

静注用 Fosfomycin の小児科領域での検討

加藤 友義・志水 哲也

名古屋第二赤十字病院小児科

はじめに

アメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発されたユニークな化学構造をもつ新抗生物質、Fosfomycin 静注用 (以下 FOM-Na と略す) につき、小児科領域での 2-3 の検討を行なったので報告する。

対 象

昭和 49 年 8 月から 10 月にかけて本院小児科に入院した重症呼吸器感染症、敗血症および髄膜炎を対象とした。すなわち、生後 4 日目の敗血症、生後 18 日目の疑敗血症、生後 70 日目の脳脊髄膜炎の各 1 例および異型肺炎と思われた 2 例の計 5 例。新生児の 2 例では血清濃度の推移を、脳脊髄膜炎の症例では脳室液内移行を検討した。

抗 菌 性 試 験

1) 方法:寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) を用い、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定用培地; nutrient agar (Difco)。薬剤の濃度段階; 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈。増菌用培地; 普通ブイヨン。試験菌の接種法; 増菌用培地に 37°C, 18~24 時間培養した菌液を滅菌生理的食塩液で 1,000 倍希釈し、1 白金耳量を受感性測定用培地上に画線塗抹。

2) 分離菌の MIC: 今回の検討期間に分離された *Proteus* 2 株、ともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter*, 50 $\mu\text{g/ml}$, *Salmonella* B 群, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Pneumococcus*, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 病原性大腸菌 O 86 の K 62, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、当院での分離菌の FOM に対する MIC については、すでに内服用 FOM-Ca の検討で報告した¹⁾。

血清濃度および脳室液内濃度

1) 方法: 試験菌; *Proteus* sp. (MB 838)。培地; nutrient agar (Difco), pH 7.0 使用による種層 10 ml を用いる薄層法。希釈液; 0.05 M tris-buffer (pH 7.0)。試料の調製; FOM-Na 単独使用の検体は、0.05 M tris-buffer で予想力価に希釈したのち注入した。FOM-Na と他剤併用の検体は次の方法で処理した。CBPC については、0.05 M tris-buffer で予想力価に希釈し、Penicillinase で分解処理したのち、FOM だけを検定した。GM はこの試験菌に対する抗菌力は皆無、CEX もほとんど影響なし。

2) 検体採取法: 血清濃度測定には、FOM-Na 静注後経時的に毛細管で足趾から採血、すみやかに血清に分離し、脳室液濃度測定には脳室穿刺液をそのまま、お

の測定まで凍結保存した。

3) 血清濃度の成績 (Table 1): 新生児敗血症 (生後 4 日目) および疑敗血症 (生後 18 日目) の症例に対し、ともに FOM-Na を 100 mg/kg one shot 静注し、その血清濃度の peak 値は、生後 4 日目例で 1 時間目に 194 $\mu\text{g/ml}$ 、生後 18 日目例で 30 分目に 180 $\mu\text{g/ml}$ であった。2 例ともに 30 分目から 2 時間目まで高濃度を持続した。また、6 時間目でもおのおの、135 $\mu\text{g/ml}$ 、112 $\mu\text{g/ml}$ と peak 値の 2/3 程度の濃度を示し、血清濃度の低下速度は遅かった。生後 3.5 カ月の脳室炎例では、かなりの速度で血清濃度が低下するように思われた。

4) 脳室液濃度の成績 (Table 2): 化膿性脳室炎の乳児において、重症時 (生後 70 日目) とやや軽快時 (生後 3.5 カ月) の 2 回につき測定した。重症時は FOM-Na を 96 mg/kg one shot 静注し、脳室液濃度は 3 時間目 72.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間目 43.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、やや軽快時は FOM-Na を 85 mg/kg one shot 静注で、投与量が前回よりもやや少なかったが、3 時間目 13.2 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であった。なお、やや軽快時の脳室液濃度の検討時には血清濃度も平行して測定し、1 時間目 85 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間目 33.6 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1 の最下段)。

臨 床 成 績

成績のまとめを Table 3 に示した。新生児、乳児の敗

Table 1 Serum concentration of FOM-Na in newborns and an infant after intravenous injection (one shot)

Age	Sex	Weight (kg)	Dosage		Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			mg	mg/kg	30 min.	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	6 hrs.	16 hrs.
4 d.	f.	2.5	250	100	153	194	171		135	
18 d.	f.	2.0	200	100	180	175	161		112	28.2
3.5 m.	m.	5.9	500	85		85		33.6		

Table 2 Ventricular fluid concentration of FOM-Na after intravenous injection in male infants of ventriculitis (one shot)

Age	Weight (kg)	Severity of disease	Dosage		Vent. con-cent. ($\mu\text{g/ml}$)	
			mg	mg/kg	3hrs.	6hrs.
70 d.	5.2	Severe	500	96	72.5	43.0
3.5 m.	5.9	Moderate	500	85	13.2	

Table 3 Clinical results of FOM-Na in pediatric diseases

No.	Age	Sex	Weight (kg)	Diseases	Daily dosage			Duration (days)	Total dosage (mg)	Causative organisms	Other antibiotics used	Side effect	Clinical effect
					mg	mg/kg	Dosage divided in						
1	4d.	f.	2.5	Septicemia	500	200	2 or drip	7	3,500	<i>Proteus</i>	none	?	+
2	18d.	f.	2.0	Septicemia susp. Enteritis	400	200	2 or drip	3	1,200	Unknown <i>Enterobact. E. coli</i>	none	-	-
3	3.5m.	m.	5.9	Ventri-culitis	500	85	1	24	1,200	<i>Proteus</i>	GM (intravenous) 1~2 t./w CEX	-	+
4	6y.	m.	20.5	Pulmonary <i>mycoplasma</i> susp.	1,500	70	2	5.5	8,250	Unknown	none	-	+~?
5	6y.	m.	27.0	Pulmonary <i>mycoplasma</i> susp.	1,500	56	2	8.5	12,750	Unknown	none	-	?

血症および脳室炎は、重症感染のため大量に使用した。

症例 1 新生児敗血症，4 日目，♀ (Fig. 1)。

在胎 40 週，生下時体重 2,880 g，帝王切開で出産。生下時から啼泣弱く，哺乳力もなく，褐色の嘔吐があった。鼻腔カテーテルでミルクの注入が行なわれていたが嘔吐し続けた。さらにチアノーゼ，呻吟，四肢の強直，出血斑を来たし生後 4 日目に来院した。来院時体重は 2,500 g に減少し，皮膚緊張は悪く，Fig. 1 のような症状を示し，低体温であった。入院時諸検査で，血小板数 54,000，トロンボテスト 0% と低下，血糖は 7 mg/dl と著明に低値を示し，GOT 143 単位と上昇していた。血液培養の結果 *Proteus* が発育し，感受性は，SM，GM，FOM が(卅)であった。脳脊髄液には異常は認めなかった。FOM の MIC は 0.78 μ g/ml であった。治療は，保育器で保温，O₂ 吸入，輸血，糖液他の持続点滴を施行し，抗生物質としては FOM-Na 500 mg/day を 2 分割で one shot 静注，または持続点滴静注した。1 週間で全身状態は，ほぼ改善され，血液培養も陰転した。しかし，入院時脱水のため陥没気味であった腹部が，入院 3 日目から膨満が続いたので感染が完全に否定できない臨床所見であり，静注継続も困難となったため，入院 8 日目から GM 6 mg/day を 2 分割で筋注し，比較的順調に経過した。以後の経過観察で，軽度発熱，下痢などを時々認め諸種抗生物質を投与していたところ，生後 1.5 カ月になって乳児肝炎になった。この原因は，敗血症であったこと，輸血および他の抗生物質も使用していたことから，FOM-Na の副作用かどうかは不明である。

症例 2 新生児敗血症の疑いおよび腸炎，18 日目，♀。在胎 39 週 6 日，生下時体重 2,600 g，正常分娩。生後

1 週から発熱，哺乳不全，下痢を来たし，某医で治療を受けていたが徐々に悪化し，生後 18 日目に体重 2,000 g に減少して脱水状態で来院した。入院時諸検査で，脳脊髄液正常，血液培養陰性，咽頭から *Enterobacter*，*E. coli* を分離，尿から *Enterobacter* を分離した。*Enterobacter* の FOM に対する MIC は 50 μ g/ml であった。白血球数 23,400，CRP(+) であった。治療は補液および FOM-Na 400 mg/day を 2 分割で one shot 静注，または持続点滴静注した。3 日間の治療で全身状態はやや改善されたが，発熱，哺乳不全，下痢，腹部膨満が持続し，FOM-Na の投与を中止した。

症例 3 脳室炎，2 カ月，♂ (Fig. 2)。

在胎 40 週，生下時体重 3,400 g，早期破水あり，帝王切開で出生。生後 1 週頃に軽度発熱。生後 2 週頃から約 10 日間 37~38℃，時に 39℃ の発熱があり，夏季熱として治療され，以後高熱を来すことはなかった。生後 5 週頃から頭囲の拡大を来したが放置。生後 8 週になって哺乳力が急に低下し来院した。来院時，体重 4,050 g，胸囲 37 cm，頭囲 44 cm であった。腰椎穿刺液は細胞数 297/3，蛋白量 435 mg/dl，糖量 26 mg/dl，細菌培養陰性。脳室穿刺液は全く膿状で *Proteus* が分離された。FOM の MIC は 0.78 μ g/ml であった。治療は FOM の脳室内移行が疑問であったため，脳室穿刺により排液，洗滌，GM の脳室内注入を行ない，全身投与として GM，CBPC，CER を使用した。脳室穿刺液の細菌培養は治療開始約 3 週間で陰性となったが，細胞数の増加，蛋白量の増加は 6 週後も続いていた。ちょうど，この頃，本症例において生後 70 日目に検討した FOM-Na の脳室内移行の結果 (Table 2) を知ったので，7 週目から FOM-Na 500 mg/day の

Fig. 1 Clinical course in a case of septicemia (4 days)

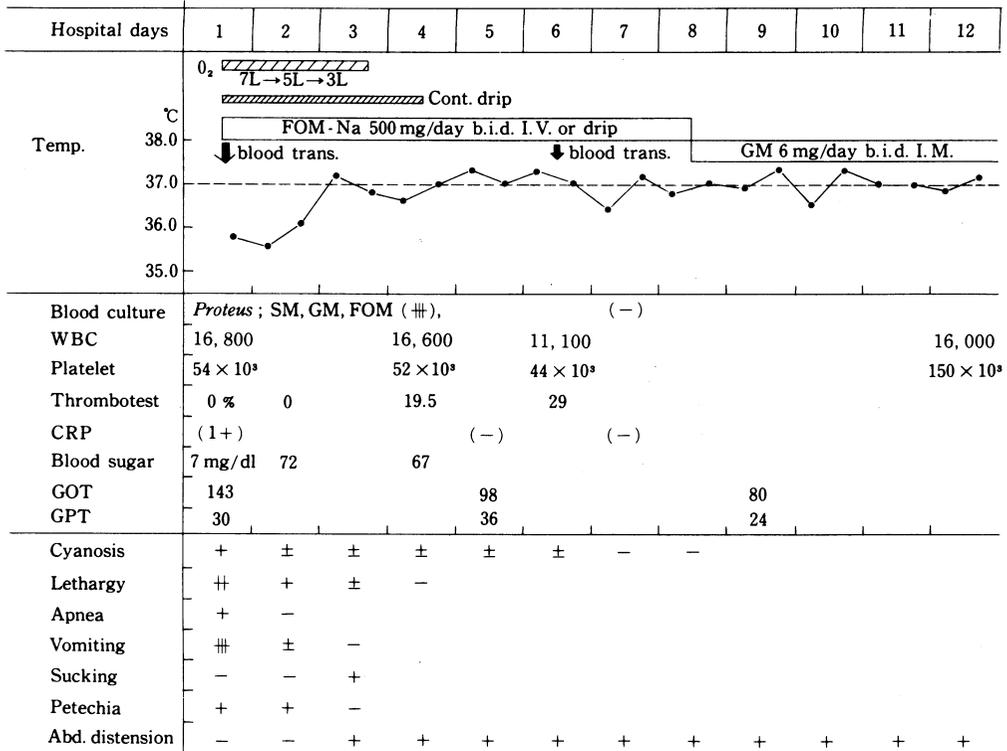


Fig. 2 Clinical course in a case of ventriculitis

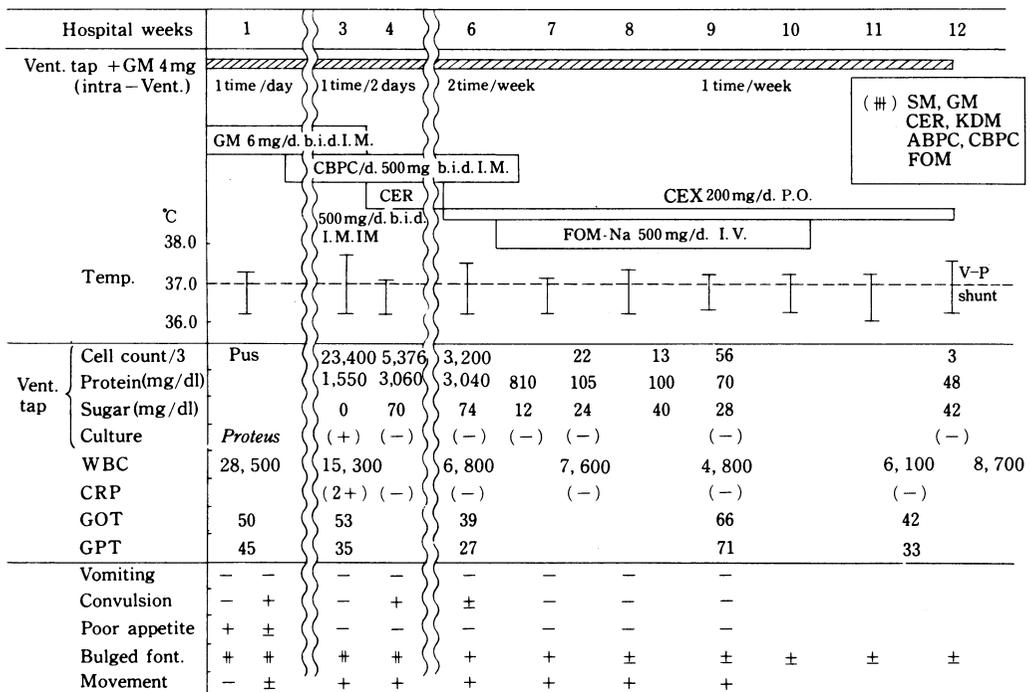
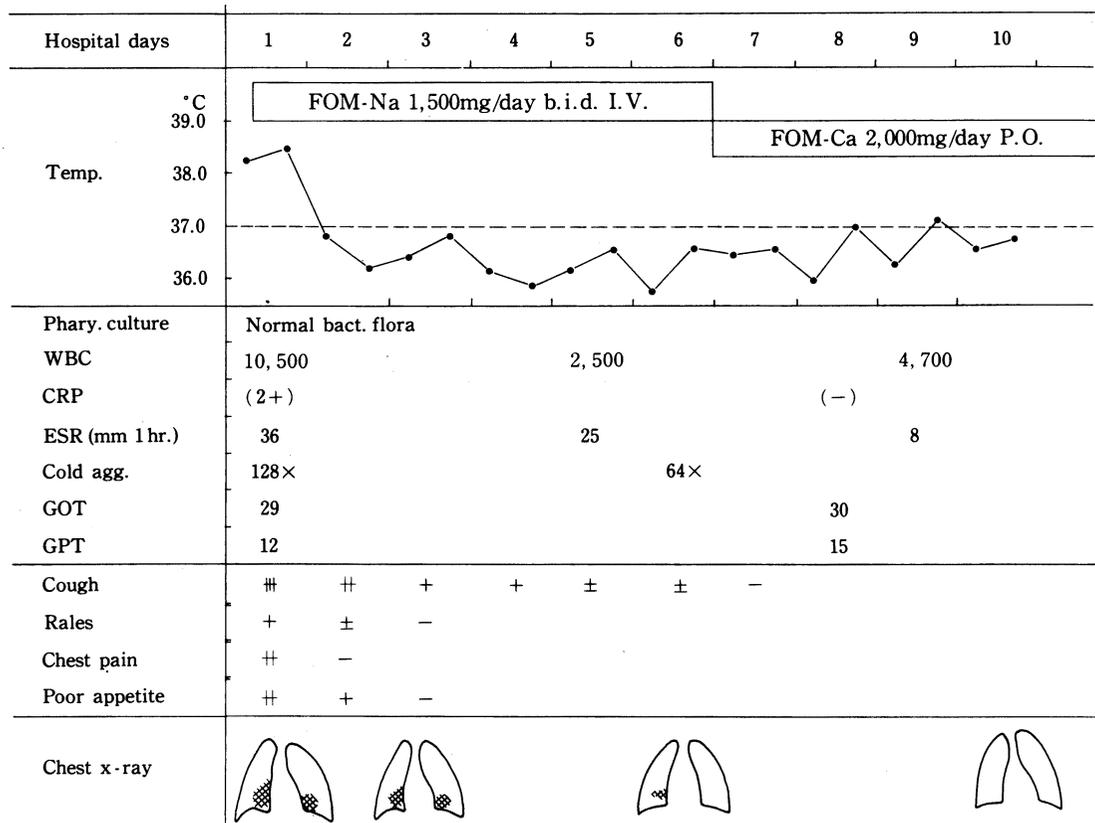


Fig. 3 Clinical course in a case of susp. PAP (6 years)



one shot 静注を開始した。FOM-Na 使用開始後、脳室液所見は急速に改善し、V-P shunt 手術も施行し得た。

症例 4 異型肺炎, 6 歳, ♂ (Fig. 3)。

来院 4 日前から発熱, 咳嗽, 来院当日から嘔吐, 胸部痛を来す。胸部レ線 で 両下肺野に陰影を認め, 血沈 1 時間値 36 mm, CRP 2+, 寒冷凝集反応 128 倍であった。治療は FOM-Na 1,500 mg/day を 2 分割で one shot 静注し, 1 日で解熱, 全身状態も比較的すみやかに改善した。軽快後は FOM-Ca 2,000 mg/day の内服で治癒した。

症例 5 異型肺炎, 9 歳, ♂。

来院 5 日前から 38~39°C の発熱, 食思不振, 咳嗽で某医で治療したが改善なく来院した。胸部レ線 で左上葉に陰影を認め, 血沈 1 時間値 37 mm, CRP 1+, 寒冷凝集反応 64 倍 (入院第 9 日 1,024 倍) であった。治療は FOM-Na 1,500 mg/day を 2 分割で 8.5 日間 one shot 静注し, 以後は FOM-Ca 2,500 mg/day を内服させた。本症例は解熱までに 5 日間を要し, 咳嗽, 胸部ラ音, 胸部痛, 食思不振などの症状改善に 1 週間以上を要した。

なお, FOM-Na の使用は症例 1~4 は蒸留水で, 症例 5

は 20% 糖でおのおの 1,000 mg/20 ml に溶解して使用した。また, one shot 静注の速度は, 5~10 分かけて行ない, 点滴静注例は, FOM-Na 200 mg/ml の割合で 5~10% 糖に溶解し, 1 日投与量を 24 時間かけて注入した。

考案と総括

1) *Proteus* に対する MIC は今回の 2 株および既報告の 1 株ともに 0.78 μ g/ml と低いが, *E. coli* に対する MIC は, 3.12~25 μ g/ml であった。他の菌は株数も少ないが種々であった。

2) 新生児血清濃度の peak 値は, 静注後 30 分目と 1 時間目におのおの認められた。血清濃度は, 2 例ともに静注後 30 分, 1 時間, 2 時間の間は, ほとんど低下が認められず, 6 時間後でも peak 値の 2/3 程度を示した。これは FOLTZ ら²⁾, 本邦³⁾での成人における報告が急速な濃度低下を示していたのと異なり, 新生児の特殊性と考えられる。ただ, 私どもは新生児に 100 mg/kg の大量を投与しての検討であり, 成人の報告は最高 2 g 投与の検討であったので量的なことも問題であろう。しかし, 私どもの検討した体重 5.9 kg の脳室炎の乳児では, 85 mg/kg 投与で, 1 時間目 85 μ g/ml, 3 時間目 33.6 μ g/ml と新生児

症例に比べれば、かなりすみやかに濃度が低下していた。したがって新生児の血清濃度の低下が遅いのは投与量だけでなく、肝機能、腎機能などの新生児の特徴と思われる。

3) FOM-Na を重症脳室炎で 96 mg/kg 静注し、3 時間後にその脳室液濃度が 72.5 $\mu\text{g/ml}$ 、やや軽快時で 85 mg/kg 静注し、3 時間後に 13.2 $\mu\text{g/ml}$ を示したことは注目に値する。抗生物質の血液髄液関門の通過性は、一般に髄膜炎の急性期のほうが回復期よりも高いといわれ⁴⁾、本剤も同様であった。しかし、脳室炎では、しばしば脳室内が多房性になっていることがあり、脳室液採取部位が異なっていれば、その濃度差が多少あるのは当然考慮すべきことであろう。また、新生児化膿性髄膜炎では起炎菌として、Gram 陰性桿菌が多く、予後も Gram 陰性桿菌、とくに *Pseud. aerug.*、*Proteus mil.* が悪い⁵⁾。Gram 陰性桿菌に対してアミノ配糖体の抗生物質の有効性が認められているが、しかし、血液髄液関門の通過性は悪く、MCCRACKEN⁶⁾ は新生児化膿性髄膜炎のばあいに、GM の髄注または脳室内注入を推奨している。FOM-Na は脳室液移行がかなり認められ、*Proteus* に対する MIC が低いようであるので、*Proteus* による新生児化膿性髄膜炎には注目すべき薬剤と思われる。

4) 新生児の重症感染 2 例に 200 mg/kg の大量を使用し、1 例は有効、1 例は無効であった。脳室炎の乳児の 1 例は、急性期を過ぎてからではあるが 85 mg/kg 使用して有効であった。6 歳と 9 歳の異型肺炎と思われる 2 例に 70 mg/kg、56 mg/kg 使用した。FOM は細菌細胞

壁合成の初期の段階を阻害して抗菌作用を示す抗生物質であるため、2 例ともに *Mycoplasma* の感染だけであったとすれば、その有効性は疑問ではあるが、臨床経過からは、1 例有効で、1 例無効のような経過であった。

FOM-Na を使用した症例で本抗生物質によると断定できる副作用は認めなかった。

最後に、血清および脳室液濃度の測定に協力していただいた明治製薬株式会社 薬品開発研究所開発一室に感謝いたします。

文 献

- 1) 志水哲也：FOM ドライシロップの小児科領域での検討。Chemotherapy 23: 1827~1833, 1975
- 2) FOLTZ, E. L. & WALLICK, H.: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. — 1969: 316 ~ 321, 1970
- 3) 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 FOM-Na の評価」。Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975
- 4) SMITH, D. H.; INGRAM, D. L., SMITH, A. L. et al.: Diagnosis and treatment, Bacterial meningitis, a symposium. Pediat. 52: 586~600, 1973
- 5) 加藤友義, 吉沢邦重, 柴田隆, 他: 新生児細菌性髄膜炎および敗血症, 治療および予後の面より。小児科臨床 27: 699~710, 1974
- 6) MCCRACKEN, G. H. Jr.: The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. Amer. J. Dis. Child. 123: 547~553, 1972

CLINICAL INVESTIGATION OF FOSFOMYCIN-SODIUM IN PEDIATRIC FIELD

TOMOYOSHI KATOH and TETSUYA SHIMIZU

Clinic of Pediatrics, Nagoya Daini Red Cross Hospital

The minimum growth inhibitory concentration (MIC) of fosfomycin-sodium against *Proteus* was 0.78 $\mu\text{g/ml}$.

The serum concentration which was studied in 2 newborn infants with proved and suspected septicemia respectively persisted high for 2 hours after intravenous administration of this drug. Its serum level declined thereafter very slowly comparing to the results of adult cases reported previously by the other investigators.

Ventricular level of this drug at 3 hours showed higher than expected after intravenous administration in an infant suffered from ventriculitis.

Out of 5 cases under this investigation, excellent results were obtained in 2 of *Proteus* infection. In other 2 cases in which *Mycoplasma* infection was suspected, this drug was effective in 1, but ineffective in an other clinically. In the last case of unknown organism, this drug was unsatisfactory.