

## 小児科領域における静注用 Fosfomycin の臨床的研究

小林 裕・森川 嘉郎

春田 恒和・深谷 隆

神戸市立中央市民病院小児科

富沢 貞造・中村 凱次・近藤 郁子

京谷 征三・久保田 優・向井 幹夫

福井赤十字病院小児科

水野 信子

大阪市立城北市民病院小児科

われわれは前に、小児科領域における本剤の Ca 塩の経口投与について、腸管感染症には著効を奏したが、他の感染症、とくに尿路感染症についてはやや不十分な成績しか得られなかったことを報告した<sup>1)</sup>。これは本剤の経口投与時の吸収が不十分なため<sup>2)</sup>ではないかと考えられ、したがって、非経口投与時の効果が問題となるが、今回われわれは明治製薬から静注用製剤である Na 塩を提供されたので、検討を試みた。

## 対象および方法

対象は神戸市立中央市民病院、福井赤十字および大阪市立城北市民病院の小児科病棟入院患児 12 例で、疾患別には肺炎 4 例、化膿性髄膜炎、扁桃炎各 2 例、膿胸、パラチフス B の疑い、頸部リンパ節炎、鼻中隔膿瘍各 1 例、年齢は 4 カ月から 9 歳 5 カ月の間、男児 4 例、女児 8 例であった。

投与量は 500 mg/kg 前後を適量の輸液剤中に溶解し、24 時間かけて持続点滴静注を行なった。溶解液の種

類および量は以下のとおりである。症例 1, 4: ソリタ T<sub>3</sub> G 1,000 ml。症例 2, 3: ソリタ T<sub>3</sub>G 500 ml。症例 7, 8: ソリタ T<sub>3</sub> 1,000 ml。症例 9: EL 2 号 240 ml。症例 10, 11: ソリタ T<sub>3</sub> 480 ml。症例 12: ソリタ T<sub>3</sub> 500 ml。症例 5, 6: Fig. 1, 2 参照。ただし、2 例は約 200 mg/kg、1 例は 400 mg/kg で、この 400 mg/kg の例 (症例 12) は 167 mg/kg を生理食塩水 20 ml に溶解、10 分間かけての one shot 静注を、初日 1 回、第 2 日 2 回、第 3 日 4 回行なった後、24 時間持続点滴静注に移行している。投与日数は最低 3 日、最高 28 日であった。

効果判定基準は、投与開始後 72 時間以内に起炎菌および主要症状所見が消失したものを著効、120 時間以内に消失したものを有効、その他を無効とした。ただし、肺炎においては下熱を主な指標とした。

12 例中 4 例について、血中および髄液中濃度測定を行なった。この際、測定材料は採取後、血液は血清を分離して、すぐに凍結しておき、測定時融解するようにした。

Table 1 The blood and CSF concentrations of FOM-Na during the 24-hour continuous drip infusion ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	FOM (mg/kg)	Specimen	Days after treatment							
						0	2	3	4	5	21	29	35
1	9y 5m	28.0	Pneumonia	500	Serum	0		224					
3	3y 8m	3.8	Pneumonia	500	Serum	0			104				
6	1y 8m	7.8	Influenzal meningitis	513	Serum		115	58.9	42.0		55.0	68.5	
					CSF	0	28.7	30.3	31.0		12.7	22.5	0*
11	2y 7m	12.5	Serous meningitis and abscess of the nasal septum	480	Serum		37.0			** 0			
					CSF		10.3	13.3		** 0			

\* The 7th day after withdrawal of FOM-Na

\*\* The next day after withdrawal of FOM-Na

Fig. 1 Case 5. Empyema 4 months old female. Body weight 6.1 kg, high fever of 5 days' duration dyspnea

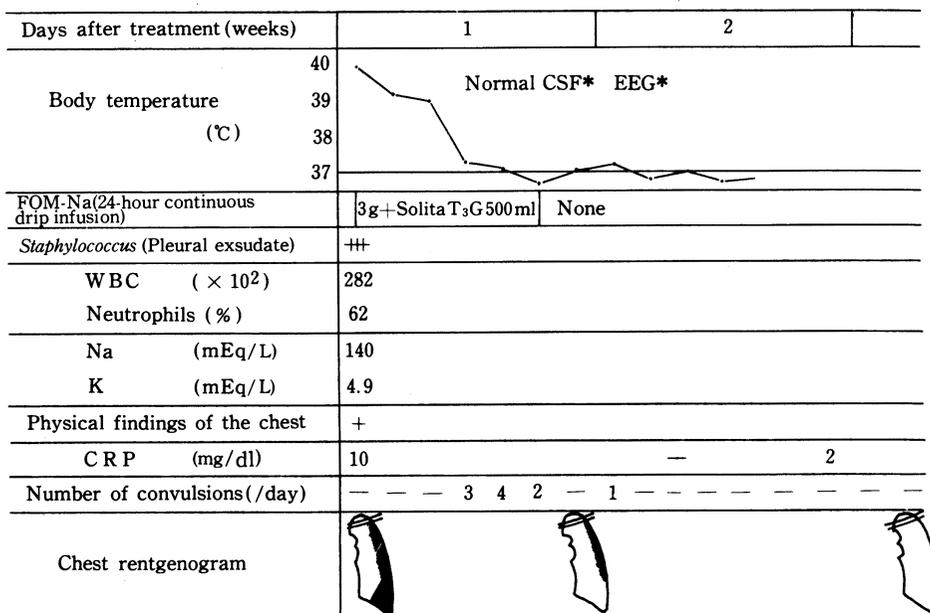
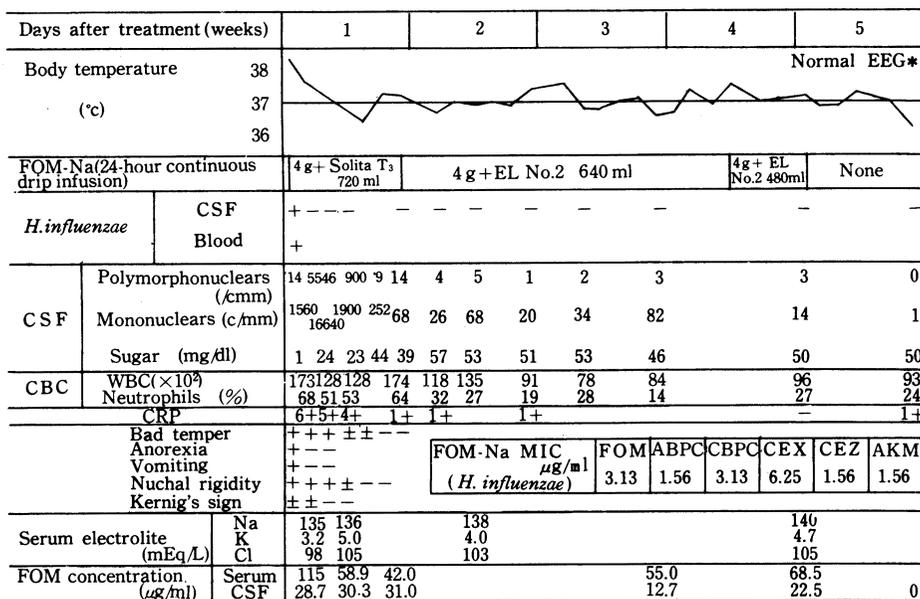


Fig. 2 Case 6. Influenzal meningitis 1 year and 8 months old female. Body weight 7.8 kg, FOM-Na started on the 5th day after onset of the disease



測定条件は *Proteus* sp. (MB 838) を被検菌とする薄層カップ法で、培地は pH 7.0 の普通寒天 (Difco)、標準曲線作製には pH 7.0 の 0.05M tris buffer を用いた。症例 6 から分離した *Hemophilus* の MIC 測定法は普通寒天 (Difco) に馬脱線維素血液を 10% に加え、チョコレート、寒天とした平板稀釈法で、供試菌の栄研ブイオン 37°C、20 時間培養液を replicating apparatus により接種、37

°C、24 時間培養後判定した。

成 績

1) 血中および髄液中濃度  
成績を Table 1 に示した。Table の症例 No. は Table 2 と同じものを使用してある。いずれも約 500 mg/kg 24 時間持続点滴静注例であるが、症例によってかなりのばらつきがみられた。これには、均等に点滴をしているつ

Table 2 Clinical results of the 24-hour continuous drip infusion of FOM-Na in the treatment

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	FOM-Na				Antecedent ineffective antibiotic
						Daily dose (g)	mg/kg	Duration (days)	Total amount (g)	
1	9y 5m	F	28.0	Pneumonia	Unknown	14.0	500	5	70.0	ABPC
2	10m	F	6.8	Pneumonia	Unknown	1.5	220	5	7.5	EM
3	3y 8m	F	15.0	Pneumonia	Unknown	7.5	500	5	37.5	ABPC, CP
4	8y 1m	M	24.7	Pneumonia	Unknown	5.0	200	5	25.0	ABPC CER
5	4m	F	6.1	Empyema	<i>Staph. aureus</i>	3.0	500	5	15.0	ABPC
6	1y 8m	F	7.8	Bacterial meningitis	<i>H. influenzae</i>	4.0	513	28	112.0	CP
7	6y 10m	M	18.0	Suspect of Paratyphus B	Unknown	9.0	500	5	4.5	CEZ, ABPC
8	7y 11m	F	20.0	Cervical lymphadenitis Cyclic vomiting	<i>Staph. aureus</i>	10.0	500	3	30.0	None
9	4y 7m	F	15.0	Lacunar tonsillitis Hepatosplenomegaly	<i>Staph. aureus</i>	7.0	467	4	28.0	CEX
10	2y	F	12.3	Tonsillitis Hepatosplenomegaly	<i>Staph. aureus</i>	6.0	488	6	36.0	CP
11	2y 7m	M	12.5	Abscess of the nasal septum Serous meningitis	<i>Staph. aureus</i>	6.0	480	3	18.0	CEZ
12	4y	M	15.0	Bacterial meningitis	Unknown	* 6.0	400	18	77.0	CER, CBPC GM, KM, etc.

\* One-shot intravenous injection of FOM-Na (1g dissolved in 20ml of physiological saline) for the first

もりでもその入り方かなりの動揺があるであろうこと、それを誘う1因子として、採血時泣くために静脈圧が上り点滴液の滴下が減少するので、採血に時間がかかると血中濃度が低下する可能性があることも影響していると思われる。これは側管から採血すれば防げるが、採血可能量が少なく、また採血の際、高濃度のFOMを含む点滴液が混入する可能性がある。いずれにしても幼児ではこのような誤差はある程度止むを得ないが、ともかく少なくとも40 µg/ml以上の血中濃度が持続することは確実であると考えられる。

髄液中濃度は血中濃度の1/4~3/4の値が得られた。とくに漿液性髄膜炎(症例11)でも10 µg/mlを超える値が得られたことは注目に値する。

## 2) 臨床効果

各症例の概要、効果および副作用をTable 2に示した。肺炎4例中著効3、無効1例、膿胸1例では有効、化膿性髄膜炎では著効1、無効1例、頸部リンパ節炎1例、扁桃炎2例にはいずれも有効、パラチフスBの疑い1例、鼻中隔膿瘍の1例にはいずれも無効であった。12例中著効4例、有効4例、無効4例で、有効率66.7%であった。

症例5 Fig.1に経過を示した。4カ月の膿胸例である。5日前から高熱が持続し、元気がなく、飲思不良。咳嗽、下痢、嘔吐はないが、機嫌悪く、呼吸困難を認め、胸部XPで左肺野に浸潤影と蓄水を証明し、入院した。胸水からは黄色ブドウ球菌が証明された。入院前ABPCが投与されていたが無効で、ディスク法による耐性検査で耐性であった。ただちにFOM 1日3g(500 mg/kg)の24時間持

## of acute bacterial infections in children

Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
4-Fever, 6-Rale, 7-X-ray	Excellent	None
3-Fever, 4-Rale, 7-Cough, 12-X-ray	Excellent	None
3-Fever, 7-X-ray, 8-Rale, cough	Excellent	None
7-Fever, 10-Rale, 4-R.alaenasi, 14-X-ray	Failure	Erythema multiforme
See Fig. 1	Good	Convulsion
See Fig. 2	Excellent	None
Fever continued	Failure	None
2-Fever, 3-Injected throat, 5-Lymphnode	Good	None
3-Fever, 5-Injected throat and white coat, splenomegaly	Good	None
5-Fever, 2-Splenomegaly, 7-Injected throat	Good	None
Fever and swelling continued	Failure	None
Fever and CSF findings were unchanged	Failure	Vascular pain (?)

three days.

続点滴静注を開始した。投与開始4日目にはほぼ下熱, 7日目のXPで陰影著明に縮小, 18日目のXPでは消失していた。すなわち膿胸に対しては有効であったが, 下熱した4日目になっても元気, 飲思ともに不良, 流涎あり, 脈拍数150~160呼吸数50~60と上昇, 顔色蒼白となり, 同夕左上肢の振顫をきたし, 間もなく眼球右方に偏位, 意識が濁濁した。発作は数分で去ったが, その後も後頭部の攣縮が断続し, 夜に入って粗大な攣縮を伴う左半身の発作が2回あった。同様の発作は翌日4回, 翌々日2回あり, FOMを中止した。中止後は翌々日に1回の発作があっただけで, その後次第に元気, 飲思ともに回復した。最後の発作翌日の脳液では各誘導とも左右不整あり, 右のlazy activityと考えられ, てんかん波は認められず, 基礎波は月齢相当と考えられた。

**症例6** Fig. 2にインフルエンザ菌性髄膜炎の経過を示した。5日前から発熱, 4日前から嘔吐持続し, 2日前CPの経口投与をうけたが軽快せず入院した。入院時の髄液所見は多核球14, 単核球1,560/cmm(なおこの症例では終始単核球が優位であった), 糖1mg/dl, 蛋白188mg/dl, バンディ反応(4+)で, 髄液, 血液から*H. influenzae*を検出した。検出菌のFOMのMICは3.13 $\mu$ g/mlで, その他ABPC, CBPC, CEZ, AKMにも感受性であった。FOM 513mg/kg 24時間持続点滴静注で, 翌日嘔吐停止, 食思回復し, 3日目下熱, ケルニッヒ徴候消失, 5日目頂部強直とれ, 6日目機嫌良好となった。髄液中の菌は翌日には陰性となり, 細胞数は翌日22,186/cmmといったん増加したが, 以後次第に減少, 7日目には82/cmmとなり, 糖量は4日目に44mg/dlとほぼ正常化した。CRPも7日目には(1+)となり, 末梢血も約2週間で正常化した。以後順調に経過し, FOMは28日間で中止したが, 再発はなく, 入院中の脳液には異常はみられず, 後遺症も認められなかった。著効例と考えられる。

## 3) 副作用

12例中1例に発疹, 1例に痙攣, 1例にone shot静注時血管痛らしいものを認めた。

発疹例は8歳1カ月の男児(症例4)で, FOM 1日200mg/kg 24時間持続点滴静注開始数時間後から顔面紅潮し, 3日目には顎下部, 胸部, 左前腕などに直径3~5mmの円形紅斑を生じ, 4日目全身に拡がり, 一部は中心部に小水泡を認め, 5日目発疹は融合した。6日目FOM中止後次第に消褪し, 数日後色素沈着を残すことなく消失した。発疹の組織像は多型滲出性紅斑に一致する。入院前にABPC, CERを使用しているが, FOM開始時には中止しており, 発疹出現は開始後3日目であるので, 無関係と考えられる。発疹出現当日ガンマベニンを2回静注しているため, それによる発疹も考慮しなければならないが, FOM開始後数時間から顔面紅潮がはじまっているので, これと発疹を一連のものと考えれば, FOMの副作用としなければならないであろう。しかし別と考えれば, ガンマベニンによる可能性も大きい。

痙攣をきたした症例(症例5)は前項で詳しく述べたが, 以前からてんかんがあったとは考えられず, 髄液所見正常で中枢神経系の感染症は否定でき, 電解質異常などもないので, いちおうやはりFOMによると考えるべきであろう。

血管痛については, はたしてそうであったかどうかかわからないが, one shot静注時の血管痛はかなり報告されている<sup>9)</sup>。

Table 3に各症例の臨床検査成績を示した。Tableの症例No.はTable 2と同じものを使用している。

尿、末梢血には本剤投与によると考えられる異常は認めなかった。

GOTは使用中上昇したものの2例(症例4, 9)を認めたが一過性で、他に使用前から高く使用後正常化したものが2例(症例7, 12)あった。

GPTは使用中上昇したものはなく、使用前から高く使用後正常化したものが3例(症例7, 9, 12)あった。

BUNは使用後上昇したものが1例(症例9)、使用前高く使用後正常化したものが1例(症例11)あった。症例9はFOM中止後3日目の検査で上昇しており、その間CEXを使用しているの、FOMによるものとは考え難い。

以上の成績からは、FOMによってGOT, GPT, BUNが上昇したと考えるべき症例はなかったといつてよいと思われる。

#### 考 按

本剤500 mgを成人にone shot静注したときの血中濃度は、15分値で20~30  $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度半減時間1.5時間、6時間までに約85%が尿中に回収される<sup>30-31)</sup>。本剤の臓器内移行は良好である<sup>3)</sup>のに、このように速やかに排泄されてしまうというのは、本剤が静注とともに全身組織に行きわたり、炎症局所にとどまらずにすぐまたでてしまうことを意味するのかも知れない。とすれば、血中濃度のpeakはたとえそれほど高くはなくても、one shot静注より持続点滴静注のほうがすぐれているのではないかと考えた。KESTLE & KIRBY<sup>3)</sup>は成人に125 mg/1時間の点滴静注で15  $\mu\text{g/ml}$ の一定の血中濃度が得られたという。この量は24時間点滴静注に換算すると1日3gであり、成人では1日50~60 mg/kgにあたる。しかし本剤の感受性菌に対するMICは6  $\mu\text{g/ml}$ 前後のものが多く<sup>30)</sup>、15  $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度ではものたらない感じがする。MICの5倍程度、すなわち30  $\mu\text{g/ml}$ 程度の血中濃度の持続を得るのにいくらか投与すればよいかについては報告がないが、小児は細胞外水分量が多く、同じ血中濃度を得るのに成人の2倍近い投与量を必要とする<sup>7)</sup>ことを考慮すると、おそらく相当の大量投与を必要とするであろうというのが、500 mg/kg 24時間持続点滴静注にふみきった理由である。

少数例ではあるが、Table 1のように、血中濃度に非常に個体差が認められた。この理由として、採血をめぐる技術的な誤差の可能性についてはすでに述べたが、もっとも大きな原因は腎のクリアランス能力の差であろう<sup>56)</sup>。

頻回に測定した症例6では、投与開始翌々日では100  $\mu\text{g/ml}$ を超える濃度が得られたが、その後は40~60  $\mu\text{g/ml}$ に落ち着き、蓄積は認められなかった。これは慣れによ

ってクリアランス能力が亢進し、平衡に達したものと考えられる。ともかく500 mg/kg 24時間持続点滴静注によっては、50  $\mu\text{g/ml}$ 前後以上の血中濃度が持続すると考えてよいであろう。

髄液中濃度については、2カ月の化膿性髄膜炎による脳室炎で、100 mg/kg one shot静注3時間後72.5、6時間後43.0  $\mu\text{g/ml}$ の脳室液内濃度が得られたという報告<sup>3)</sup>があるが、副島<sup>3)</sup>はほぼ正常の成人でone shot静注できわめて低い髄液中濃度しか得られなかったと述べている。われわれは漿液性髄膜炎の1例で血中濃度の約1/3弱の髄液中濃度を得た。また化膿性髄膜炎例では一般にもっと高かった。健常人からみれば、漿液性髄膜炎でも血液髄液関門の透過性が亢進していることは知られている<sup>3)</sup>けれども、本物質が低分子量の抗生物質であり、CPやサルファ剤が正常でもかなり移行する<sup>3)</sup>ことを考えれば、たんに健常人ということだけでは、副島の成績との差は理解し難いように思われる。健常人のばあいは、血液髄液関門がしっかりしているの、それを通過させるためには、たんに血中濃度を上げるだけでなく、それを持続させることが必要なのではないか、副島の症例がone shot静注であったのが、低濃度しか得られなかったもう1つの理由ではないかと考えられる。同様のことは髄膜炎回復期にも考えられるので、化膿性髄膜炎の治療には、本剤のばあいはone shot静注よりも持続点滴静注のほうが適しているのではなからうか。

われわれの使用例での有効率は66.7%であった。これは小児科領域での全国集計<sup>3)</sup>の有効率67.6%とほぼ一致する。有効率としてはあまり高いものとはいえないが、重症感染症を含んでいることを考えれば、まずまずの成績といえよう。なかでもインフルエンザ菌性髄膜炎に有効であったことは注目に値する。本症例から検出された*H. influenzae*のMICは3.13  $\mu\text{g/ml}$ であった。*H. influenzae*に対する本剤のMICの報告はまだ全くみられないので、株による差が大きいのかどうかは不明である。したがって、全国集計でインフルエンザ菌性髄膜炎の1例に無効であった<sup>3)</sup>理由はそれを意味するものかも知れないが、one shot静注のためかあるいは投与量の差によるのかも考えられる。いずれにしても本症に有効であったこと、高い髄液中濃度が得られたことは、広い抗菌域と相まって、化膿性髄膜炎の第1次選択の抗生剤となりうる可能性を示唆するものであろう。しかし連鎖球菌、双球菌に対するMICの成績がほとんどみられないので、今後その点の追求がなされねばならない。

パラチフスBと思われる症例には無効であった。本例は臨床症状からチフス症が強く疑われたが、菌を検出できず、ウィダール反応もパラチフスBに2管の上昇を示

Table 3 Laboratory findings of the patients treated

Case No.		1			2			3			4				5								
Duration of treatment(days)		5			5			5			5				5								
Days after treatment		0	4	7	0	2	6	0	5		0	4	6	15	0	4	6	0	2	3	6	8	
Urinalysis	Protein(mg/dl)	±	-	-	±		±	-	-		+	141	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sugar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	±	±	±	±		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Sedi- ments	RBC/HPF	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1~2				0
		WBC/HPF	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0~1
CBC	RBC( $\times 10^4$ )	441	491		458		443	445	380		453	383		376	340	332	403	325	410	376	417	378	
	Hb (g/dl)	12.3	13.6		14.8		14.4	13.9	10.8		12.6	10.7		12.2	9.7	9.0	11.3	10.4	11.8	11.3	10.7	10.4	
	WBC( $\times 10^2$ )	168	116		181		83	208	88		84	48		165	282	239	163	173	128	128	174	118	
	Neutrophils(%)	67	52		63		52	67	52		72	71		59	62	77	49	68	51	53	64	32	
	Eosinophils(%)	1	2		0		3	2	1		1	5		3	2	0	0	0	0	0	0	1	
	Reticulocytes(%)																	0.7	0.1	0	0.8	1.1	
	Platelet( $\times 10^4$ )																	18.9	19.2	22.6	70.4	18.6	
Bloodchemistry	GOT (u.)	34	30	28	32	23	39	40	29		45	55*	42	36	28	58*	35	27				26	
	GPT (u.)	11	17	18	19	6	31	18	8		7	15	22	23	11	26	22	13				12	
	APase (KING-ARMSTRONG U)	9.4	10.5	14.6	12.5	13.3	14.0				12.6	13.4	7.5	12.0	9.4	18.8	17.7	8.2				10.3	
	BUN (mg/dl)	7.5	7.4	15.4	10.3	7.1	13.0	8.5	5.9		12.2	12.6	8.6	10.4		11.0	5.6	8				7	
	Na (mEq/L)	140	141	132	139	142	143	134	138		132	138	141	139	140	137		135				136	
	K (mEq/L)	4.0	3.6	4.3	3.9	4.1	4.1	4.6	4.8		3.9	4.3	3.8	3.9	4.9	5.3		3.2				5.0	
	Cl (mEq/L)																	98				105	
ESR (mm/1hr.)	51									43	55	67	18										
CRP (mg/dl)	2.5	1.0	-	4.0		-	4+	2+		2.0		4.0	-	10.0		2.0	6+	5+	4+	1+	1+		

\*An abnormal value which was not acceptable as due to bacterial infection.

したが、最高80倍にすぎなかった。したがって、証拠不  
充分ではあるが、本剤中止後CPに変更し、5日で完全に  
下熱した。本剤はサルモネラ性腸炎には着効を奏すると

いわれる<sup>9)</sup>が、チフス症についての報告<sup>3)</sup>では有効例、無  
効例が相半ばしている。

本剤は毒性が低く、分解産物は単純なGlycolであり、

with the continuous drip infusion of FOM-Na

6				7			8		9					10				11		12						
28				5			3		4					6				3		18						
10	13	16	20	28	34	0	2	13	2	5	0	1	2	4	7	10	0	1	6	10	0	3	0	4	8	18
	-	-		15		-			±	-	30				-	-	50		-	20	80	15	+	+	+	+

血中濃度の持続によることも考慮して、今後大量投与にあたっては腎機能、痙攣の既往に注意する必要がある。と同時に、血中濃度を 30  $\mu\text{g/ml}$  前後に落ち着かせるためには、どの程度の投与量が適当かについて、今後さらに検討を重ねる必要があろう。

その他の検査成績については、本剤が Na 塩であるために、大量静注により血清電解質の変動が起こるのではないかと懸念されていたが、1日 500 mg/kg という大量を使用しても 24 時間持続点滴静注に関するかぎり、血清 Na の変動は全く認められなかった。GOT, GPT, BUN などの本剤によると考えられる有意の変動もみられなかった。

以上の成績から、本剤は小児細菌感染症の化学療法において、有用な抗生剤であると考えられる。本剤の体内分布から考えると、one shot 静注よりも持続点滴のほうがまさっているのではないと思われるが、24 時間持続点滴静注についてはまだ経験が少なく、どの程度の量でどの程度の血中濃度が得られるのかについてもまだ知識が不十分であり、今後さらに検討を重ねたい。

### 結 論

12 例の小児細菌感染症に FOM-Na 1 日 500 mg/kg を 24 時間かけて持続点滴静注し、以下の結論を得た。

1) 4 例において測定した点滴中の血中濃度は、最低の小児で 37.0  $\mu\text{g/ml}$ 、最高 224  $\mu\text{g/ml}$  を示し、個体差が強いが、少なくとも上記量で 50  $\mu\text{g/ml}$  前後以上の血中濃度の持続を得られるものと考えられた。

2 例において測定した髄液中濃度は 10.3~31.0  $\mu\text{g/ml}$  で、同時血中濃度の 1/4~3/4 であった。とくに漿液性髄膜炎でも 10  $\mu\text{g/ml}$  を越える血中濃度の 1/3 に近い値が得られたことは、本剤の良好な髄液中移行を物語るものであろう。

2) 使用効果は、肺炎 4 例中 3 例著効、1 例無効、膿胸 1 例有効、インフルエンザ菌性髄膜炎 1 例著効、起炎菌不明の化膿性髄膜炎 1 例無効、パラチフス B の疑い 1 例無効、頸部リンパ節炎 1 例有効、扁桃炎 2 例有効、鼻中隔膿瘍 1 例無効で、計 12 例中著効 4 例、有効 4 例、無効 4 例、有効率 66.7% であった。

3) 12 例中 1 例に発疹、1 例に痙攣を認めたが、本剤中止後消失し、後遺症はみられなかった。S-GOT, S-GPT, BUN の変動は認めなかった。本剤は Na 塩であるが、1 日 500 mg/kg という大量使用にもかかわらず、24 時間持続点滴静注という方法では、血清 Na の有意の変動は認められなかった。

4) 以上の成績から本剤は感受性のある細菌による小児の重症感染症にも有用な抗生剤であるといえる。

拙筆するにあたり、同定、MIC、濃度測定に協力された明治製菓研究所の諸兄姉に深甚の謝意を表します。

### 引用文献

- 1) 小林 裕, 富沢貞造, 寺村文男, 福田文男: 小児科領域における Fosfomycin dry syrup の臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 1834~1841, 1975
- 2) FOLTZ, E. L.; H. WALLICK & C. ROSENBLUM: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1969: 322~326, 1970
- 3) 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ラウンドテーブルディスカッション. *Chemotherapy* 23: 3226~3231, 1975
- 4) KESTLE, D. G. & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1969: 332~337, 1970
- 5) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1969: 316~321, 1970
- 6) KWAN, K. C.; D. A. WADKE & E. L. FOLTZ: Pharmacodynamics of phosphonomycin in man. I: Intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 60 (5): 678~685, 1971
- 7) 市橋治雄: 小児化学療法の特異性、臨床使用に際しての諸問題. *小児科臨床* 21 (1): 4~11, 1968
- 8) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉暁子, 田村時緒, 寺村文男: Cefazolin に関する臨床的研究、特に小児化膿性髄膜炎の治療成績ならびに各種化学療法剤の髄液中濃度を中心としての化膿性髄膜炎化学療法に関する文献的考察. *小児科紀要* 18 (5~6): 93~141, 1972
- 9) Fosfomycin の評価: 第 22 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム. *Chemotherapy* 22: 1546~1554, 1974

## CLINICAL EVALUATION OF FOSFOMYCIN NATRIUM SALT IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,

TSUNEKAZU HARUTA and TAKASHI FUKAYA

Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital

TEIZO TOMISAWA, KATSUJI NAKAMURA, IKUKO KONDO,

SEIZO KYOYA, MASARU KUBOTA and MIKIO MUKAI

Department of Pediatrics, Fukui Red Cross Hospital

NOBUKO MIZUNO

Department of Pediatrics, Osaka Municipal Shirokita Citizens Hospital

Twelve children with acute bacterial infections were treated with a 24-hour continuous drip infusion of fosfomycin-Na (FOM-Na) of 500 mg/kg/day

The results were as follows :

1. Blood concentration of FOM-Na during the continuous drip infusion was determined in 4 children and was in a range of maximum of 224  $\mu\text{g/ml}$  to a minimum of 37.0  $\mu\text{g/ml}$ . When the above dose of FOM-Na was given, its blood level was considered to be maintained at least above 40  $\mu\text{g/ml}$  irrespective of the individual differences. The concentrations of FOM-Na in CSF in 2 patients were 10.3 and 31.0  $\mu\text{g/ml}$  respectively, and were 1/4 to 3/4 of the simultaneously determined blood concentrations. A good transfer of FOM-Na through the blood brain barrier was also evidenced by the fact the CSF concentration was approximately equal to 1/3 of that of blood even in a case of serous meningitis.

2. The clinical responses were as follows : in 4 cases of pneumonia, excellent in 3 and failure in 1 ; good in 1 case of empyema ; excellent in 1 case of influenzal meningitis ; failure in 1 case of bacterial meningitis of unknown organism ; failure in 1 case of paratyphus B ; good in 1 case of cervical lymphadenitis ; good in 2 cases of tonsillitis ; and failure in 1 case of abscess of the nasal septum. The overall efficacy rate was 66.7% ; excellent in 4, good in 4, and failure in 4.

3. As to adverse reactions, skin rash developed in 1 patient and convulsion in another, both of which, however, were temporary and disappeared after withdrawal of FOM-Na. No alterations were noticed in blood chemistry, such as S-GOT, S-GPT and BUN. Although this antibiotic is a Na-salt, no significant changes of serum Na level was observed throughout the period of the continuous drip infusion in spite of the massive daily dosage of 500 mg/kg.

4. Based on the above results, FOM-Na is a useful antibiotic in the treatment of severe bacterial infections caused by the sensitive organisms.