副鼻腔炎に対するホスホマイシンの 経口投与による臨床効果ならびに 血中および組織内濃度の推移の検討

武田 一雄・吉田 政雄・栗山 博・中島 徹
宇野 功

Oral Use of Fosfomycin-Investigations on Clinical Effect on Sinusitis and on Changes in Serum and Tissue Levels

Kazuo Takeda, Masao Yoshida, Hiroshi Kuriyama
Toru Nakajima and Isao Uno
(Osaka Medical College)

Five patients with acute sinusitis, 2 with chronic sinusitis and 5 with acutely aggravated chronic sinusitis, for a total of 12 patients, were orally administered fosfomycin to investigate the efficacy and side effects. As a result, the efficacy rate was 83.3% according to the criteria for evaluation of the degree of improvement by the physician-in-charge. According to the standard criteria for evaluation, the efficacy rate was 91.7% for the objective and subjective evaluations, 83.3% for the improvement in X-ray findings, 72.2% for bacterial elimination and 72.2% for global evaluation. No side effects were observed in any of the patients. From these results, fosfomycin was considered to be a clinically safe and excellent drug. By administering the drug preoperatively, we also investigated the changes in the serum and tissue levels in 9 patients with chronic sinusitis during the course of radical surgery on the maxillary and ethmoidal sinuses.

I 緒 言

最近の感染病巣からの分離菌は、多種の抗生物質の局所および全身的投与の結果、高度耐性ブドウ球菌の増多や、緑膿菌、変形菌、セラチアなどが出現し、感染症の薬剤治療に際して困難を感じる場合が多い。このようなことから耐性ブドウ球菌や一連のグラム陰性桿菌に対しても強力な抗菌作用を有し、速やかに有効血中濃度に達し、局所炎症組織への移行濃度が高く、しかも副作用の少ない抗生剤の開発が望まれていた。

図1に示す新系統のホスホマイシン系抗生物質、ホスミシンは構造式が極めて簡単で、グラム陽性菌、陰性菌に殺菌的に作用し、特に、緑膿菌、変形菌、セラチア、多剤耐性のブドウ球菌および、嫌気性菌にも有効であるといわれている。また、分子量が小さいため、炎症組織への移行が良く、抗原性も認められず、基礎的臨床的に効果は極めて高いという¹⁾。

図 1 化学名: Calcium(—) — (1R,2S) — (1,2-epoxypropyl) phosphonate

ホスホマイシンは現在, 静注用製剤と経口製剤が広く使用されているが, 今回, 我々は, 副鼻腔炎に対する, 経口剤ホスミシンの有用性および血中, 副鼻腔粘膜への移行を調べる機会を得たので, ここに報告する。

II 臨床的検討

1) 対象疾患: ホスミシンの使用対象は, 表 1 に示すとおり, 昭和57年3月15日より昭和57年5月30日までの間に, 大阪医科大学耳鼻咽喉科外来を訪れた急性副鼻腔炎 5 例, 慢性副鼻腔炎 2 例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪 5 例の計12例 (男 2 例, 女10例) である。このうち 3 例は鼻

アレルギーの基礎疾患をもつが, 残り 9 例は基礎疾患, 合併症とも特に認められなかった。年齢は14才~66才におよぶが14才の男子 (症例No 2) は体重が42.5kg, 同才女子 (症例No 6) は40.5kgであり, 成人と同様の投与量とした。

2) 投与方法: ホスミシンは全例に 1 日 2 g

表 1

No.	患 者 名 (略名)	性 令	診 断 名	投 与 量			投与 日数	総投 与量	主治医判定 臨床効果	副 作 用
				1 回量	1 日回数	1 日量				
1		女 37	慢性副鼻腔炎 急性増悪	500mg	4	2 g	21	42 g	改善	なし
2		男 14	急性副鼻腔炎	"	"	"	14	28	改善	なし
3		女 35	慢性副鼻腔炎 急性増悪	"	"	"	14	28	改善	なし
4		女 44	急性副鼻腔炎	"	"	"	14	28	改善	なし
5		男 46	慢性副鼻腔炎 急性増悪	"	"	"	21	42	やや改善	なし
6		女 14	急性副鼻腔炎*	"	"	"	14	28	改善	なし
7		女 57	急性副鼻腔炎*	"	"	"	14	28	改善	なし
8		女 15	急性副鼻腔炎*	"	"	"	21	42	改善	なし
9		女 49	慢性副鼻腔炎	"	"	"	14	28	改善	なし
10		女 56	慢性副鼻腔炎	"	"	"	14	28	改善	なし
11		女 36	慢性副鼻腔炎 急性増悪	"	"	"	14	28	改善	なし
12		女 66	慢性副鼻腔炎 急性増悪	"	"	"	21	42	やや改善	なし

(* アレルギー性鼻炎合併)

(500mg×4回, 食後3回, 就寝前1回) 投与した。

なお, 本剤の治療効果を検討する関係上, 抗炎症剤等の他剤との併用は, 一切行なわなかった。投与期間は2週間8例, 3週間4例で, 総投与量は28gと42gである。

3) 臨床効果の判定基準: 表2の経過表によって, 各主治医の効果判定を作成し, さらに表3による統一効果(他病院との統一判定)と細菌学的効果から総合判定した。

○主治医の改善度判定基準: 本剤の主治医による効果判定基準は便宜的に, 投与前と投与終了後の重症度を比較して, 著明改善, 改善, やや改善, 不変または悪化, とし, その概略は以下に示す。

●著明改善: 1週間以内に菌消失および鼻漏, 鼻閉, 頭重感等の自覚症状, 鼻粘膜発赤, X線所見等の他覚所見が高度改善(3→0, 2→0, 1→0)したもの。

●改善: 2週間以内に菌消失および鼻漏, 鼻閉, 頭重感等の自覚症状, 鼻粘膜発赤, X線所

見等の他覚症状が改善(3→1, 3→2, 2→1)したもの。

●やや改善: 上記改善が2週間以上を要して改善(3→1, 3→2, 2→1)傾向のみられたもの。

●不変または悪化: 上記改善が殆どどの項目につき2週間でも見られないもの, または悪化したもの。

○統一効果判定基準: 表3のとおり, 著明改善, 改善, 軽度改善, 不変の4段階である。

4) 臨床効果

主治医の効果判定基準による治療効果は, 表1のとおりで, 12例中改善10例で83.3%の有効率であった。

統一効果判定基準に基づく判定では, 表4に示す如く, 自他覚所見判定は12例中, 改善2例, 軽快9例, 不変1例で軽快以上の有効率は91.7%(12例中11例), また, X線所見では, 著明改善1例, 改善7例, 軽快2例, 不変2例で, その改善率は83.3%(12例中10例)であった。写真-1は, 症例No.4のホスミン投与前

投与後

投与前

表 2 経過表
○太い枠内は必ず記載してください。

月 / 日		投与前	第1日目	第2日目	第3日目	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目	第8日目	第9日目	第10日目	第11日目	第12日目	第13日目	第14日目	第15日目	所見別改善度
併用薬剤																		
自覚症状	鼻漏 ⁽¹⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	後鼻漏 ⁽¹⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	鼻閉 ⁽¹⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	頭重・頭痛 ⁽¹⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	悪臭 ⁽¹⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
他覚所見	鼻粘膜発赤 ⁽²⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	鼻粘膜浮腫・腫脹 ⁽²⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	鼻汁量 ⁽³⁾	多・中・少・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	鼻汁性状 ⁽⁴⁾	膿・膿粘・粘・漿又は無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	後鼻漏 ⁽³⁾	多・中・少・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
X線所見	上顎洞 ⁽⁵⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
	篩骨 ⁽⁵⁾	高・中・軽・無	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0	3・2・1・0
鼻処置																		
副作用			有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無

- (1) 鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、悪臭感 高度：3、中等度：2、軽度：1、無：0
(2) 鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹 高度：3、中等度：2、軽度：1、無：0
(3) 鼻汁量、後鼻漏 多量：3、中等量：2、少量：1、無：0
(4) 鼻汁性状 膿性：3、膿粘性：2、粘性：1、漿液性又は無：0
(5) X線所見 高度：3、中等度：2、軽度：1、無：0

表3 統一効果判定基準

A. 自覚症状・他覚所見の観察項目

自覚症状：鼻閉，鼻漏，後鼻漏，頭重（頭痛）

他覚所見：鼻粘膜発赤，鼻粘膜腫脹（浮腫），鼻漏量

症状の程度：3，2，1，0

B. 自覚症状・他覚所見の判定基準

各項目毎に次の4段階に判定

消 失：3→0 2→0 1→0

改 善：3→1 3→2 2→1

不 変：3→3 2→2 1→1

悪 化：2→3 1→2 1→3

0→1 0→2 0→3

C. 自覚症状・他覚所見からみた判定基準

著明改善：有症状項目の%以上が消失し，他の項目がすべて改善を示したものの。

改 善：有症状項目の%以上が消失または改善し，かつ上記の“著明改善”の規定に合わぬもの。

但し，有症状項目が1項目の場合は，2段階以上改善したものとする。

軽度改善：有症状項目の%未満が消失または改善したもの。

不 変：すべての項目において消失，改善を認めなかったもの。

<付則> 有症状項目のうち1項目でも悪化している場合は不変とする。

D. 自・他覚判定

他覚 \ 自覚	著明改善	改 善	軽度改善	不 変
著明改善	著明改善	改 善	軽度改善	不 変
改 善	改 善	改 善	軽度改善	不 変
軽度改善	軽度改善	改 善	軽度改善	不 変
不 変	不 変	改 善	軽度改善	不 変

著明改善

改 善

軽度改善

不 変

E. X線所見の改善度

明らかに改善：3→0 2→0 1→0

改 善 3→1 3→2 2→1

不 変 3→3 2→2 1→1

悪 化 2→3 1→2 1→3

0→1 0→2 0→3

F. X線所見からみた効果判定

著明改善：有陰影洞の%以上が“明らかに改善”し，他の洞がすべて“改善”を示したものの。

改 善：有陰影洞の%以上が“明らかに改善”または“改善”し，上記の著明改善の規定に合わぬもの。

但し，有陰影洞が1つの場合は，2段階以上改善したものとする。

軽度改善：有陰影洞の%未満が“明らかに改善”または“改善”したもの。

不 変：すべての洞において“明らかに改善”，“改善”を認めなかったもの。

<付則> 有陰影洞のうち1つでも悪化している場合は不変とする。

(表 3 つづき)

G. 自・他覚・X線判定

自他覚 \ X線	著明改善	改 善	軽度改善	不 変
著明改善				
改 善				
軽度改善				
不 変

著明改善
 改 善
 軽度改善
 不 変

H. 総合効果

自他覚 \ X線	著明改善	改 善	軽度改善	不 変
細菌				
陰 性 化				
菌 交 化				
不 変

著 効
 有 効
 やや有効
 無 効

表 4

No.	患者名 (略名)	性 令	主治医による 改善度判定	統 一 効 果 判 定				副 作 用
				自他覚判定	X線所見	細菌効果	総合効果	
1		女 37	改 善	軽 改	改 善	陰	有 効	な し
2		男 14	改 善	軽 改	軽 改	陰	有 効	〃
3		女 35	改 善	軽 改	改 善	不 変	無 効	〃
4		女 44	改 善	軽 改	改 善	陰	有 効	〃
5		男 46	やや改善	軽 改	改 善	交 代	やや有効	〃
6		女 14	改 善	軽 改	不 変	陰	有 効	〃
7		女 57	改 善	軽 改	軽 改	陰	有 効	〃
8		女 15	改 善	軽 改	不 変	陰	有 効	〃
9		女 48	改 善	不 変	改 善	陰	有 効	〃
10		女 56	改 善	改 善	著 明 改	—	—	〃
11		女 36	改 善	軽 改	改 善	陰	有 効	〃
12		女 66	やや改善	改 善	改 善	不 変	やや有効	〃

後の副鼻腔X線 (Water's 法) である。写真で明らかなように上顎洞の混濁が改善している。

菌検出のできた11例 (14株) の細菌学的効果は、陰性化したもの8例、不変2例、菌交代を起こしたもの1例で、菌消失率は、72.7%であった (表4, 表6)。なお、病巣分離菌は、鼻汁を東京総合臨床検査センターに一括して持ち込み、同定後、FOM, PPA, DKB, AB-PC, CEXのMICを測定した (表5)。これを菌種別に検討すれば、表6の如くであるが、株数は少ないとはいえ、グラム陰性菌および嫌気性菌に対しては、いずれも100%の菌消失をみた。特に、症例No.9におけるβ-ラクタメース産生の *H.influenzae* に対し、AB-PC

のMICが12.5 μg/ml, FOMのMICが3.13 μg/ml であり、ホスミシン投与により菌陰性化をみたことは特筆できる。

統一効果判定基準による総合効果は、分離菌の検出しえなかった1例 (症例No.10) を除外した11例中、有効8例、やや有効2例、無効1例で、やや有効以上の有効率は、90.9% (11例中10例)。有効以上は72.7% (11例中8例) の有効率であった (表4)。

5) 副作用: ホスミシン投与による肝、腎機能、血液、消化器系、聴器障害等臨床的に副作用と考えられる症状発現は全例に認められなかった。投与前後に実施した臨床検査の経過の一部を図2に示す。

表 5

No.	患者名 (略名)	分 離 菌 菌 種 (投与前)	薬剤感受性 MIC 10 ⁶ μg/ml					菌の消長
			FOM	PPA	DKB	ABPC	CEX	
1		Str. pneumoiae(++)	3.13	>100	>100	<0.1	1.56	陰 性
2		Citrobacter diversus(++)	6.25	3.13	1.56	100	12.5	陰 性
		Peptococcus prevotii(++)	1.56	100	>100	0.1	3.13	陰 性
3		Corynebacterium sp.(+)	>100	>100	0.1	0.2	1.56	不 変
4		Peptostrept. intermedius(++)	12.5	>100	100	0.39	3.13	陰 性
5		S. epidermidis(+)	1.56	25	<0.1	<0.1	1.56	菌交代
6		S. epidermidis(+)	1.56	25	<0.1	0.39	3.13	陰 性
7		S. aureus(++)	3.13	50	0.1	0.2	1.56	陰 性
8		Kleb. pneumoniae(++)	12.5	3.13	1.56	100	6.25	陰 性
		Peptococcus asaccharolyticus(++)	3.13	100	25	0.2	3.13	陰 性
9		H. influenzae(+)	3.13	12.5	1.56	12.5	25	陰 性
		S. epidermidis(+)	25	50	3.13	12.5	3.13	陰 性
10		菌検出せず	—	—	—	—	—	不 明
11		S. aureus(+)	3.13	50	0.1	6.25	3.13	陰 性
12		S. aureus(++)	3.13	25	0.1	3.13	3.13	不 変

表6 細菌学的効果

I 菌群別効果

菌 群	消 失	交 代	不 変	不 明	計	消失率(%)
G (-)	0	0	0	0	0	
G (+)	4	1	2	0	7	57.1
G (-), (+)	1	0	0	0	1	100.0
嫌 気 性 菌	3	0	0	0	3	100.0
そ の 他	0	0	0	0	0	
計	8	1	2	0	11	72.7

(表 6 つづき)

Ⅱ 菌種別効果

(1) グラム陰性菌

菌 種	消 失	交 代	不 変	不 明	計	消失率(%)
<i>C. diversus</i>	1	0	0	0	1	100.0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1	100.0
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	1	100.0
計	3	0	0	0	3	100.0

(2) グラム陽性菌

菌 種	消 失	交 代	不 変	不 明	計	消失率(%)
<i>St. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1	100.0
<i>Corynebact. sp.</i>	0	0	1	0	1	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1	0	0	3	66.7
<i>S. aureus</i>	2	0	1	0	3	66.7
計	5	1	2	0	8	62.5

(3) 嫌気性菌

菌 種	消 失	交 代	不 変	不 明	計	消失率(%)
<i>Pept. prevotii</i>	1	0	0	0	1	100.0
<i>Peptost. intermedius</i>	1	0	0	0	1	100.0
<i>Pept. asaccharolyticus</i>	1	0	0	0	1	100.0
計	3	0	0	0	3	100.0

図 2 投与前後の臨床検査値

Ⅲ 血中濃度および組織内濃度の推移

慢性副鼻腔炎でかつ手術を必要とする症例に術前ホスミシンを1 g 投与し、血中濃度および副鼻腔粘膜への移行濃度を測定検討した(表7)。慢性副鼻腔炎9例(全例男子、うち症例No.1と症例No.5は同一)に術前1 gを経口投与して、術中、血液と副鼻腔粘膜を採血、採取した。血液はただちに遠心分離器により血清抽出し、また副鼻腔粘膜組織は血液を洗い落した後、ともに凍結し即日東京総合臨床検査センター宛送付した。検定菌を *Proteus* sp MB 838として、Bioassay cup plate methodにより測定した。その結果を表7に示す。

投与終了から検体採取までの時間が各症例まちまちで、なおかつ1症例1検体のため、血中濃度および副鼻腔粘膜内移行濃度のPeakが投与後何時間であり、どのような時間的消長をするのかを推測することは困難である。しかし、得られたデータを解析すると、投与後1時間30分後の2例平均血中濃度は4.41 μ g/ml、投与後1時間50分～2時間後の3例平均の血中濃度は9.01 μ g/ml、投与後2時間10分～2時間15分後の3例平均の血中濃度は4.30 μ g/mlで、投与後2時間45分の1例の血中濃度は2.55 μ g/mlであった。これらのデータから理論血清中

濃度を、one compartment methodにより解析処理し、推測したのが図3である。

$$B(t) = \frac{K_a \cdot X_0}{v_d \cdot (K_a - K_{el})} \left\{ e^{-K_{el}(t-\lambda)} - e^{-K_a(t-\lambda)} \right\}$$

K_a : 0.2399hr⁻¹

K_{el} : 0.6534hr⁻¹

V_d : 29.23 ℓ

λ : 0.00009

AUC : 52.35(μ g/ml)hr

Cl(B) : 19.1 $\ell \cdot \text{hr}^{-1}$

Tmax : 2.42h

Cmax : 7.02 μ g/ml

T_{1/2} : 1.06

図3 理論血清中濃度 (One-compartment method)

表 7

No.	患者略名	年 令	性	F O M 投 与 量	投与終了後 検体採取ま での時間	濃度 μ g/mlまたは g	
						血 清	粘 膜
1	[REDACTED]	55	男	1 g, 1 回	1.30	5.09	—
2			男	〃	1.30	3.72	—
3			男	〃	1.50	12.5	4.28
4			男	〃	1.50	10.16	3.92
5		44	男	〃	2.00	—	1.12
6			男	〃	2.00	4.38	2.11
7			男	〃	2.10	3.52	2.96
8		31	男	〃	2.15	4.30	3.52
9		32	男	〃	2.15	5.09	3.52
10		34	男	〃	2.45	2.55	4.10

IV 考 察

耳鼻咽喉科領域の感染症は、耐性ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌、セラチア、嫌気性菌等の病原菌の感染に加えて、骨、軟骨に囲まれた狭小な洞腔粘膜であり、汚染されやすい開放野であるなどの解剖学的条件あるいはアレルギー等の複雑なファクターの関与もあって難治感染症となり易い。耐性ブドウ球菌や、一連のグラム陰性菌、嫌気性菌等に広範囲に抗菌力を有し、有効血中濃度を持続するとともに組織への移行が良くかつ副作用が少ない抗生物質が耳鼻咽喉科感染症に対する理想的な薬剤といえる。

ホスミシンはグラム陽性菌、陰性菌に広範囲に抗菌力を示し、特に緑膿菌、変形菌、セラチア、他剤耐性ブドウ球菌および嫌気性菌等を比較的 low 濃度で発育を阻止する²⁾。また、分子量が小さく構造式が簡単で、組織への移行もよく¹⁾、ヒト血清蛋白との結合がほとんどなく、IgG、IgE 抗体を産生しない³⁾のでアレルギー反応を起こし得ない。本剤は安全な抗生物質であるが、たとえ分解されても単純なグリコールとなるため、人体には無害である。

急性・慢性副鼻腔炎12例にホスミシンを1回500mgを1日4回、14日～21日間経口投与し、統一効果判定基準による総合効果は、細菌の

検出できなかった1例を除く11例中、有効8例、やや有効2例、無効1例の結果を得た。12例中、ホスミシン投与前に菌検出できた(表5)11例14株のうち(症例No2, 8, 9は混合感染)MICが1.56 μ g/mlが3株、3.13 μ g/mlが6株、6.25 μ g/ml1株、12.5 μ g/ml2株、25 μ g/ml, >100 μ g/mlが各1株であった。症例No3の *Corynebacterium* sp. と症例No12の *S. aureus* がホスミシンの投与にもかかわらず不変だったのと、症例No5の *S. epidermidis* がホスミシン投与後、*Str. faecalis* に菌交代したのを除けば、残り全例の検出菌は陰性化した。

ホスミシン1g経口投与後の2時間前後の組織内濃度が最高4.28 μ g/mlであり、MICが6.25 μ g/ml～25 μ g/mlの病巣分離菌4株の陰性化とは矛盾しているようであるが、ホスミシンが菌体内に能動輸送系を介して高濃度に取り込まれることを考え合わせると納得できる。

ホスミシンの副作用に関しては、肝機能、腎機能、血液像、胃腸、聴器等に副作用と思われるものは全例に認められなかった。

以上の成績から、ホスミシンは基礎的、臨床的に副鼻腔炎を含む耳鼻咽喉科感染症に、高い治療効果が期待しうる抗生物質といえよう。

V 総 括

1) ホスミシンを急性副鼻腔炎5例、慢性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪5例、計12例に投与し、その有効性と副作用について観察した。

その結果、主治医の改善度判定基準では、有効率83.3%、統一効果判定基準における自他覚判定では有効率91.7%、X線所見改善率は83.3%、細菌消失率72.7%、総合効果判定の有効率72.7%で、副作用は全例に認められなかった。この結果ホスミシンは安全に使用できる優れた抗生物質と考える。

2) 慢性副鼻腔炎9例(上顎洞篩骨洞根術施行)に術前ホスミシンを投与し、術中の血中ならびに組織内濃度を測定し、その推移を検討した。

参 考 文 献

- 1) Rodriguez A. et al. : Diffusion of beta-lactam antibiotics and fosfomycin to interstitial tissue fluid in rabbits, *Drugs Exptl. Clin. Res.* 5 : 333~338, 1979.
- 2) 宮内慶之輔ほか : Fosfomycin に関する細菌学的研究 (号1報), *Jap. J. Antibiot.* 28 : 320~330, 1975.
- 3) 柴田右一ほか : Fosfomycin の抗原性に関する検討, *Jap. J. Antibiot* 34 : 16~20, 1981.

原稿到着 : 昭和57年12月22日 急載
別刷請求先 : 武田一雄
〒569 高槻市大学町 2-7
大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室