

## 肺炎に対する静注用 Fosfomycin の治療

辻 本 兵 博・山 口 防 人・間 嶋 正 男  
栗 林 雄 司・岩 井 謙 一

星ヶ丘厚生年金病院内科

Fosfomycin は、*Streptomyces fradiae*, *St. viridochromogenes* および *St. wedmorensis* などの放線菌が産生する新抗生物質<sup>1)</sup>で、新しいかわった化学構造<sup>2)</sup> (1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid)を持ち、細菌細胞壁合成の初期段階を阻害し<sup>3)</sup>、広範囲な抗菌力<sup>4,5)</sup>を有する。この構造式、作用機作、抗菌スペクトラムなどはすべて、他の既知の抗生物質のそれらとは大幅に異なるものであるこ

とは、基礎研究者ばかりでなく、臨床家としてきわめて魅惑的である。

本論文においては、呼吸器感染症のうち、自然の経過で治癒しがたいと考えられる、気管支肺炎を中心とした重症ないし中等症の症例に投与した治療経験の概要を報告する。

Table 1 Clinical evaluation of fosfomycin sodium salt treatment against respiratory infectious diseases related with their back ground factors

| Case    | Age | Sex | Diagnosis                       | Underlying conditions | Duration of affection | Duration of treatment | Effect | Side effect    | Previous chemotherapy |
|---------|-----|-----|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------------|-----------------------|
| 1 S. H  | 44  | f.  | Bronchopneumonia                | Bronchiectasis        | 4 Months              | 14 days               | +      | -              | +                     |
| 2 S. S  | 61  | m.  | Bronchopneumonia                | Chronic bronchitis    | 28 Days               | 9                     | ++     | GOT ↑<br>GPT ↑ | +                     |
| 3 G. I  | 73  | m.  | Bronchopneumonia                | Chronic bronchitis    | 11 d                  | 22                    | ++     | -              | +                     |
| 4 M. I  | 61  | m.  | Bronchopneumonia                | -                     | 10 d                  | 9                     | ++     | -              | -                     |
| 5 S. H  | 43  | m.  | Lung abscess                    | -                     | 5 d                   | 19                    | +++    | -              | +                     |
| 6 M.M   | 32  | m.  | Bronchopneumonia                | Bronchiectasis        | 30 d                  | 10                    | -      | GOT ↑<br>GPT ↑ | -                     |
| 7 K. N  | 71  | m.  | Infected bronchogenic cyst      | Chronic bronchitis    | 17 d                  | 16                    | -      | -              | +                     |
| 8 T. K  | 34  | m.  | Bronchopneumonia                | -                     | 15 d                  | 16                    | ++     | GOT ↑<br>GPT ↑ | -                     |
| 9 S. H  | 44  | f.  | Bronchopneumonia                | Bronchiectasis        | 7 m                   | 22                    | +      | -              | +                     |
| 10 S. C | 58  | f.  | Bronchopneumonia                | -                     | 1 m                   | 14                    | +++    | -              | +                     |
| 11 M.M  | 60  | f.  | Bronchopneumonia                | Defatigation          | 3 d                   | 13                    | +      | -              | -                     |
| 12 S. M | 63  | m.  | Panbronchiolitis with pneumonia | Chronic bronchitis    | 21 d                  | 14                    | +++    | -              | -                     |
| 13 E. Y | 56  | f.  | Bronchopneumonia                | -                     | 7 d                   | 12                    | +++    | -              | -                     |
| 14 K. N | 56  | f.  | Bronchopneumonia                | Chronic bronchitis    | 1 m                   | 14                    | -      | -              | +                     |
| 15 S. S | 65  | m.  | Bronchopneumonia                | Chronic bronchitis    | 10 d                  | 11                    | ++     | -              | -                     |

Table 2 Sputum specimens cultivated and their drug sensitivities

| Case No. | Organisms detected         | ABPC | CBPC | CER | CEX | EM | TC | MINO | CP | SM | KM | GM | CL | NA | FT |
|----------|----------------------------|------|------|-----|-----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|
| 1        | <i>G. Klebsiella</i> 10%*  | +    | —    | ##  | ##  | +  | ## |      |    |    |    |    |    |    |    |
|          | <i>P. aeruginosa</i>       | +    | ##   | —   | —   | —  | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | —  | ## |
| 2        | <i>G. Klebsiella</i> 70%   | +    | —    | ##  | ##  | +  | +  |      |    |    |    |    |    |    |    |
|          | <i>H. influenzae</i>       | ##   |      | +   | +   | —  | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 3        | <i>G. Enterobacter</i> 40% | ##   |      | —   | —   |    | ## | ##   | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 4        | <i>G. Hemophilus</i> 40%   | ##   |      | —   | —   | ## | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 5        | <i>G. Enterobacter</i> 10% | ##   |      | ##  | —   | —  | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 6        | <i>G. Klebsiella</i> 30%   | —    |      | —   |     | +  | ## | ##   | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 7        | <i>G. Klebsiella</i> 10%   | —    | —    | ##  | ##  | ## | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 8        | Normal flora 40%           | ##   |      | ##  | ##  | ## | +  | +    | ## | ## | ## | ## |    |    |    |
| 9        | <i>P. aeruginosa</i> 10%   | —    | ##   | —   |     | —  | —  |      | —  |    |    | ## |    |    |    |
| 10       | Normal flora               | +    | —    | ##  | ##  | —  | ## |      | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## |
| 11       | Normal flora               | ##   |      | ##  | ##  | ## | ## |      | ## | ## | ## | ## |    |    |    |
| 12       | Normal flora               | ##   |      | ##  | ##  | ## | +  |      | ## | ## | +  |    |    |    |    |
| 13       | <i>Staph. aureus</i> 40%   | ##   |      | ##  | ##  | ## | ## |      | ## | ## | ## | ## |    |    |    |
| 14       | <i>P. aeruginosa</i> 30%   | —    |      | —   |     | ## | +  | +    | ## | ## | ## |    |    |    |    |
| 15       | <i>Streptococcus</i> 60%   | ##   |      | ##  |     | ## | +  | +    | ## | ## | ## |    |    |    |    |

\* In all cases, organisms detected in sputum specimens were mostly occupied by normal flora in respiratory tractus. Pathogenic or dominant ones were showed in this table, and their proportions were revealed percentages to the number of organisms detected.

### 研究方法

治療対象: 当院に入院した気管支肺炎12例, 肺膿瘍1例, 感染性気管支囊胞1例, 汎細気管支炎から肺炎に進展した1例, 計15例である。

投与方法: Fosfomycin (FOM-Na) 2gを輸液500mlに添加約2時間かけて点滴静注した。朝夕各1回, 計4gである。投与期間は臨床経過を観察しながら決めたが, 結果的には9~22日であった。他の抗菌的薬剤はいっさい併用していない。

効果判定基準: 10~15日の投与期間で, 胸部X線上陰影の80%以上消失を著効(##), 30%以上消失を有効(+)とした。悪化例はないが, X線像の吸収不十分のものを不変(—)とした。しかし陰影は不変ではあった

が臨床症状が正常化したものは, やや有効(+)とした。

副作用: 尿, 血液, 肝機能, 腎機能などの検査を治療前, 中にわたり実施し, 異常所見の検出につとめた。なお, 異常のあったばあい, 投与中止後1週間ごとに, その経過を追求した。

### 治療成績

効果: 症例構成とその治療成績の概要をTable 1に示した。すなわち, 著効4例, 有効5例, やや有効3例, 不変3例となっている。著効, 有効例は60%をしめ, 臨床所見と, X線像の改善とが平行して観察された。ただ発熱例は10例あったが全例翌日に下降し, 1日でほとんど解熱している。症例No.1, 9, 11の3例は, 発熱など臨床症状およびCRP, 血沈, 白血球などの検査所見が正常

化したにもかかわらず、有意のX線像の改善を認めなかった。これらをやや有効と判定した。不変例は、臨床所見の改善を一部に認め、陰影も消失したのではないかと考えられる部分もあったが、有意の吸収を認めなかったも

Table 3 Influence of fosfomycin-Na treatment on the liver function

| Case No. | Time of examination       | GOT | GPT | ALP |
|----------|---------------------------|-----|-----|-----|
| 2        | Before treatment          | 28  | 32  | 7.4 |
|          | During treatment (7 days) | 74  | 64  | 9.4 |
|          | After treatment (10 days) | 20  | 22  | 6.8 |
| 6        | Before                    | 22  | 21  | 8.5 |
|          | During (12 days)          | 43  | 60  | 8.2 |
|          | After (10 days after)     | 23  | 26  | 8.0 |
| 8        | Before                    | 25  | 26  | 9.2 |
|          | During (10 days)          | 50  | 86  | 7.1 |
|          | After (6 days after)      | 30  | 46  | 5.9 |
| 12       | Before                    | 58  | 60  | 9.7 |
|          | During (7 days)           | 30  | 40  | 7.7 |
|          | After (8 days after)      | 22  | 33  | 8.9 |

のである。

やや改善および不変例6例中5例までが、慢性気管支炎、あるいは気管支拡張症が基礎に合併しており、数カ月あるいは10数年も以前から断続的に治療を受けていた。逆に基礎疾患のある9例中、有効例は4例にすぎない。このように基礎に疾患の存在するばあいには有効度が低下する傾向が認められた。

検出菌：治療前1回その後連続2~4回にわたり、喀痰培養により、起炎菌の検出につとめた。しかし、*G. Klebsiella*のように詳細に同定されていない症例もあり、さらには上気道常在細菌が検出され、病原菌を判定しがたい症例が大半であった。したがって、これらから起炎菌を想定するにはあまりにも危険であるので、検出菌としてその一覧表と種々の既知薬剤に対する感受性(ディスク法)をTable 2に示した。検出菌と臨床効果との関係は言及しがたいが、症例No.1, 2, 6, 7, 9, 14は難治性の*G. Klebsiella*あるいは*P. aeruginosa*が混入している。この6例中5例までが前医により長短の相違はあるが、抗生物質が投与されており、その経過中に肺炎が発症しているのを、治療に抵抗する細菌が検出されたと考

Fig. 1-(1) Case No. 1, Clinical course and findings of examinations

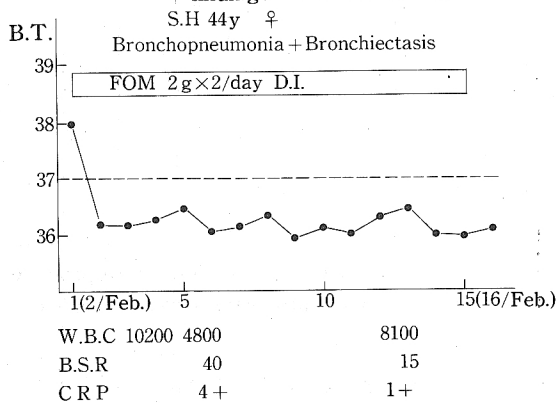


Fig. 1-(2) P-A X ray picture of the chest of case 1 before FOM treatment

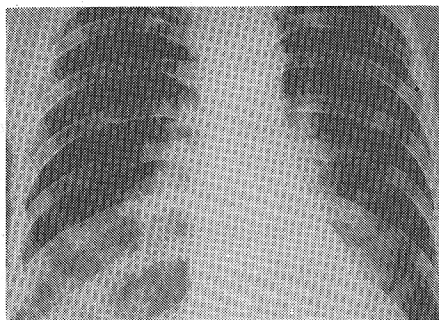


Fig. 2-(1) Case No. 5, Clinical course and findings of examinations

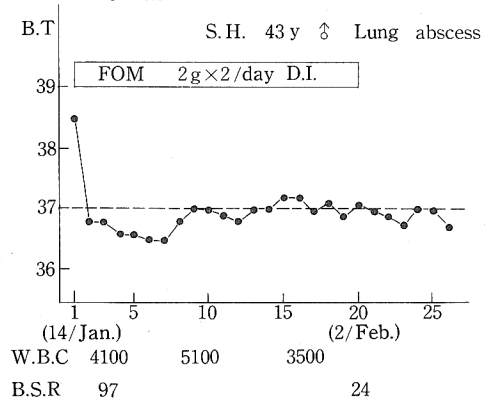
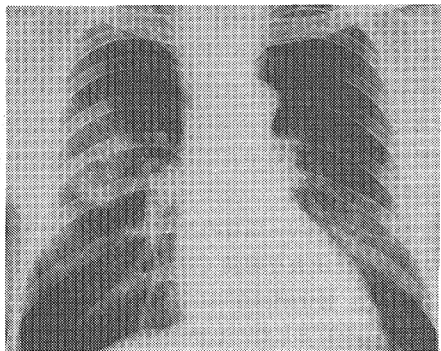


Fig. 2-(2) P-A X ray picture of case 5 before treatment



える。

副作用：尿、血液、腎機能などの検査にはまったく異常所見を認めなかった。点滴静注による投与では、投与に伴う患者の訴えはまったく認められなかった。ただ15例中3例に軽度のGOT、GPTの上昇を認めた（Table 3）。投与7~12日目にGOT、GPTがそれぞれ50~74 u, 60~80 uに上昇しているが、治療中止後約6~10日目には、ほぼ正常値範囲に改善している。症例12では、治療前にはGOT、GPTの軽度上昇を認めたが、治療開始9日目には逆に正常値に回復している。

本剤は1g中に333.6mgのNaを含むので1日4g

Fig. 2-(3) Tomographic view of the same case

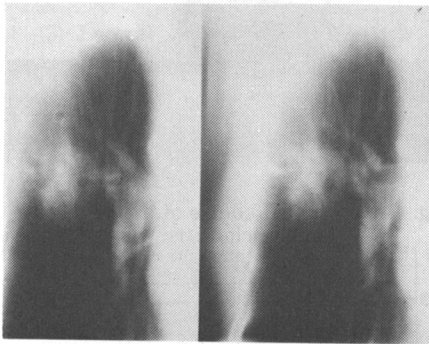


Fig. 2-(4) P-A X ray film of No. 5, 3 weeks after FOM treatment

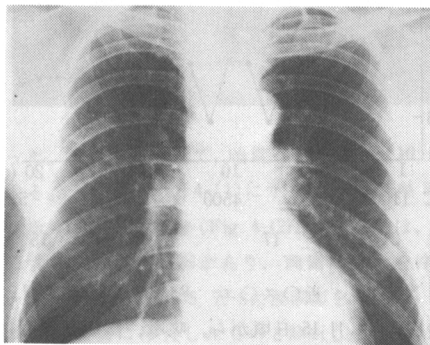
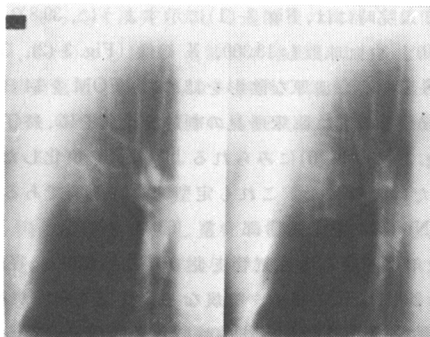


Fig. 2-(5) Tomogram of the same case, 3 weeks after



投与により、電解質の変化を招来するのではないかとの考えのもとに2例について投与前と点滴静注直後とにNa, K, Clの測定を実施したが有意の変動は認められなかった。

症例：最も定型的な経過をたどった症例2例と異例の経過を示した1例、さらに興味ある効果を示した1例、計4例について例示する。

症例 No. 1 ♀ 44歳 家婦。

昭和48年10月9日に40℃の発熱あり、近医で肺炎として治療を受けた。いったん軽快後、49年1月1日再び発熱ABPCを16日間投与されている。しかし、1月中旬から軽度発熱を繰り返し、咳嗽、喀痰も増加悪化の一途をたどり、2月2日入院した。入院時、白血球10,200、発熱38℃あり（Fig. 1(1)）、胸部X線像で右S2,3,7,8,9左S4,5,7,8を中心に淡い浸潤像を認め（Fig. 1(2)）、側面像で右B7,8,9左B4,5,7に拡張、狭窄、肥厚などの所見から、気管支拡張症が推定された。Fig. 1(1)に示すように、FOM治療により、翌日に解熱し、投与14日後には、検査所見はまったく完全に正常化した。喀痰は

Fig. 3-(1) No.10 case, Clinical course

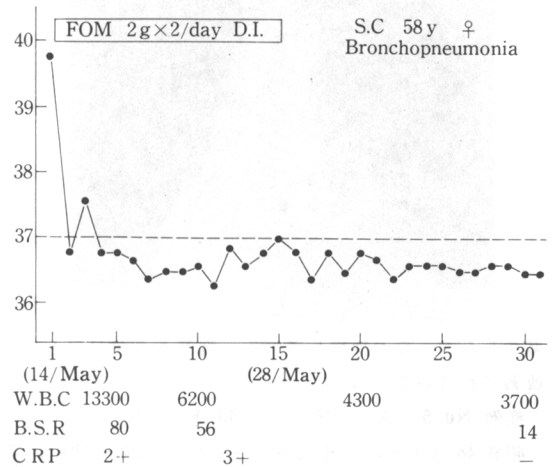


Fig. 3-(2) P-A view of No. 10, before treatment

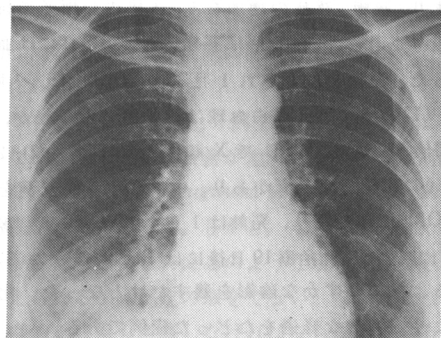


Fig. 3-(3) Lateral view of the same case

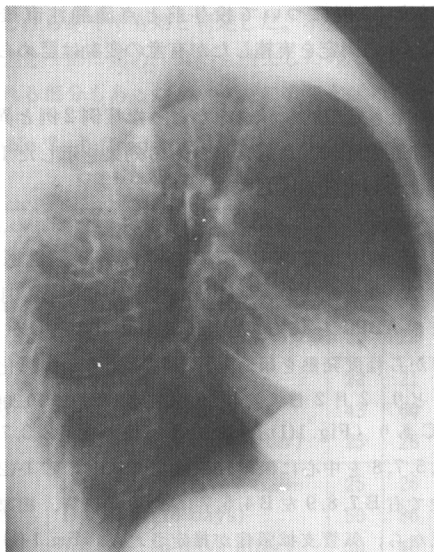


Fig. 3-(5) Lateral view of the same case

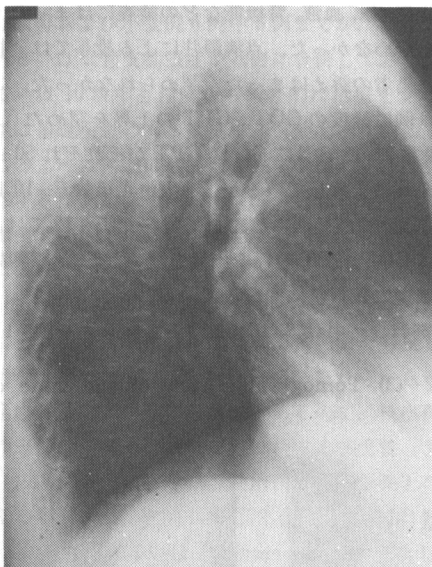
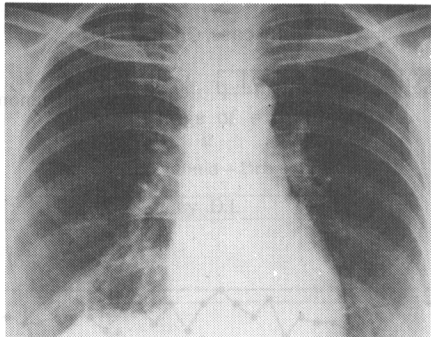


Fig. 3-(4) P-A view of No. 10, 2 weeks after FOM treatment

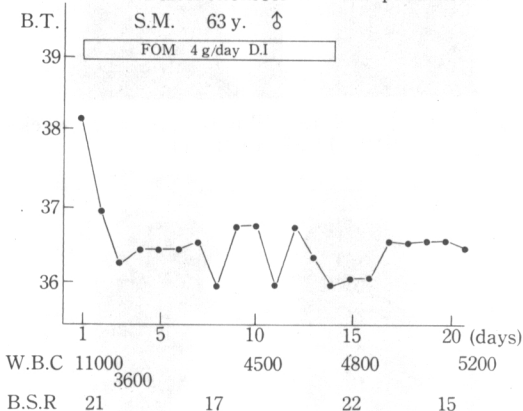


減少したが、なお持続している。胸部X線像はほとんど改善されていない。

症例 No. 5 ♂ 43歳 工員。

昭和48年下旬にかぜ気味だったという。数日間の治療で軽快、28日から鹿児島へ帰郷、49年1月4日帰阪したが、この間も治療を続けていたという。1月5日に鼻汁、鼻づまり、咳嗽、喀痰の増加をみ、工場の診療所で抗生物質が投与されたが、9日には悪寒、発熱、12日には血痰を伴った。某医に紹介され1月14日入院した。入院時、Fig. 2-(1)に示すように白血球は正常値であったが、血沈1時間値97、発熱38.6℃でX線像では(Fig. 2-(2), 2-(3))S3中心に広範囲の浸潤があり、中央に小さな空洞を認める。FOM投与により、発熱は1日で解熱、咳嗽、喀痰も日ごとに減少して、治療19日後にはFig. 2-(4), 2-(5)にみられるようにわずかな陰影を残すだけとなった。化学療法により定型的な経過をたどった症例である。

Fig. 4-(1) Clinical course of No.12 case Panbronchiolitis with pneumonia



症例 No. 10 ♀ 58歳 女工員。

昭和48年4月15日頃から、咳嗽、喀痰が頻回に出るようになったが、仕事を続けていた。5月8日はじめて近医受診、X線像に陰影があるとして当院へ紹介された。5月14日入院時には、Fig. 3-(1)に示すように、39.8℃の発熱があり、白血球数も13,300、X線像(Fig. 3-(2), 3-(3))では、S5中心に濃厚な陰影を認めた。FOMを14日間投与したが、その間に臨床所見の劇的な改善をみ、終了時には、Fig. 3-(4), 3-(5)にみられるように、癆痕化した陰影を残すだけとなった。これも定型的な著効例である。

症例 No. 12 ♂ 63歳 無職。

10数年以前から慢性気管支炎で苦しんでいた。昭和49年9月25日頃から咳嗽、喀痰など気管支炎症状が増強、某医で治療を受けたが、体動時に呼吸困難を伴うよう

Fig. 4-(2) P-A view of No. 12 case, before treatment



Fig. 4-(4) P-A view of No. 12, 2 weeks after FOM treatment



Fig. 4-(3) Lateral view of the same case



Fig. 4-(5) Lateral view of the same case



になった。肺炎が疑われて、当院へ紹介され、10月15日入院する。入院時、Fig. 4-(1)に示すように発熱38.2℃、白血球数11,000、X線像(Fig. 4-(2), 4-(3))では、両側にびまん性の微細な斑状影があり、両側に胸水を伴っている。左側面像では、S5, 7, 8に浸潤影を認めた。汎細気管支炎から肺炎に移行したものと診断した。FOMを投与したところ、翌日から、発熱は解熱し、食欲も亢進した。咳嗽も2日目から減少しはじめた。5日目からは呼吸器症状はまったく消失した。2週間後の胸部X線像もFig. 4-(4), 4-(5)のとおり、全肺野の陰影もほとんど吸収され両側肋膜癒着を残した。なお本例では、投与前上昇していたGOT, GPTは、治療中にも軽快しはじめ、正常値に復している。

#### 考 按

15例の中等症ないし重症の肺感染症に対し、FOM-Naを点滴静注により投与した。そして9例に、明瞭な効果を与えた。不変あるいはやや効果の現われにくかった6例中1例は、主人の長期の肺癌入院の看病中に発生した

気管支肺炎で、かなりの体力の低下をみていた。他の5例では、慢性気管支炎か、気管支拡張症が、基礎疾患として古くから存在していた。断続的に化学療法が実施されており、喀痰中に、投与前から、*Klebsiella*や*P. aeruginosa*が混在しており、本剤を使用したか、治療に抵抗したと考えられ当然の帰結といえる。これらを総合すると本剤は他の抗生物質の効果に優るとも劣らないものと考えられる。

やや有効例と判定した3例をみるとX線像は不変であったが、臨床所見の改善が他の有効例とほぼ同程度であった。FOMは*P. aeruginosa*細菌感染症にもある程度の効果が期待される<sup>49)</sup>。しかし、本報告例ではその程度が弱かった。そのためにこのような現象が観察されたとも考えられるが、推定の域をでない。なお、これら患者の基礎的な背景も考慮しなければならないであろう。ま

Table 4 Sensitivity test of fosfomycin. An observation on a strain (BIO) and its ABPC resistant variant (BIO-4R) grown slowly as compared with its original strain

| Strain | Number of cocci inoculated | Incubation time | 2 | 3.8 | 7.5 | 15 | 31 | 62 | 125 | μg/ml | 0.01% NaH <sub>3</sub> |
|--------|----------------------------|-----------------|---|-----|-----|----|----|----|-----|-------|------------------------|
| BIO*   | 10 <sup>6</sup>            | 48              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | ⊕  | ⊕  | +  | —   |       | ⊕                      |
|        |                            | 96              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | ⊕  | ⊕  | +  | —   |       |                        |
|        | 10 <sup>5</sup>            | 48              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | ⊕  | ±  | —  | —   |       |                        |
|        |                            | 96              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | ⊕  | +  | —  | —   |       |                        |
| BIO-4R | 10 <sup>5</sup>            | 48              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | +  | —  | —  | —   |       | ⊕                      |
|        |                            | 96              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | ⊕  | +  | —  | —   |       |                        |
|        | 10 <sup>4</sup>            | 48              | ⊕ | ⊕   | +   | —  | —  | —  | —   |       |                        |
|        |                            | 96              | ⊕ | ⊕   | ⊕   | 6  | —  | —  | —   |       |                        |

\* Original strain, *Streptococcus faecalis* BIO grown in lactose bouillon, was inoculated into lactose agar medium.

た他にどのような因子が関与しているかについては、現在のところ不明である。FOM-Na塩のNaによる影響を考えて検索したが、他の症例についてはあったが、血中電解質に変動はみられなかった。

副作用については、自覚症状、検査所見にもいちじるしいものは観察されなかった。肝機能のGOT, GPTの軽度上昇を3例に認めた。しかし、投与をその後も数日間持続してもそれ以上悪化せず、治療終了後6~10日後には正常化していた。軽度上昇例に14日間FOM-Naを投与したが、投与中からGOT, GPTの改善をみていることから、これら肝障害は一過性あるいは軽度のものと考えられる。

ちなみに、他の研究のいっ tant として実施した *Streptococcus faecalis* (BIO) とその ABPC 耐性株 (BIO-4R) の抗菌力を Table 4 に示した。10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup>, 10<sup>6</sup> と接種菌量をかえて検討したのであるが、接種菌量によって、MIC が大幅に変動している。さらに、BIO-4R 株は、ABPC 耐性化と同時に発育速度がきわめて遅くなった菌株であるが、このように発育の遅い菌株では、その MIC は高く評価される可能性があり、他の菌株より長時間の培養後判定する必要がある。このように FOM では菌量、菌株によってはかなりの MIC の変動がみられるので、今後、耐性検査上その判定に注意が必要であろう。

従来認められなかった構造式、異なった作用機作を示す FOM について、臨床的観察を試みたが、ほぼ期待どおりの良好な結果をえた。投与量、投与方法などの使用方法の検討、臨床的に有効な抗菌スペクトラムなど問題点を多く残しているが、副作用のきわめて軽微な点から、今後の十分な検討も、比較的短時日に完成されることが

期待される。

### 総 括

呼吸器感染症 15 例に、FOM-Na を投与したところ、著効 4 例、有効 5 例、やや有効 3 例、不変 3 例の成績をえた。やや有効、不変の 6 例中 5 例は、基礎疾患として慢性気管支炎や気管支拡張症があり、さらに、*G. Klebsiella* や *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌が混在して検出された。このような不利な因子や背景のない症例ではきわめて有効な結果を得た。

3 例に軽度の GOT, GPT の上昇をみたが、いずれも一過性で、軽微なものであった。

本論文の概要は第 22 回西日本化学療法学会(於徳島、昭和 49 年 12 月 7 日)において発表した。

### 文 献

- HENDLIN, D.; E. O. STAPLEY, *et al.*: Phosphonomycin: A new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 166: 122~123, 1969
- CHRISTENSEN, B. G.; B. H. ARISON, *et al.*: Phosphonomycin: Structure and synthesis. *Science* 166: 123~125, 1969
- CLARK, H.; N. K. BROWN, *et al.*: Evaluation of phosphonomycin, a new cell wall-active antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969: 338~342, 1970
- MORENO LOPEZ, M.; D. DAMSO, *et al.*: Phosphonomycin: Quantitative sensitivity spectra of various hospital strains to this new antibiotic. *Microbiol. Esp.* 24: 79~85
- KESTLE, D. G. & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969: 332~337, 1970

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF A NEW ANTIBIOTIC,  
FOSFOMYCIN SODIUM SALT,  
ON RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES

TAKEHIRO TSUJIMOTO, SAKIMORI YAMAGUCHI, MASAO MAJIMA,  
YUJI KURIBAYASHI and KENICHI IWAI

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

A new antibiotic, fosfomycin sodium salt was given by drip infusion at a daily doses of  $2\text{ g} \times 2$  with 500 ml of 5% glucose solution for 9~22 days to 15 cases of moderate or severe respiratory infectious diseases; 12 cases of bronchopneumonia, each one case of lung abscess, infected bronchogenic cyst and panbronchiolitis with pneumonia.

The remarkable effect was obtained in 4 cases and fair effect in 5 ones. In 4 cases of 6, slightly effective 3 and unchanged 3 cases, *P. aeruginosa* and *G. Klebsiella* were mixed with normal respiratory flora in sputum specimens, resulting, perhaps, from previous antibiotic chemotherapy before fosfomycin treatment. Furthermore, 5 cases of them had been suffered from chronic bronchitis and bronchiectasis from 6 months to 16 years. It is, therefore, thought that significant effect was not obtained. In 3 cases, GOT and GPT in serum level was slightly elevated, and as the side effect was transient, the value returned to normal level in 7~10 days after treatment.