

静注用 Fosfomycin に関する小児科領域の基礎的、臨床的検討

中 沢 進・近 岡 秀次郎・岡 秀
佐 藤 肇・渡 辺 修・藤 井 尚 道

都立荏原病院, 昭和大学医学部小児科

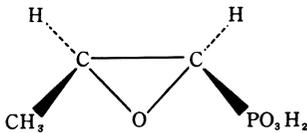
平 間 裕 一

昭和大学医学部第二薬理学教室

新 井 蔵 吉

同 臨床病理学教室

Fosfomycin(以下 FOM と略記する)は *Klebsiella* を除く各種グラム陰性桿菌類に感性な合成抗生剤であり、カルシウム塩とナトリウム塩の製剤があり、前者は内服、後者は静注用として使用されている¹⁾²⁾³⁾。内服用製剤(capsule, ドライシロップ)を使用しての各種小児科領域における成績については私どももすでに第22回日本化学療法学会(昭和49年6月29日)において報告したところであるが、その後検討された静注用製剤(ナトリウム塩)についても一連の成績が得られたので、以下今日までの概況について報告したいと思う。



使用した FOM は、1 vial 1.0 g (ナトリウム塩)力価のものである。

1) FOM 静注後の血中濃度

血中濃度ならびに尿中濃度の測定はいずれも Fosfomycin 体液測定小委員会法にしたがい、検定菌 *Proteus* sp.(MB-838)によるカップ法によって行なった。標準希釈液には 0.05 M tris buffer, 尿の希釈は pH 7.0 の buffer solution (100 倍希釈)を使用した⁴⁾。

a) One shot 静注時の小児血中濃度(Table 1, Fig. 1~4)

5例の学童期の小児に1回1.0gのFOMを40.0mlの20% glucoseに溶解, 4分間を要して徐々に静注した後の血中濃度の成績である。No. 4, 13年♀症例は腎炎の小児であるので、これを除外し他の健康児の血中濃度の peak は注射後30分~1時間にあって93.8~107 μ g/ml

Table 1 Blood levels and urinary excretion rates of FOM-Na after intravenous injection

No.	Age, Sex (kg)	FOM-Na administration	Blood levels (μ g/ml)							Urinary excretion	
			1/2h	1h	2h	3h	4h	6h	7h	Excretion amount (mg)	Excretion rates (%)
1	7y ♀ (20)	1.0g One shot (for 4 min.)	107			21		5.1		688 (Urine cumulated for 15 hr.)	68.8
2	8y 10m, ♂ (24)	"		101		31		3.6		520 (Urine cumulated for 6 hr.)	52.0
3	12y 2m, ♀ (37)	"		93.8		26			5.7	480 (Urine cumulated for 10 hr.)	48.0
4	13y ♀ (37) Renal impairment	"	153			110		67.8		320 (Urine cumulated for 10 hr.)	32.0
5	12y 10m, ♂ (30)	"		107			19.8			1652 (Urine cumulated for 4 hr.)	82.6
6	3y ♂ (12)	1.2g dissolved in 200 ml of Solita T3 i.v. infusion completed for 2 hr.	52.2		125		12.5			960 (Urine cumulated for 24 hr.)	80.0

Fig. 1 Blood level and urinary excretion of FOM-Na after intravenous administration of 1.0g (urine cumulated for 15 hrs.)

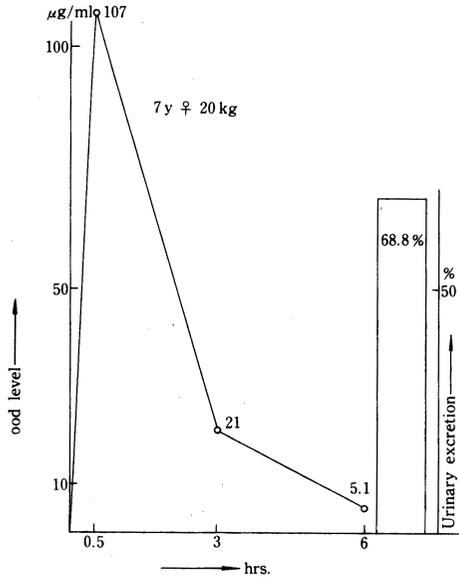


Fig. 3 Blood level and urinary excretion of FOM-Na after intravenous administration of 1.0 g (urine cumulated for 4 hrs.)

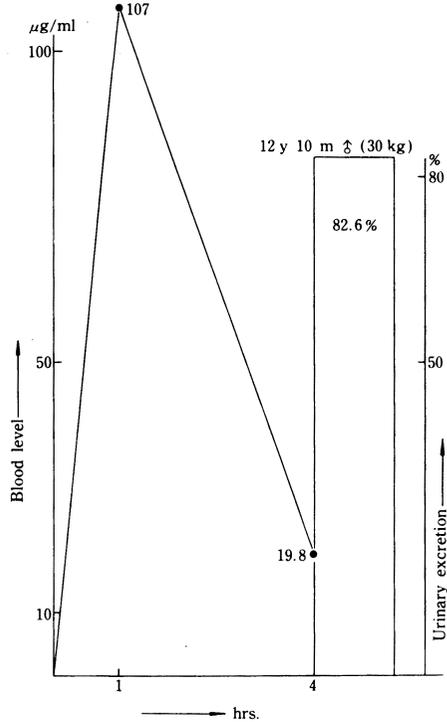


Fig. 2 Blood level of FOM-Na after intravenous administration of 1.0g

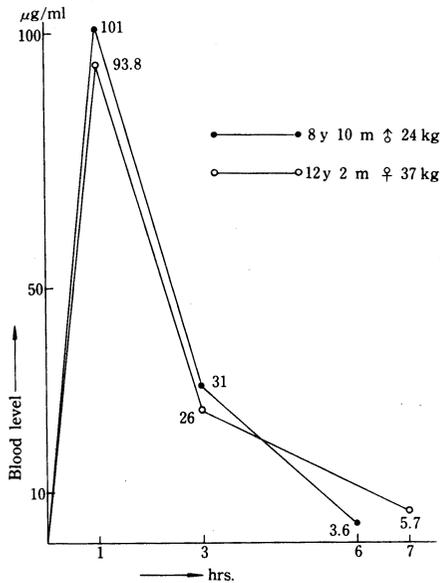
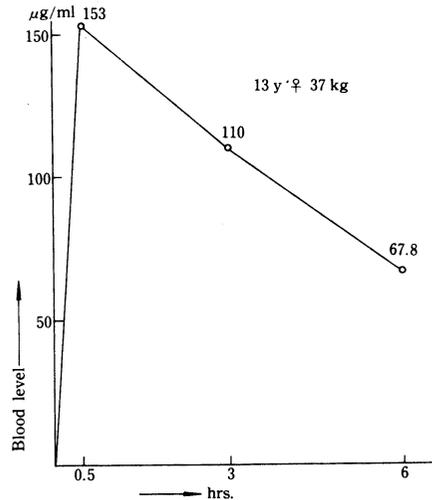


Fig. 4 Blood level of FOM-Na after intravenous administration of 1.0 g (renal impairment)



間に分布し、終了約3時間後21~31µg/ml、6~7時間目においても3.6~5.7µg/mlと測定可能な血中濃度の持続が証明された。

No. 4 症例、腎炎の小児では注射当日の尿蛋白2.0%、沈渣赤、白血球(卅)、BUN 42 mg/dl、血圧146/94の状態であったが前記健康児と同様のone shotを行ない以後の血中濃度を測定してみた。30分153、3時間110 µg/mlと健康児の同時間測定値に比較していずれも高値で、

6時間目においても67.8 µg/mlという他の健康児の成績の約10~15倍の高値を維持していた。

b) 点滴静注時の血中濃度 (Table 1, Fig. 5)

3年♂の小児に100 mg/kgのFOMをSolita (T) 3号200 mlに溶解、2時間を要して終了するよう点滴したばあいの血中濃度の成績であるが、30分52.2 µg/ml、終了時

の2時間目には125 μg/mlと高く、終了2時間目においても12.5 μg/mlの含有量が測定された。

以上の one shot,ならびに点滴静注時の血中濃度の持続状況は同一条件で投与したばあいの Cephalothinなどの血中濃度に比較して各時間いずれも高く、また終了後も高濃度が持続している傾向が明らかであった⁴⁾。

2) 静注後の尿中排泄状況 (Table 1)

各症例についての累積蓄尿時間が一定せず one shot法では4~15時間となっているが、その排泄率は投与量の48~82.6%間に分布し4時間目までに82.6%の排泄率をみた症例もあった。腎炎患児の排泄率は悪く10時間までで32%であり、2時間持続点滴例では24時間に80%の排泄率であった。

3) 小児疾患治療成績 (Table 2)

FOM 静注を主体として治療を行なった小児症例は各種急性細菌性膀胱炎8例、腸チフス、Salmonella 菌血症各1例、計10例であり、臨床効果の判定は以下の基準にしたがって行なった。

(+)……………治療開始後3~4日以内に主症状消褪または菌培養上陰性化。

(+)……………治療開始後5~6日以内に主症状消褪または菌培養上陰性化。

(-)……………臨床効果判定不能。

a) 急性膀胱炎……………8例

いずれも自覚症状があり、尿培養上1.0 ml中10⁵~10⁶個にコロニーの証明された症例であり、大腸菌性の5例の起因菌はいずれもSM, TC, CPに対して耐性または低感性株で占められていたがFOM 1日1回、10gを40 mlの20%ブドウ糖液に溶解し、4分かけて one shotにより4~5日間の使用で起因菌の培養は陰性化し、以後臨床症状も好転、順調に経過した。

Proteus 4×10⁸証明された12年6カ月♂症例では2.0 g, 1日1回7日間の静注で6日目には尿培養による菌発育は陰性化した。Klebsiella, Pseudomonas を起因菌とした各1例には1回0.6~2.0 g 1日2~1回5~10日間の使用で尿培養上集落の減少はみられなかった。

b) 腸チフス、3年9カ月♂ (Table 3, Fig. 6)

FOM-Naの最近分離した9株の腸チフス菌に対するMICは3.13~12.5 μg/mlに分布していたが(測定法はFOM MIC 測定小委員会法によって行なったものであ

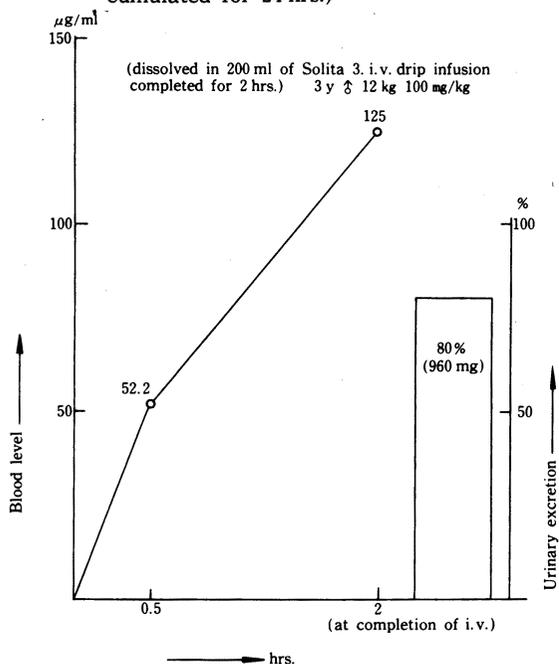
Table 2 Clinical results of acute cystitis in children by intravenous administration of fosfomycin-Na

Name, Sex, Age, (B.W.)	Organisms isolated	FOM Administration				Days until bacterial culture became negative	Susceptibility of organisms	Clinical effect	Hepatic and renal functions before and after FOM administration			Side effect
		a dose (g)	time per day	period (days)	total dose (g)				BUN	GOT	GPT	
K.M. ♀ 5 y 6 m (17.6 kg)	E. coli	1.0	1	5	5.0	3 (at treatment beginning 3 × 10 ⁵)	SM(-), TC(-), CP(+), KM(+), ABPC(+)	#				-
M.N. ♂ 6 y 2 m (18.5 kg)		1.0	1	4	4.0	3 (at treatment beginning 2 × 10 ⁶)	SM(+), TC(+), CP(+), KM(+), ABPC(+)	#				-
H.Y. ♀ 8 y 6 m (22 kg)		1.0	1	5	5.0	4 (at treatment beginning 7 × 10 ⁵)	SM(-), TC(-), CP(+), KM(##), ABPC(+)	#				-
Y.B. ♂ 9 y 6 m (25 kg)		1.0	1	5	5.0	5 (at treatment beginning 4 × 10 ⁶)	SM(+), TC(-), CP(-), KM(+), ABPC(+)	+				-
M.S. ♀ 12 y 3 m (39 kg)		1.0	1	5	5.0	4 (at treatment beginning 2 × 10 ⁵)	SM(-), TC(-), CP(+), KM(##), ABPC(+)	#				-
Y.S. ♂ 12 y 6 m (30 kg)	B. Proteus	2.0	1	7	14.0	6 (at treatment beginning 4 × 10 ⁶)	SM(+), TC(+), CP(+), KM(+), ABPC(+)	+	BUN 12.5-on 10th day GOT 31 - " 28 GPT 19 - " 17 A1-P 7.5- " 7.0			-
S.M. ♂ 6 y 3 m (22 kg)	Klebsiella	2.0	1	5	10.0	unchanged (at treatment beginning 6 × 10 ⁶)	SM(+), TC(-), CP(-), KM(+), ABPC(+)	-	BUN 13.7- " 11.5 GOT 29 - " 14.0 GPT 17 - " 14.0 A1-P 7.5- " 6.5			-
T.N. ♂ 8 y 10 m (24 kg)	Pseudomonas	0.6	2	10	12.0	unchanged (at treatment beginning 5 × 10 ⁵)	SM(-), TC(-), CP(-), KM(-), ABPC(-), GM(##)	-	BUN 15.9- " 16.9 GOT 16 - " 18 GPT 16 - " 14 A1-P 13 - " 14.5			-

Susceptibility test: 3-concentration method

る),⁹本剤静注による小児腸チフスに対する成績は見当たらないので今回の症例に対して比較的大量点滴による治療を行なってみた。1回 FOM 1.2 g, Solita 3号 200 ml に溶解, 2時間を要して点滴終了, 1日2回, 1日量約 200 mg/kg 以上8日間継続, さらに3日目から FOM 顆粒の内服 (FOM 絶対量 1.2 g/日) 6日間の併用を行なった。以上の治療によって血液からのチフス菌は培養上陰性となり, また便, 尿からのチフス菌も頻回の培養にもかか

Fig. 5 Blood level and urinary excretion of FOM-Na after intravenous drip infusion (urine cumulated for 24 hrs.)



わず陰性であり8日間の使用で平温に復したが, 中止後2日目から再発熱のため Chloramphenicol の内服に変更, 以後順調に経過した。本症例の経過中とくに注目された点は FOM 静注開始時の S-GOT, GPT 値はいずれも高かったが静注の継続によってさらに上昇し (GOT 103 → 230, GPT 70 → 180) また8日間の静注終了後明らかな肝腫大を認めたことである。以上の肝機能障害症状の出現は腸チフス本来の病変によるものかまたは FOM の大量静注に起因するものかは明らかではないが, 以上の諸変化は中止後約2週間後には正常値に復した。

c) *Salmonella jamaica* 菌血症例 10年7カ月, ♀ (Fig. 7)

弛張熱, 下痢, 食欲不振などを主症状として入院。血液培養によって *Salmonella jamaica* の証明された菌血症例であり, 本例には Cephalexin 1日 750 mg, 4日間の内服を行なったが下熱の傾向なく, 8病日から FOM を1回 800 mg, 1日2回, 10日間, 以後 1,000 mg, 1日1回

Table 3 MIC of fosfomycin against 9 strains of *Salmonella typhi* (µg/ml)

No. of strain	Antibiotics				
	FOM-Ca	FOM-Na	ABPC	KM	CP
6	6.25	6.25	6.20	1.56	1.56
22	6.25	12.5	6.78	1.56	3.13
24	3.13	3.13	0.20	1.56	1.56
38	6.25	3.13	0.39	3.12	3.13
44	3.13	-	0.20	1.56	1.56
66	6.25	6.25	0.10	1.56	1.56
90	3.13	6.25	0.10	1.56	1.56
1050	6.25	6.25	0.20	1.56	1.56
1111	6.25	6.25	0.78	1.56	12.5

Fig. 6 Typhoid fever 3y 9m ♂ 12 kg

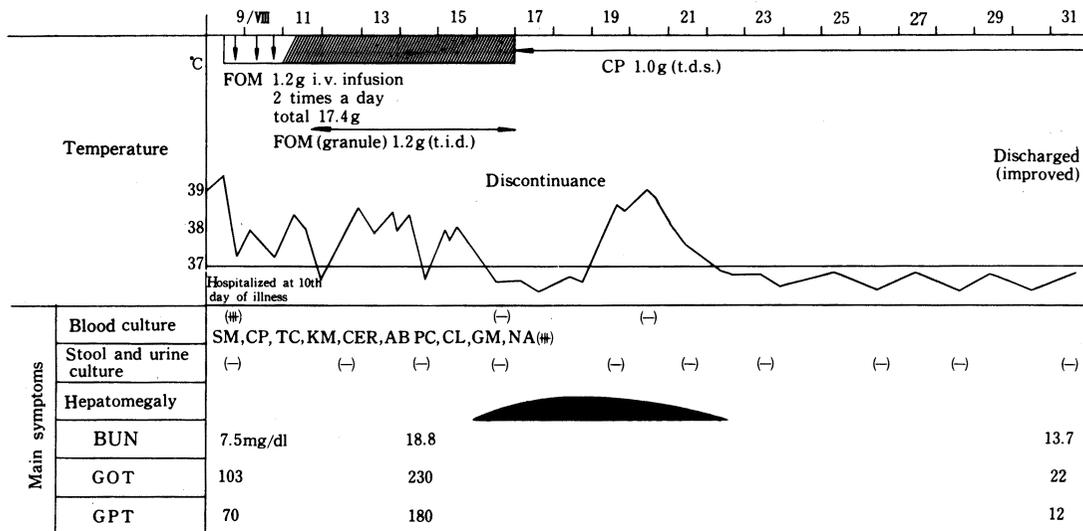
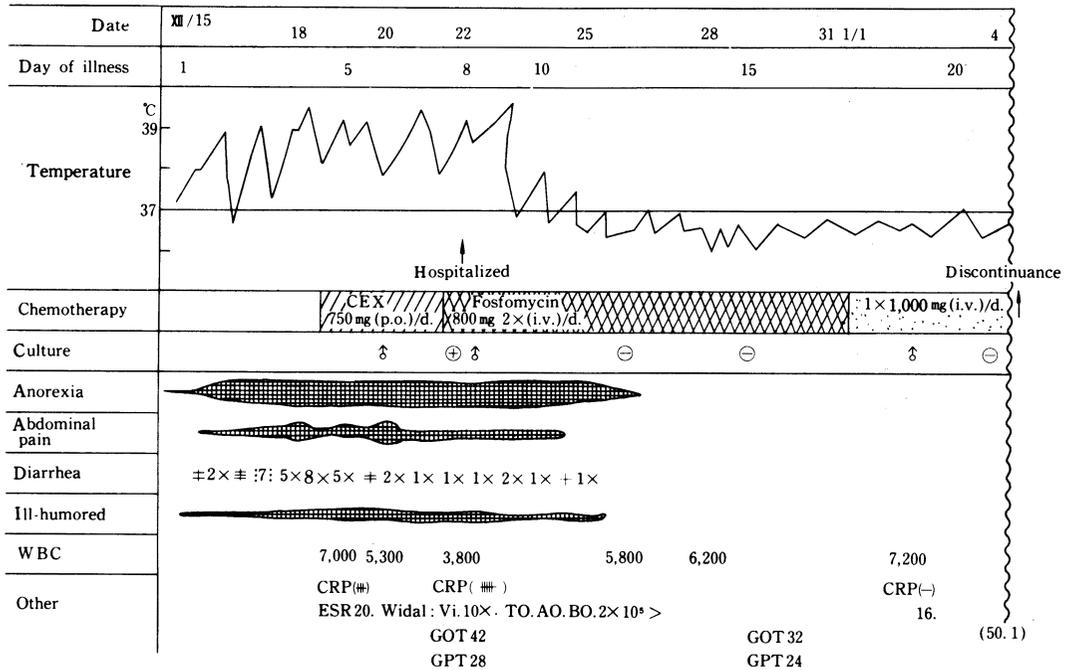


Fig. 7 Bacteremia due to *Salmonella jamaica* 10 y 7m, 26 kg ♀



4日間を one shot 法によって投与し、経過を観察してみたが、以上の one shot 法によって2日目から平温となり以後順調に経過した著効例である。この症例に対する FOM の静注量は約 40~60 mg/kg/日となっているが、治療開始時の S-GOT 42, GPT 28, 10日後 GOT 32, GOT 24 で肝機能所見には変化がみられなかった。

4) 肝、腎機能におよぼす影響 (Table 2, Fig. 6, 7)

肝機能は S-GOT, GPT (SIGMA FRANKEL 法), 腎機能は BUN (urease 法) を中心として FOM 静注開始時ならびにその後測定を行ない肝、腎機能の一部におよぼす影響について検討してみた。急性膀胱炎の3例には約 70~90 mg/kg/日 5~10日間使用, *Salmonella jamaica* の1例には約 40~60 mg/kg/日, 14日間の静注を継続したが、いずれの検査成績にも異常所見は認められなかった。約 200 mg/kg/日, 8日間の点滴静注を継続した3年9ヵ月♂, 腸チフス症例だけ注射終了後著しい GOT, GPT の上昇と肝の一時的な腫大がみられたが、注射終了後15日目には正常値に復した。BUN には以上の5例いずれも変化がみられなかった。

なお one shot ならびに点滴静注時に血管痛などを訴えた症例には遭遇しなかった。

結 び

静注用 FOM-Na を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない、以下の成果を取ることができた。

1) 約 30~50 mg/kg を学童期の小児に one shot 法

によって静注したばあいの血中濃度は30分~1時間目にあつて 93.8~107 μg/ml に分布し、7時間目においても測定可能な血中濃度が持続した。

2) 腎機能障害のある腎炎小児に one shot を行なつたばあいの血中濃度は各測定時間いずれも同量投与時の健康小児の成績に比較して高かつた。

3) 点滴静注時の血中濃度は終了時に高くなる傾向がみられ、終了2時間目でも高血中濃度が維持されていた。

4) SM, TC, CP 耐性または低感受性大腸菌および変形菌を起因菌とした急性膀胱炎に対しては one shot 4~7日の使用で明らかな臨床効果が認められたが *Klebsiella*, *Pseudomonas* 性急性膀胱炎に対する臨床効果は明らかでなかった。

5) 腸チフスの小児に約 200 mg/kg/日, 8日の点滴静注を行ない、いったん平温に復し、便、尿からのチフス菌も陰性化したのが再発がみられた。

6) *Salmonella jamaica* 菌血症に対して約 40~60 mg/kg/日の one shot は有効であつた。

7) 約 40~80 mg/kg/日, 5~14日間の one shot 法で投与した小児例では肝、腎機能障害所見は発見できなかったが、約 200 mg/kg, 8日間点滴持続の腸チフス例に肝腫大、肝機能障害所見がみられたが使用停止後肝機能は正常にもどつた。

8) 今回の使用例全例の BUN には変化はみられなかった。

文 献

- 1) HOLLOWAY, W. J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 332-337, 1970
- 2) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*-1969: 316-321, 1970
- 3) KWAN, K.C. & D.A. WADKE: Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. *J. Pharm. Sciences* 60 (5): 678-685, 1971
- 4) 第22回日本化学療法学会総会, シンポジウム「Fosfomycinの評価」。Chemotherapy 22: 1546-1554, 1974
- 5) 中沢 進, 岡 秀, 近岡秀次郎, 佐藤 肇, 渡辺 修, 藤井尚道, 平間裕一: 小児科領域におけるCephalothin 大量投与の基礎的, 臨床的検討。最新医学 29 (5): 1-12, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN
FOR INTRAVENOUS INJECTION (FOM-NA)
IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HIDEJIRO CHIKAOKA, SHU OKA,
HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and NAOMICHI FUJII

Department of Pediatrics, Municipal Ebara Hospital and
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

YUICHI HIRAMA

The Second Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine

KURAKICHI ARAI

Department of Clinical Pathology, Showa University, School of Medicine

Basic and clinical studies were conducted on FOM-Na in pediatric field, and the following results were obtained.

- 1) About 30 to 50 mg/kg of FOM-Na given to school children by intravenous route at a one shot produced peak blood concentrations with 93.8 to 107 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5 to 1 hour after administration, and the drug was still detectable even at 7 hours after administration.
- 2) The blood concentrations obtained by one shot to children with renal impairment suffering from nephritis were higher than those in healthy children at each time of measurement.
- 3) Intravenous infusion of FOM-Na showed a tendency in which the blood concentration became higher at the time of completion of the infusion, and high concentration was kept even 2 hours after the completion of the infusion.
- 4) One shot i. v. injection of FOM-Na for 4 to 7 days showed clear clinical effectiveness in the treatment of acute cystitis due to *E. coli* and *Proteus* resistant or low-susceptible to SM, TC and CP, while the clinical results in acute cystitis due to *Klebsiella* and *Pseudomonas* were obscure.
- 5) About 200 mg/kg were given to an infant with typhoid fever for 8 days by intravenous infusion, and the fever temporarily reduced, *Salmonella typhi* disappeared from the urine and stool, but the recurrence was observed.
- 6) One shot of about 40 to 60 mg/kg/day produced a good result in the treatment of bacteremia due to *Salmonella jamaica*.
- 7) No abnormal findings in liver and renal function tests were observed in children given about 40 to 80 mg/kg/day for 5 to 14 days by one shot, while hepatomegaly and abnormal finding in the liver function were observed in one case with typhoid fever given about 200 mg/kg/day for 8 days by i. v. infusion, but the liver function became normal after discontinuance of the drug.
- 8) No change was observed in BUN of all the cases given the drug in this study.