organism	Cumulative percent of inhibited concentration of strains	D r u g			
		F O M	C M X	F R M	C P
Pseudomonas aeruginosa (64 strains)	M I C ₅₀	50 *	200	100	200
	M I C ₈₀	200	800	>800	>800
	M I C ₉₀	800	>800	>800	>800

* µg/ml

Table. 2 P. aeruginosaに対するFOM, CMX, FRM, CPのMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ 10⁸CFU/ml

Fig. 5~8にFOMと対照剤のMIC値を示し、Table. 2に各薬剤のMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀を示した。

P. aeruginosaに対する各薬剤のMIC値のピークは、FOMが25µg/mlなのに対してCMX200µg/ml, FRM25µg/ml, CP 200µg/mlであり、FOMの抗菌力はFRMと同等であるが、MIC₅₀の比較ではFOM50µg/ml, CMX200µg/ml, FRM100µg/ml, CP200µg/mlでFOMの値が最も小さく、M

IC₈₀では、FOM200µg/ml, CMX800µg/ml, FRM>800µg/ml, CP>800µg/mlであり、MIC₉₀では、FOM800µg/mlに対してCMX, FRM, CPのいずれもが>800µg/mlだった。

考 察

FOMのMIC測定は一般的には、10⁶CFU/mlを少し下まわる程度の接種菌量を用いることが基準とされていることから、演者らが¹⁾過去に報告してきたものはすべてそれにもと

づく成績である。これらの接種菌量で検討したFOMの抗菌力は、MIC値としては今回報告した値よりも²⁾³⁾2~3管小さい。しかしながら局所に抗菌剤を耳浴などで直接用いる場合には、 10^8 CFU/mlの接種菌量で得られるMIC値と、臨床効果の相関が高いことが十分考えられるので、今回の検討では 10^8 CFU/mlを用いたMIC値を重視した。

演者らは過去のFOMの抗菌力に関する報告において、FOMの抗菌力はふたつの側面、すなわち「FOMの抗菌力は、中等度の抗菌性²⁾」がひとつの側面であるが、もうひとつの側面として、「他剤もしくは多剤耐性菌に強い抗菌力を示す性質³⁾」をもつと指摘し、こうしたFOMのもつ「ユニークな性質を臨床に活用すべきだ」と述べた³⁾。今回報告したS. aureus, P. aeruginosaに対するFOMのMIC値は、 10^8 CFU/mlを接種した成績のため過去に私たちが報告したFOMのMIC値よりは2~3管劣るものであるが、FOMの抗菌力がユニークなものであることをあらためて証明した。すなわちS. aureusに対するFOMの抗菌力は、多剤耐性菌の影響が反映しないMIC₅₀では前述したように対照剤に2管程度劣るが、セフェム耐性菌を含む多剤耐性菌が反映するMIC₈₀のFOMは、CMX, FRMに優位な値となり、さらにMIC₉₀におけるFOMはCPに対しても優位となる。そして、P. aeruginosaに対するFOMの抗菌力は、MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀のいずれの比較でも対照の3剤に優っていた。

ところで、外用薬である耳用FOMは、3%すなわち150mg FOM/5ml溶解液=FOM 30,000 μ g/ml(力価)である。今回の研究会の演題No.9の藤巻が報告したように、300 μ g/mlのFOMを10分間鼓室内に注入した後に採取した中耳分泌物中のFOM活性濃度は、15分後42.19 μ g/ml(14.1%)、30分後21.1~24.22 μ g/ml(7.0~8.1%)、80分後20.32 μ g/ml(6.8

%)であったことから、3%耳用FOM使用後の鼓室内濃度は、使用後30~80分程度で2,000 μ g/mlの活性を保持していることが推察できる。従って、 10^8 CFU/ml接種時のFOMのMIC値 \leq 800 μ g/mlの細菌は十分に除菌可能であることが考えられる⁴⁾。今回報告した成績では、S. aureusに対するFOMのMIC値は104株のすべてが \leq 800 μ g/ml、P. aeruginosaに対するFOMのMIC値は、64株中59株(92.2%)が \leq 800 μ g/mlの成績であるが、化膿性中耳炎、とくに慢性中耳炎の急性増悪においては主要菌種といえるこれら2菌種は、3%耳用FOMで十分に除菌が可能である。

なお、FOMの作用機序は、細菌の細胞壁合成の初期段階のみを阻害し、最終段階を阻害する β -lactam抗生剤とは異なるが、細菌の細胞壁合成阻害の機序が特徴であることは選択毒性を意味することから、本質的に耳毒性が少ないことが考えられる。

以上のようにFOMはそのユニークな抗菌力、細菌に対する選択毒性としての作用機序であることから、耳用液としての有用性が期待できると考えた。

結 論

主として慢性中耳炎急性増悪由来のS. aureus 104株、P. aeruginosa 64株を用いてFOMの抗菌力を、CMX, FRM, CPを対照にして、 10^8 CFU/mlの接種菌量のMIC値を測定し、局所投与におけるFOMの臨床細菌学的な有用性を検討した。

- 1) S. aureusに対するFOMのMIC値は、MIC₅₀ではCMX, FRM, CPに2管程度劣るものの、MIC₈₀ではCMX, FRMに優り、MIC₉₀ではCPにも優っていた。
- 2) P. aeruginosaに対するFOMのMIC値は、MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀のいずれにおいても、CMX, FRM, CPに優っていた。
- 3) 3%耳用FOM使用後の中耳分泌物中の

濃度は、30～80分程度で、2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度であることが推察されることから、 10^8 C FU/ml接種時のFOMのMIC値 $\leq 800\mu\text{g}/\text{ml}$ の細菌は、十分に除菌可能であることが考えられた。

- 4) FOMの作用機序は、細菌の細胞壁合成阻害としての性質をもつことから、耳毒性が本質的に少ないことが考えられる。
- 5) FOMは多剤耐性菌に強いユニークな抗菌力、耳毒性が少ない作用機序としての特徴をもつことから、耳用液としての有用性が期待できる。

文 献

- 1) 五島嗟智子ら：Fosfomycinのin vitro, in vivo抗菌作用。Chemotherapy 23：1653～1661, 1975
- 2) 出口浩一：臨床分離菌株のアミノ配糖体剤を主とする抗生物質に対する感受性。複雑性・難治性感染症患者由来株を用いた成績。Jap. J. Antibiotics 35：1977～1986, 1982
- 3) 出口浩一：耳鼻咽喉科領域感染症由来臨床分離菌株のFosfomycinに対する感受性。Jap. J. Antibiotics 36：2844～2848, 1983
- 4) 出口浩一：化膿性中耳炎、びまん性外耳炎由来黄色ブドウ球菌、緑膿菌に対するCMXの感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌。3：22～29, 1985
- 5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定再改訂について。Chemotherapy 29：76～79, 1981

質 疑 応 答

質問 藤巻 豊 (順天堂大)

P.aeruginosa 検出症例での有効率は、著者らの施設では50%であった。基礎的検討の結果よりは、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度のMICの菌株は除菌されうはずであるのに除菌されなかった。これは、基礎的には、FOMではMICとMBCが大きく隔っているためか。

応答 出口浩一(東京総合臨床検査センター)

FOMの抗菌力は酸性側ではかなり減退するのでこうした場合には、使用日数をのばす必要もある。MICと臨床効果は大むね相関するが、除菌効果は患者側の因子も無視できない。

局所に投与すると耐性化が早いといわれているが、耐性菌の増加は社会的な使用総量の反映する要素が大きい。しかし、局所投与によって耐性化が加速することは十分に考えられるので、慎重な使用が望まれる。