

小児感染症に対する静注用 Fosfomycin の使用成績

小 菅 大 介・岡 田 敏 夫

新潟大学医学部小児科学教室

I. は じ め に

Fosfomycin (FOM) は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌が産生する新しい抗生物質である。われわれは経口剤として、Fosfomycin のカルシウム塩である FOM-Ca を使用し、その治療成績についてすでに発表したが¹⁾、今回は静注剤としてナトリウム塩である FOM-Na を使用し、若干の臨床成績を得たので報告する。

II. 対 象 症 例

今回の臨床治験に用いた症例は、当院に入院した患児 10 例であり、性別は男 8 名、女 2 名である。疾患別の一覧表は Table 1 のように、急性気管支炎 1 例、大葉性肺炎 2 例、ブドウ球菌性肺炎 1 例（菌は検出されなかったが、胸部 X 線により気腫性肺嚢胞を認めた）、尿路感染症 2 例、肝膿瘍 1 例、化膿性髄膜炎 1 例、敗血症 1 例、白血病に併発した不明熱 1 例の計 10 例である。

III. 用法および用量

静注用 Fosfomycin は基準としては 1 日量体重 1 kg 当り 200 mg としたが今回の治験症例は体重 1 kg 当り 94 mg から 333 mg であった。1 日投与回数は 1 回から 4 回で、ほとんどの症例は 2 回投与であった。投与期間は 2 日から 9 日であり、有効であった症例に対しては経口用 Fosfomycin に変更して経過を観察した。しかし、2~3 日使用しても症状が悪化するか、不変のものは、他剤に変更した。投与方法は症例 7 の one shot 静注をのぞいて、すべて点滴静注であった。FOM-Na として 1 g を含有する静注用 Fosfomycin バイアルを使用し、蒸留水 10 ml に溶解し、5% ブドウ糖注射液に、あるいは 5% ブドウ糖注射液と生理的食塩水混合液中に、あるいはソリタ T 3 号溶液に加え、または、その側管から静注した。点滴の速度は 1 時間に約 40 ml ないし 60 ml であった。

IV. 効果の判定基準

効果の判定は下記の基準にしたがった。

著 効(卅); 使用後、すみやかに臨床症状および検査所見の改善を認めたもの。

有 効(卅); 使用後、明らかに、臨床症状、および検査所見の改善を認めたもの。

やや有効(+); 使用前後を比較して臨床症状および検査所見のやや改善を認めたもの。

無 効(-); 臨床症状および検査所見の改善を認めな

かったもの。

V. 成 績

今回、われわれが経験した小児の感染症に対する静注用 Fosfomycin の使用成績をまとめると Table 1 のようになる。呼吸器感染症の 4 例のうち、症例 4 のブドウ球菌による肺炎 1 例を除き 3 例は有効であった。症例 1 は再生不良性貧血に伴った急性気管支炎であり、静注用 Fosfomycin の使用前、CEZ が筋注されていたが症状、所見が悪化したため、静注用 Fosfomycin に変更後、改善された症例であり、使用前後の血液検査で異常を認めなかった。症例 2 および症例 3 はいずれも大葉性肺炎で咽頭培養では常在菌が検出されたが、起炎菌は不明である。2 例とも静注用 Fosfomycin だけの使用で、臨床症状および検査所見も改善され、有効であった。検査所見の改善は臨床症状の改善に比し、遅れる傾向がみられた。症例 4 はブドウ球菌性肺炎で、静注用 Fosfomycin を 1 日量 2 g を 2 回にわけ、点滴静注を 4.5 日続けたが臨床症状、検査所見および胸部 X 線では全く改善を認めなかった。この例は CER に変更後すみやかに軽快した。投与量は他の症例に比し、少なくないことから、静注用 Fosfomycin に感受性がなかったのではないと思われる。しかし、さらに投与量を増やしてみる方法もあり、今後の追試が必要であろう。尿路感染症の 2 例のうち、症例 5 は尿培養では *Klebsiella* 10³/ml 以下であったが、尿中白血球数が強拡大で 1 視野 50~60 個みられた。静注用 Fosfomycin 投与により、3 日目には白血球数は 1 視野 1 個に減少したが解熱しなかったため、GM に変更したところ、すみやかに平熱となり、臨床症状が改善したため、無効と判定した。使用期間を長くすることにより、臨床症状の改善がみられる可能性があると思われた症例である。症例 6 は *Klebsiella* による感染症であり、静注用 Fosfomycin により症状はすみやかに改善されたが、検査所見の改善は臨床症状の改善に比し、遅れた。静脈性腎盂撮影により、左水腎症が認められた。現在まで経口用 Fosfomycin を 2 カ月間使用しているが、再発はない。肝膿瘍であった症例 7 は静注用 Fosfomycin を 5 日間使用したが、全く改善せず、その後も SBPC, ABPC, PRM を使用したがなんらの改善をみないため、切開、排膿を施行した。切開後、徐々に解熱し、現在は普通生活をしているがこの症例は無効と判定した。この症例は用量、

Table 1 Results of FOM-Na administration

No.	Name	Age	Sex	Weight (kg)	Disease	Causative organism	Administration		
							Daily dose(g)	Dose time/day	Duration(day)
1	D.I.	1 yr. 1 mo.	M	11.2	Acute bronchitis	Unknown	3.0	2	3
2	K.H.	1 yr. 5 mos.	M	10.1	Lobar pneumonia	Unknown	1.4	2	2
3	K.K.	2 yrs. 3 mos.	M	12.5	Lobar pneumonia	Unknown	2.0 2.0	1 2	1 1
4	T.N.	2 yrs. 8 mos.	M	11.8	Staphylococcal pneumonia	Unknown	2.0	2	4.5
5	Y.T.	9 mos.	F	8.5	Urinary tract infection	Unknown	0.8 1.0	1 2	1 2
6	A.S.	8 mos.	F	8.0	Urinary tract infection	<i>Klebsiella</i>	1.6	2	2.5
7	K.S.	5 yrs. 11 mos.	M	17.4	Liver abscess	<i>Pseudomonas</i> etc. *	3.5	2	5
8	N.I.	1 mo.	M	4.7	Purulent meningitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5 1.5	2 2	7 13
9	T.F.	2 yrs.	M	12.0	Sepsis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.0 4.0	2 4	1 1
10	Y.O.	5 yrs. 10 mos.	M	21.0	Leukemia, unknown fever	Unknown	4.0	4	8

*Gram negative Bacillus, *Staphylo. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*

Table 2 Results of laboratory findings before and after the intravenous injections of FOM-Na

No.	Name	Age	Sex	Disease		Blood			Urine			Serum		
						RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (%)	WBC (/mm ³)	Protein	RBC	WBC	GOT (U)	GPT (U)	BUN (mg/dl)
1	D. I.	1 yr. 1 mo.	M	Acute bronchitis	b	428	72	7200				27	14	11
					a	427	73	7200				25	10	8
4	T.N.	2 yrs. 8 mos.	M	Staphylococcal pneumonia	b	496		30700	(-)	0-1	0-1			
					a	522		21200	(-)	0-1	1-2			
6	A.S.	8 mos.	F	Urinary tract infection	b							40	21	7
					a							50	20	
7	K.S.	5 yrs. 11 mos.	M	Liver abscess	b	364	53	11300	(+)	20-25	(-)	44	17	
					a	315	45	12100	(-)	7-8	(-)	63	34	
8	N. I.	1 mo.	M	Purulent meningitis	b	282	54	22600	(-)	0-1	1-2			
					a	368	67	8300	(-)	0-1	0-1			
9	T. F.	2 yrs.	M	Sepsis	b				(+)	0-1	80-90			
					a				(+)	1-2	50-60			
10	Y.O.	5 yrs. 10 mos.	M	Leukemia, unknown fever	b							40	41	4
					a							48	34	4

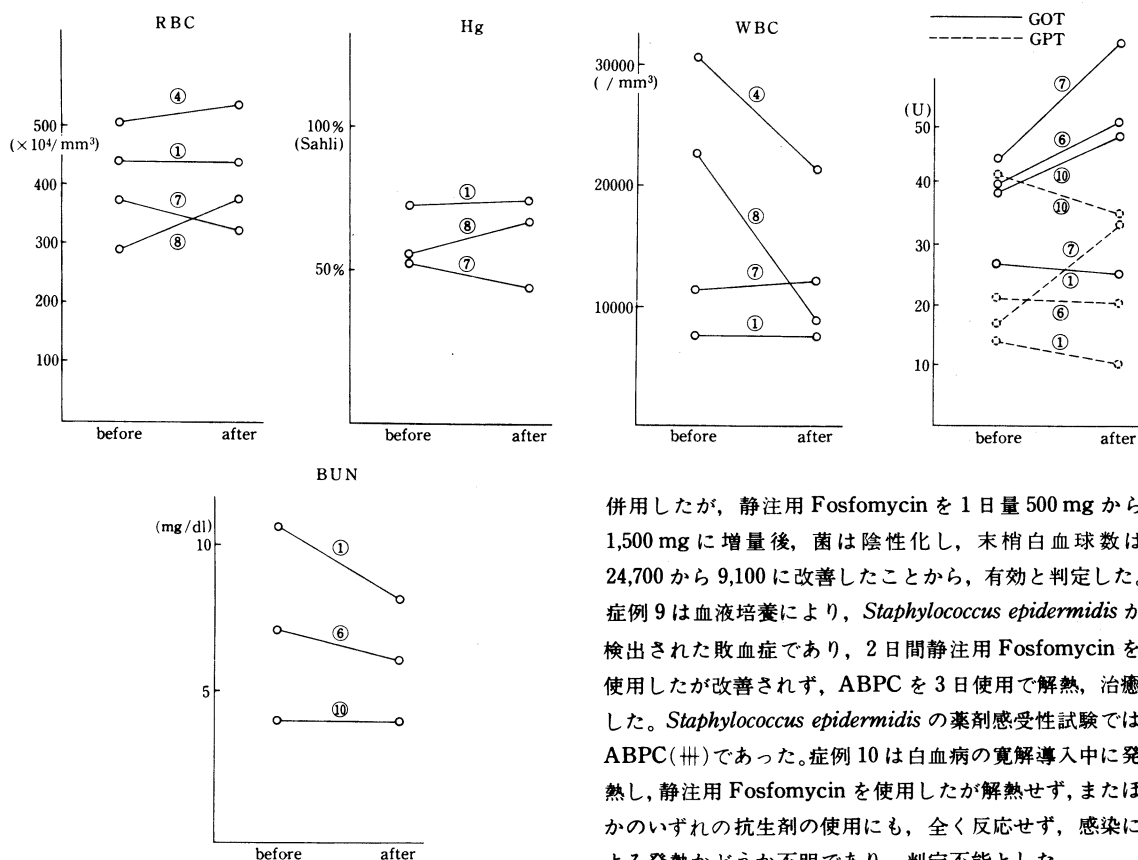
b: before a: after

Table 3 Results of FOM-Na administration

No.	Name	Age	Sex	Weight (kg)	Disease	Administration			Route of adm.	Side effect
						Daily dose(g)	Dose time/day	Duration (day)		
11	T. F.	5 yrs. 4 mos.	M	17.0	Acute bronchitis	3	2	2	Drip	(-)
12	M. N.	5 yrs. 1 mo.	M	18.0	Mumps meningitis	2	2	1	Drip	(-)
13	Y. I.	3 yrs. 4 mos.	F	15.5	Urinary tract infection	4	2	3	Drip	(-)
14	I. M.	4 yrs. 11 mos.	M	23.5	Unknown fever, leukemia	3.5	1	1	Drip	(+)?

Total duration (day)	Route of adm.	Drugs combinedly used	Side effects	Clinical course	Clinical effect
3	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (-) cough(+) $\rightarrow$ (-)	+
2	Drip	(-)	(-)	Abnormal chest X-P shadow (+) $\rightarrow$ (-)	+
2	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (-), cough(+) $\rightarrow$ (-)	+
4.5	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (+) Abnormal chest X-P shadow(+) $\rightarrow$ (+) WBC 30700 $\rightarrow$ 21200	-
3	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (+), Urine WBC 50 $\rightarrow$ 1	-
2.5	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (-) Urine bacterial counts 10 ⁵ /ml $\uparrow$ $\rightarrow$ 10 ³ /ml $\downarrow$	+
5	Drip(3 days) One shot(2days)	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (+) BSR 113/134 $\rightarrow$ 65/117 WBC 11300 $\rightarrow$ 12100	-
9	Drip	CER(i.t.) CER(i.v.) MCIPC(i.v.)	(-)	WBC 22600 $\rightarrow$ 8300 Culture (+) $\rightarrow$ (-)	+
2	Drip	(-)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (+) BSR 66/108 $\rightarrow$ 41/83	-
8	Drip	GM(i.v.)	(-)	Fever(+) $\rightarrow$ (-)	?

Fig. 1 Results of laboratory findings before and after the intravenous injections of fosfomycin



期間の問題のほか、内科的治療の限界ということも考えねばならない。症例8は化膿性髄膜炎で起炎菌は *Staphylococcus aureus* であり、CERの静注および髄注を

併用したが、静注用 Fosfomycin を1日量 500 mg から 1,500 mg に増量後、菌は陰性化し、末梢白血球数は 24,700 から 9,100 に改善したことから、有効と判定した。症例9は血液培養により、*Staphylococcus epidermidis* が検出された敗血症であり、2日間静注用 Fosfomycin を使用したが改善されず、ABPCを3日使用で解熱、治癒した。*Staphylococcus epidermidis* の薬剤感受性試験では ABPC(++)であった。症例10は白血病の寛解導入中に発熱し、静注用 Fosfomycin を使用したが解熱せず、またほかのいずれの抗生剤の使用にも、全く反応せず、感染による発熱かどうか不明であり、判定不能とした。

今回の静注用 Fosfomycin は経口用 Fosfomycin に比し、重症感染症に対して使用することが多かったにもかかわらず、有効であったものは、投与後、比較的にすみや

Fig. 2 Case 6 A.S. 8 mos. (Female) 8kg, Urinary tract infection

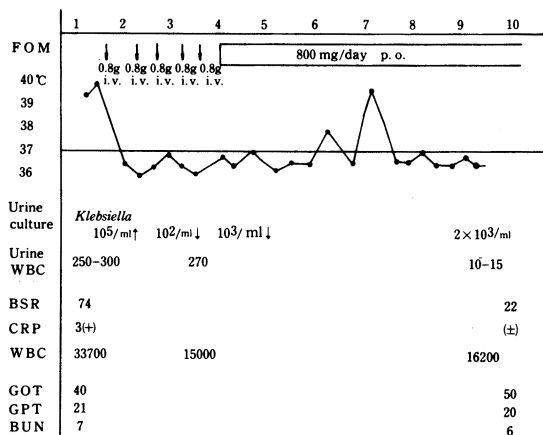
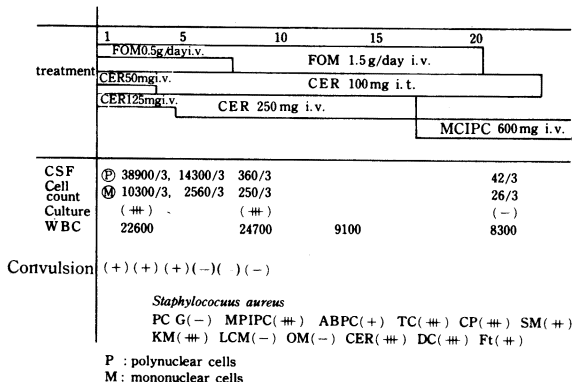


Fig. 4 Case 8 N.I. 1 mo. (Male) 4.7 kg, purulent meningitis



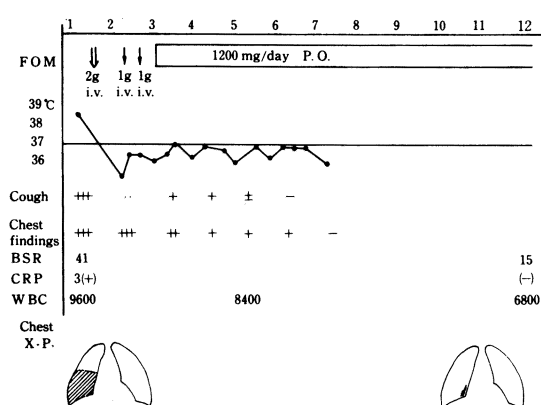
かに、症状が改善し、抗菌スペクトルも広いことから、感染症に対し、第1次選択剤として有用であると思われる。また副作用もほとんど認められないことから、重症な基礎疾患に合併した感染症に対しても広く用いられてよい薬剤のように思われた。

VI. 副作用

静注用 Fosfomycin は Table 1 の 10 例の他に Table 3 の 4 例に対しても使用したが、この 14 例中自他覚的になんらかの症状があったものは 1 例である。症例 14 は静注用 Fosfomycin 3.5 g (体重 1 kg あたり 149 mg) を点滴静注して、30 分後に悪寒、戦慄を訴え、一過性の意識障害がみられたため、1 回の使用で中止した。これは薬剤による副作用とみなしてよいかどうか明らかでない。

静注用 Fosfomycin 投与前後の臨床検査として末梢赤血球数、血色素量、白血球数および尿中蛋白、赤血球数、白血球数および血清 GOT、GPT、BUN を 7 例に施行した。その成績を Table 2 および Fig. 1 に示す。全症例ともとくに異常所見は認められなかった。

Fig. 3 Case 3 K.K. 2 yrs. 3 mos. (Male) 12.5 kg, Lobar pneumonia



VII. 症例呈示

静注用 Fosfomycin を投与した 3 例につき、簡単に経過を呈示する。

症例 6 8 カ月、女、尿路感染症 (Fig. 2)

入院 2 カ月前から、高熱が数回、出現し、いずれも抗生剤で解熱していたが、今回、6 日前から高熱が持続し、抗生剤を使用しても解熱せず入院した。入院時尿培養で、*Klebsiella* が 10^5 /ml 以上、尿には白血球が強拡大 1 視野に 250~300 個認められたので、静注用 Fosfomycin を 1 日量 1.6 g、1 日 2 回 2.5 日間点滴静注したところ、2 日目から平熱となり、尿中細菌数も 10^3 /ml 以下、尿には白血球が 270 個となり、4 日目から経口用 Fosfomycin を投与したが、その後の経過は順調であった。*Klebsiella* の薬剤感受性試験は ABPC(-), TC(-), CP(-), SM(-), KM(++), CER(+), Col(+), DC(++), Nd(++), Ft(+), CBPC(-), GM(++), であり、このように多剤耐性の菌に対しても有効であることは臨床的に難治性の尿路感染症に対しても、有用な薬剤の一つであると思われる。第 7 日目の一過性の発熱は、夏季熱であり、本疾患とは関係ない。静脈性腎盂造影法で左水腎症が、そして膀胱造影で膀胱尿管逆流現象が認められた。治癒後は膀胱造影を施行していないので消失したかどうか不明である。

症例 3 2 歳 3 カ月、男、大葉性肺炎 (Fig. 3)

この症例は発熱、咳嗽、呻吟を主訴に入院した大葉性肺炎で入院当日は、静注用 Fosfomycin を 1 日量 2 g を 1 回、2 日目は 1 日量 2 g を 2 回にわけて点滴静注した。これから、解熱し、咳嗽および胸部ラ音も軽快した。その後、経口用 Fosfomycin を引き続き投与し、入院 12 日目の胸部 X 線では入院時認められた異常陰影は消失した。

症例 8 1 カ月、男、化膿性髄膜炎 (Fig. 4)

嘔吐と不機嫌で入院した症例で腰椎穿刺による髄液で細胞数 49,200/3 (多核球数 38,900/3) が証明され、培養に

より *Staphylococcus aureus* が認められた。 *Staphylococcus aureus* の薬剤感受性試験では PCG(-), MIPIC(⦿), ABPC(+), TC(⦿), CP(⦿), SM(⦿), KM(⦿), LCM(-), OM(-), CER(⦿), DC(⦿), Ft(⦿)であった。CERの静注および髄注とともに静注用 Fosfomycin 1日量 0.5 g で治療し、細胞数は減少したが菌は陰性化せず、末梢白血球数も減少しないため、8日目から、静注用 Fosfomycin を1日量 1.5 g を1日2回にし、増量したところ、菌は陰性化し、末梢白血球数も正常化した。有効と判定した。

VIII. 結 語

新抗生物質、静注用 Fosfomycin に関して、臨床的治験を行なった結果、次のような成績を得た。

- 1) 10例の小児感染症に対し、1日体重 1 kg 当り 94 mg から 333 mg の静注を2日から9日間行なった結果、有効5例、無効4例、不明1例であった。
- 2) 副作用とみなしてよいかどうか明らかではないが、

経過観察し得た 14例中1例に点滴静注 30分後に、悪寒、戦慄が認められた。

- 3) 使用前後の検査所見では血液、肝機能、腎機能ともにとくに異常は認められなかった。

文 献

- 1) 小菅大介, 岡田敏夫, 小林収: 小児感染症に対する経口用 Fosfomycin の使用成績。Chemotherapy 23: 1785~1792, 1975
- 2) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会, ラウンドテーブルディスカッション「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975
- 3) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. -1969: 316~321, 1970
- 4) KWAN, K. C.; D. A. WADKE & E. L. FOLTZ: Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. J. Pharm. Sci. 60 (5): 678~685, 1971

CLINICAL EXPERIENCE WITH THE INTRAVENOUS INJECTIONS OF FOSFOMYCIN IN PEDIATRIC INFECTIONS

DAISUKE KOSUGE and TOSHIO OKADA

Department of Pediatrics, Niigata University, School of Medicine

The clinical experiments have been carried out with fosfomycin, a new antibiotic, and the results were obtained as follows.

- 1) Fosfomycin was administered intravenously to 10 cases of the infantile infections at the doses of 94 to 333 mg/kg/day for 2 to 9 days.
The results obtained were effective in 5 cases, noneffective in 4 cases and unknown in 1 case.
- 2) As to the side effects of fosfomycin out of 14 cases in which the clinical courses could be pursued, 1 case had shakes; and chill 30 minutes after the intravenous injection of the fosfomycin.
But there was no evidence that this was due to the intravenous injection of fosfomycin.
- 3) No particular abnormal finding was noticed in the blood, liver and kidney function tests.