

## 小児科領域における Fosfomycin (Fosfomycin-Na) の基礎的ならびに臨床的検討

西村 忠史・小谷 泰・吉田 亮三  
高島 俊夫・浅谷 泰規

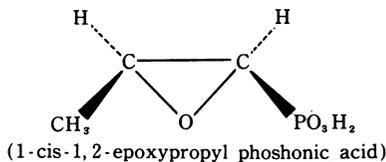
大阪医科大学小児科

難治感染症が増加している今日、その臨床像の解明によって、生体因子への配慮と同時にこれらに対するより有効な抗菌薬剤の発見、開発は、当然期待されるところである。とくにこれらの病原微生物、なかでも主に緑膿菌をはじめグラム陰性桿菌に対しては、治療面からも種々の問題が提起されている。

1969年アメリカ Merck 社、スペイン CAPA 社で共同開発された Fosfomycin (以下 FOM と略す) は、現在は合成法によってはいるが、*Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes*, *S. wedmorensis* などの放線菌によって生産される抗生物質である。本剤は極めて簡単な化学構造式を示し、低分子量のユニークな特徴をもっている。

すなわち 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid.

Chemical structure of fosfomycin



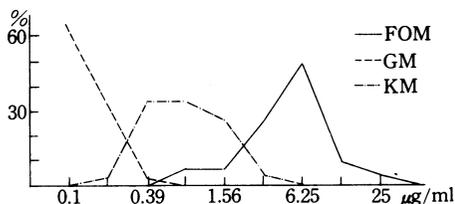
そして本剤は peptidoglycan 合成第 1 段階の阻害作用をなし、広域抗生物質として、殺菌的作用を示す。

グラム陰性桿菌に対する抗菌力もすぐれ、その有効性は *in vitro* より *in vivo* においてより明らかに証明されている。

本剤には静注用としての Na 塩、経口用として Ca 塩

Fig. 1 Distribution of sensitivity of *Staph. aureus* to fosfomycin

	Strains	MIC $\mu\text{g/ml}$								
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
FOM	31				2	2	8	15	3	1
GM	28	18	9	1						
KM	27		1	9	9	7	1			



がある。

著者らは今回、小児重症グラム陰性桿菌感染症とくに緑膿菌感染症に対し、静注用製剤の治療を試みたので、その成績と併わせて若干の基礎的検討成績について述べる。

## 1. 抗菌力

病巣由来 coagulase 陽性細菌 31 株、緑膿菌 32 株に対する FOM の抗菌力を測定した。方法はホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法の通りに、nutrient agar (Difco) を用い、寒天平板稀釈で行なった。

## (i) Coagulase 陽性細菌: (Fig. 1)

Coagulase 陽性細菌の感受性分布は、0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、感受性分布のピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

同時に行なった GM, KM と比べると、GM には 5~6 管、KM に 3~4 管抗菌力は劣った。

## (ii) 緑膿菌: (Fig. 2)

緑膿菌 32 株のうち 31 株は 6.25~50  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で発育阻止され、感受性分布ピークは 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

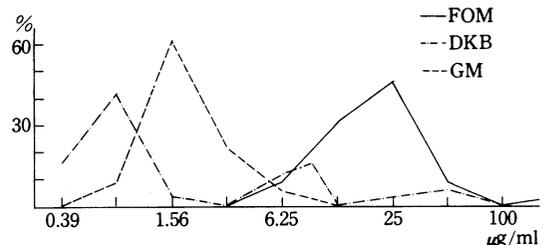
感受性相関では FOM 抗菌力は GM に比べ 3~4 管、DKB には 32 株中 19 株が 5~6 管劣った。

## 2. 吸収、排泄

健康小児 (13歳 7ヵ月)、急性腎炎患児 (14歳) の 2例に FOM 500 mg を 5% glucose 20 ml に溶解、3分間で静注し、静注後 15分、30分、1, 2, 4, 6時間に採血、血中濃度を測定した。また尿中排泄量は静注後 2, 4, 6時間に全尿を回収して測定、6時間までの排泄率は投与量と

Fig. 2 Distribution of sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to fosfomycin

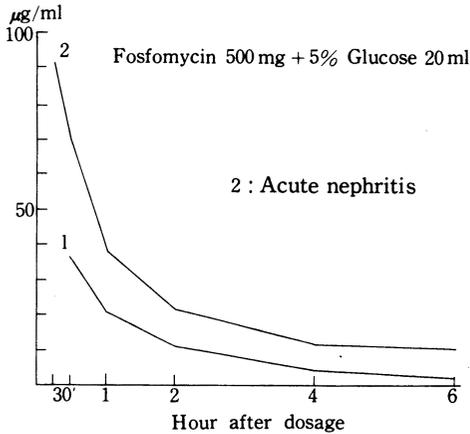
	Strains	MIC $\mu\text{g/ml}$									
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
FOM	32					3	10	15	3		1
DKB	31	5	13	1		4	5	1	2		
GM	31		3	19	7	2					



の比をもってあらわした。

濃度測定は、ホスホマイシン体液濃度測定小委員会の方法ののっとり、*Proteus* sp. (MB 838) を検定菌としてカップ法で nutrient agar (Difco) を用いて測定した。

Fig. 3 Concentration in serum of children after intravenous administration of fosfomycin



Name	Age	B.W.	15'	30'	1	2	4	6
1. M.Z.	13.7 Y.	43.5kg		36	20	11.6	4.1	1.6
2. R.Y.	14.0 Y.	44.0kg	92	70	38	21.5	12.0	11.5

Standard は血中濃度測定には、人血清稀釈液を、尿中濃度測定には 0.05M tris buffer pH 7.0 を使用した。

血中濃度は、症例 1 では静注後 30 分に 36.0 µg/ml, 2 時間 11.6 µg/ml となり、6 時間後には 1.6 µg/ml であった (Fig. 3)。いっぽう、腎炎患児では、静注 15 分後 92 µg/ml, 1 時間後 70 µg/ml, 6 時間後でも 11.5 µg/ml と高値を示した。

尿中排泄は 6 時間までに症例 1, 205.5 mg, 症例 2, 176.5 mg, 排泄率それぞれ 41.4%, 35.5% で、大部分が静注後 2 時間までに排泄された (Table 1)。

3. 臨床使用成績

小児重症感染症 4 例, すなわち敗血症 3 例, 膿胸 1 例に使用した。年齢は生後 6 日~10 カ月の未熟児, 新生児, 乳児で、本剤を体重 110~200 mg/kg, 1 日 3 回に分割, one shot で静注した。なお、投与期間は 6~9 日間で、症例 2 では 16 日間のネプライザーによる投与を併用した (Table 2)。

症例 1 緑膿菌敗血症, 6 日, 女児 (Fig. 4)

2,060 g 未熟児で出生, 吐乳強く生後 4 日目, 先天性食道閉塞の診断をうけ、胃瘻造設術, 9 日目に食道気管支瘻離断術をうけた。

その後、喘鳴つよく、白血球数 12,000/mm<sup>3</sup>, ABPC 1 日 100~200 mg の静注をうけていた。なお 9 日目に喀痰培養により緑膿菌を検出していた。9 月 26 日 (生後 22 日)

Fig. 4 Case 1 Y.S. Sepsis, 6 days, F, 2500 g

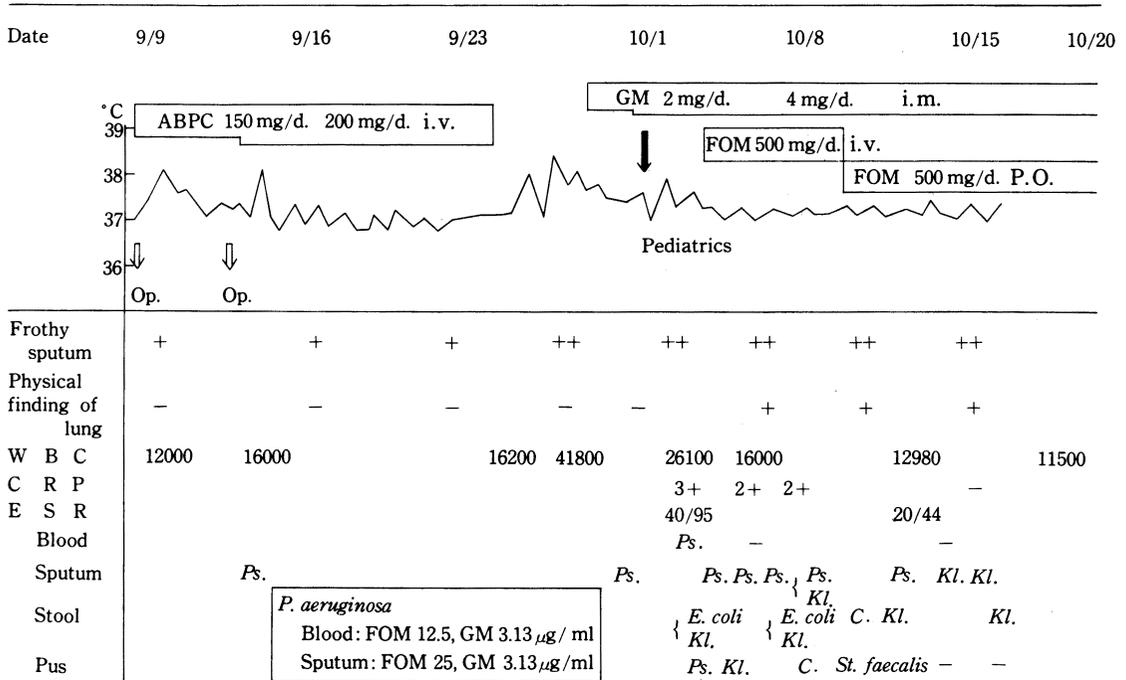


Fig. 5 Case 2 H.D., Sepsis, 12 days, M, 2515 g

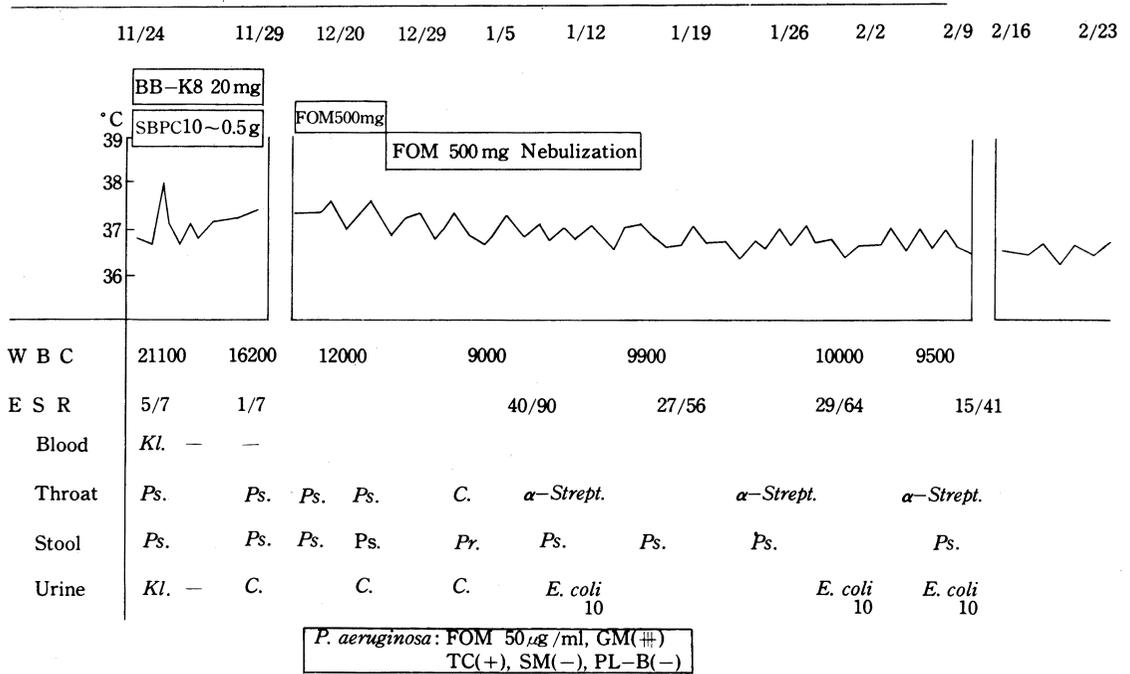
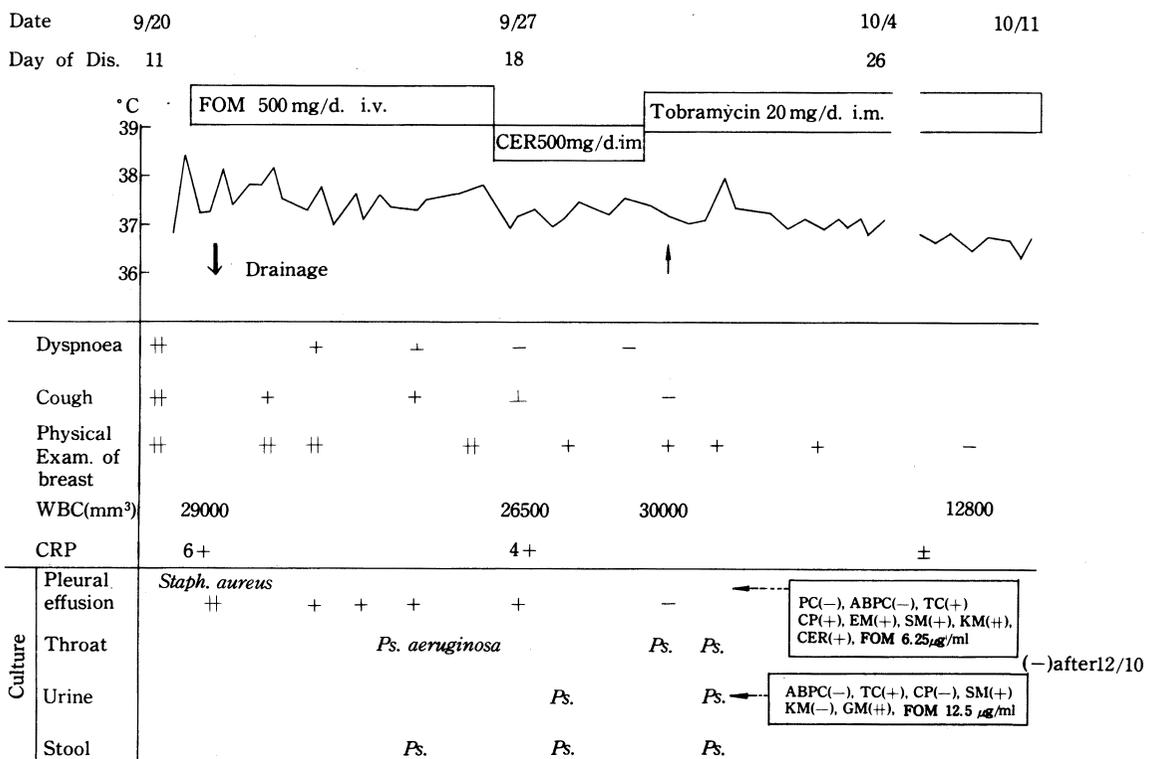


Fig. 6 Case 3, K.M., Pyothorax, 1M, F, 4638g



頃から発熱，白血球増多を示すようになったため10月1日小児科に転科された。喘鳴著明，白血球数41,800/mm<sup>3</sup>。

転科前，血液培養で緑膿菌を検出，GM 1日2~4 mg 投与を行っていた。やや解熱傾向を示し，白血球数も26,100/mm<sup>3</sup>となったが，血中緑膿菌陰性化せず，FOM 1日500 mg 静注を施行した。3日目菌陰性となったが，喀痰緑膿菌消失せず，6日目からFOM-Caの内服をGMに併用，3日後から陰性になった。なお，FOMの緑膿菌に対するMICは，血中菌12.5 µg/ml，喀痰中菌25.0 µg/mlであった。

**症例2** 肺炎桿菌敗血症後緑膿菌感染，12日，男児 (Fig. 5)

2,400 g 未熟児で出生，生後4日目から肺炎桿菌敗血症として治療を受け順調に経過していた。しかし喘鳴がつよく，肺レ線像の改善がみられず，咽頭，糞便で緑膿菌を純培養状に検出するようになった。BB-K 8，SBPCは無効のためFOM 1日500 mg 静注，引続き1日500 mgのnebulizationを13日間行なった。静注により咽頭緑膿菌は消失したが，糞便中緑膿菌は消失せず，その後FOM-Ca 1日500 mg 経口投与によって陰性化した。FOM-Na

の緑膿菌に対するMICは50 µg/mlであった。

**症例3** プ菌性膿胸，35日，女児 (Fig. 6)

入院4日前から発熱38.3℃，咳嗽激しく，呼吸困難を認めた。CP，ABPCの治療をうけていたが，呼吸困難強度となったため，本院に入院した。右膿胸，穿刺膿からcoagulase陽性菌を検出した。Drainage施行。FOM 1日500 mg 静注，起炎菌の推移をみた。6日間投与し，菌量がやや減少したが，いぜん陽性，その後CER，Tobramycin投与により陰性化した。

なお本剤では，2回部位をかえ輸液に加え，本剤の投与を行なったが3日目に静脈炎をおこした。本剤使用中止後は異常を認めなかった。なおcoagulase陽性菌に対するFOMのMICは6.25 µg/mlで，とくに使用中に緑膿菌を咽頭，糞便中から検出した。これらに対するFOMのMICは12.5 µg/mlであった。

**症例4** プ菌性敗血症→緑膿菌性副鼻腔炎，上顎洞炎，10ヵ月，男児 (Fig. 7)

発熱，左眼瞼腫脹で来院。蜂窩織炎の診断で入院した。入院時，左眼瞼から頬部にかけ，発赤，腫脹著明，圧痛も強度であった。血液，眼脂，副鼻腔分泌液からcoagu-

Table 1 Urinary excretion of fosfomycin

	Name	Age	B. W.	Hour after dosage (mg)			Total	Recovery
				2	4	6		
1	M. Z.	13.7 y.	43.5 kg	180	2.0	23.5	205.5 mg	41.4 %
2	R. Y.	14.0	44.0 kg	104.5	50.4	21.6	176.5 mg	35.5 %

Table 2 Clinical results

Case	Patient	Sex	Age	B.W. (kg)	Disease	Organism	FOM		Result	Side effect	
							Daily dose	Duration			
1	Y.S.	F	6 d.	2.5	Sepsis	<i>P. aeruginosa</i> { FOM 12.5* 25** GM 3.13	500mg	6	+	-	
2	H.D.	M	12 d.	2.5	Sepsis	<i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i> (Throat, Stool)	500mg 500mg # 500mg***	8 13 16	+	+	-
3	K.M.	F	35 d.	4.6	Pyothorax	<i>Staph. aureus</i> FOM 6.25 <i>P. aeruginosa</i> (Throat, Urine)	500mg	6	-	-	Phlebitis
4	M.I.	M	10 M.	9.0	Sepsis Sinuitis Osteomyelitis	<i>Staph. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> (Paranasal sinus)	1,000mg	9	+	-	-

\* Strain isolated from blood  
\*\* Strain isolated from sputum

\*\*\* FOM-Ca  
# Nebulization



Table 3 Sensitivity of organisms isolated from case 4 to antibiotics

13/8 Blood	<i>Staph. aureus</i> PC(-),ABPC(-),CP(+),TC(+) EM(-),SM(+),KM(+),CER(+) MCI PC(+),MPI PC(+)
15/8 Throat	<i>Staph. aureus</i> PC(-),ABPC(-),CP(+),TC(+) EM(-),SM(+),KM(+),CER(+) MCI PC(+),MPI PC(+)
16/8 Nasal cavity	<i>Staph. aureus</i> PC(-),ABPC(-),CP(+),TC(+) EM(+),SM(+),KM(+),CER(+) MCI PC(+),MPI PC(+)
16/8 Stool	<i>E. coli</i> PC(-),ABPC(+),CP(+),TC(+) EM(-),SM(+),KM(+),CER(+) GM(+)
17/8 Urine	<i>Ps. aeruginosa</i> PC(-),ABPC(-),CP(-),TC(+) EM(-),SM(+),KM(-),CER(-) GM(+),PL-B(+)
23/8 Paranasal sinus	<i>Ps. aeruginosa</i> PC(-),ABPC(-),CP(-),TC(+) EM(-),SM(+),KM(-),CER(-) GM(+),PL-B(-)
24/8 Thoracic aspirate(r.)	<i>Staph. aureus</i> PC(-),ABPC(-),CP(+),TC(+) EM(-),SM(+),KM(+),CER(-)
24/8 Thoracic aspirate(l.)	<i>Staph. aureus</i> PC(-),ABPC(-),CP(+),TC(-) EM(-),SM(-),KM(+),CER(+) MCI PC(-),MPI PC(-)

lase 陽性ブ菌検出, CER 1 日 1,000~1,250 mg 静注する。菌陰性化せず, CER 1 日 1,750 mg に増量, MPIPC の併用によって, 第 12 日目血中菌は陰性となった。しかし咽頭, 鼻腔, 眼脂からブ菌を検出。第 4, 5 日目には尿中から緑膿菌を認めたが, 第 7 日には大腸菌に交代した。顔面腫脹も入院第 4 日から軽減していたが, 第 13 日から再び腫脹強度となり, この頃から副鼻腔から膿流出, 緑膿菌を優勢に検出するようになった。そこで GM, SBPC の併用療法を行なったが, 菌消失みられず, さらに FOM-Ca 1 日 1.5 g を投与したが, 咽頭, 副鼻腔からの緑膿菌, ブ菌の陰性化はみられなかった。そこで FOM-Na 1 日 1.0 g 静注を 9 日間使用, 両菌とも陰性となった(副鼻腔第 29 日, 咽頭第 42 日)。なお, 第 14 日頃から左膿胸, 右上腕骨髄炎を併発。第 21 日には前頭骨にも, 骨破砕像を認めた。本症例における病単分離菌の薬剤感受性成績は表示 (Table 3) したが, FOM の緑膿菌に対する MIC

は 12.5 µg/ml であった。

以上, 小児重症細菌感染症 4 例に, 本剤の治療を試み, 有効 3 例, 無効 1 例の結果を得た。

#### 4. 副作用

症例 3 では, 注射部位をかえても, 2 回の静脈炎をおこし, その他の使用抗生物質では, とくに自覚的な異常を認めなかった。またこれら全例では血液所見 (RBC, WBC, Ht), 血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT), BUN らに本剤による異常はみられなかった。

#### 5. むすび

すでに述べたように, 極めて特異的な化学構造と作用機作をもった Fosfomycin がグラム陰性桿菌による難治感染症の増加している今日, 開発されたことは, 臨床面での期待も大きい。In vitro での抗菌力は, 著者らの成績でも明らかなように従来の特定抗生物質に比し決してすぐれているとはいえない。しかし感染動物実験, また実際の臨床治療からみても in vitro より in vivo の有効性が明らかにされていることは興味深い。

抗原性がなく, 毒性の低い本剤の使用には, 今後投与方法, 量の面で検討されるべきであろう。すでに髄腔移行のよいことが報告され, 小児科領域でのグラム陰性桿菌感染症に対し, 単独, 併用の使用成績の集積が望まれる。

著者らの緑膿菌感染症に対しては, 有効な結果がみられたが, 本症の特徴を考えると, なお投与量の増量が痛感された。本剤は Na 塩ゆえに大量投与に伴う Na への影響は無視できないが, 1 日 200~400 mg/kg one shot 3~4 回分割投与が望ましいと考えられる。なお緑膿菌感染症治療における従来の有効抗生物質の副作用への配慮を考えると, 本剤における Na 塩, Ca 塩の併用, また他剤との併用など検討すべき点が今後課せられた問題ともなろう。

#### 文 献

- 1) STAPLEY, E.O ; HENDLIN, D., MATA, J.M., JACKSON, M., WALLI, H., HERNANDEZ, S., MOCHALES, S., CURRIE, S.A. & MILLER, R.M. : Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. Antimicrob. Agents & Chemoth. - 1969 : 284 ~ 290, 1970
- 2) FOLTZ, E.L. & WALLICK, H. : Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemoth. - 1969 : 316 ~ 321, 1970
- 3) 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, 第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 23 : 3226 ~ 3231, 1975

---

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF  
FOSFOMYCIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, RYOZO YOSHIDA,  
TOSHIO TAKASHIMA and YASUNORI ASATANI  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of fosfomycin-Na. The results were as follows.

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 31 strains of *Staph. aureus* and 32 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients. The growth of all strains of *Staph. aureus* was inhibited in concentration of less than 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The growth of 31 of 32 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was inhibited in concentration of less than 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . And the peak of distribution of sensitivity of *Staph. aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* to fosfomycin was at 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively.

Fosfomycin-Na was given a single intravenous dose of 500 mg to 2 children.

The maximum blood level was reached at 15 minutes and 30 minutes after administration, 92  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 36.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively.

The excretion rate of fosfomycin in the urine after a single intravenous dosing was 35.5~41.4% up to 6 hours of period.

Fosfomycin-Na was effective in 3 of 4 cases of serious bacterial infections (*Pseudomonas* sepsis and staphylococcal pyothorax).

Phlebitis was observed in one patient.