

## Fosfomycin の使用経験

吉住 完・井沢 道

三重大学小児科

新しい抗生物質 Fosfomycin (以下 FOM と略) を使用する機会を得たので報告する。投与方法は経口および静注の2方法をとった。

## 投与方法および投与量

## 経口投与群:

顆粒または一部カプセル 100 mg/kg/day を3回に分割し毎食後に投与した。投与方法は乳児には水剤として、顆粒のまま服用できるものはそのまま服用させた。

## 静注投与群:

静注用 FOM, 1バイアル(1g)を蒸留水 20 ml に溶解し 100 mg/kg/day を目標に3回に分割し, 8時間毎に静脈内へ約5分かけて注入した。

## 効果判定基準

## 肺炎

著効: 3日以内に臨床症状の改善, 7日以内にレ線上陰影の消失したもの。

有効: 7日以内に臨床症状改善し, レ線上も陰影の改善の見られたもの。

やや有効: なんらかの臨床症状の改善の見られたものの。

無効: まったく改善の見られない, または悪化したものの。

## 尿路感染症

著効: 5日以内に臨床症状改善し, 膿尿, 尿中菌検出の陰性化したもの。

有効: 7日以内に臨床症状改善し, 膿尿なども改善を示したもの。

無効: なんら臨床的に改善の見られないもの。

## 臨床効果

## 経口投与群:

Table 1 に一括して臨床効果を示した。内訳は9名に11回使用したが年齢構成は生後40日目から7歳3カ月におよぶ。しかし乳幼児が主である。疾患の内訳は肺炎5例, 尿路感染症2例4回, 白血病, 無顆粒細胞症に伴なう中耳炎1例, 腺窩性扁桃炎1例の合計11例である。起炎菌は尿路感染症, 中耳炎ではそれぞれ尿, 膿培養により *Staph. epid.*, *Klebsiella*, *Ps. aerug.* を同定したが, 肺炎例では咽頭培養に由来するため常在菌と思われるものが多く, かならずしも起炎菌を反映しないものと思われる。使用期間は腺窩性扁桃炎の4日を除いては, ほぼ1週間

Table 1 Clinical effect of FOM (oral)

No.	Age, Sex	Body weight(kg)	Diagnosis	mg/day	mg/kg	Duration (days)	Causative organism	Side effect	Clinical effect	Remarks
1	40d ♂	4.47	Pneumonia	500	110	9	<i>E. coli</i>	Diarrhea	Excellent	ABPC combined
2	6m ♂	8.0	"	800	100	6	<i>Cand. alb.</i> <i>Staph. aur.</i> <i>Str. virid.</i>	"	Good	CER combined for 2 days
3	2y9m ♂	7.8	"	800	100	16	<i>Klebsiella</i>	(-)	Fair	Severe C.P.
4	4y3m ♂	15.7	"	1500	96	9	<i>Cand. alb.</i> <i>Staph. aur.</i> <i>Staph. epid.</i>	Diarrhea	Excellent	
5	4y6m ♂	17.9	"	1500	83	7	<i>Cand. alb.</i> <i>Str. virid.</i> <i>Staph. epid.</i>	"	Good	
6	10m ♂	7.7	Pyelitis with malformation of urinary tr.	800	104	7	<i>Staph. epid.</i>	(-)	Unknown	Hydronephrosis, Chronic urinary tr. infection
10						<i>Staph. epid.</i>	Diarrhea	Excellent		
7						<i>Staph. epid.</i>	"	Excellent		
9	7y3m ♀	17.0	Pyelitis	1500	90	15	<i>Klebsiella</i>	"	Excellent	
*10	3y5m ♀	16.8	Otitis media	2250	130	12	<i>Ps. aerug.</i>	(-)	Fair	AML, Agranulocytosis
11	5m ♂	7.0	Angina lacunaris	700	100	4	?	(-)	Good	

\* Capsules administered

Table 2 Clinical effect of FOM (i.v.)

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	mg/day	mg/kg	Duration	Causative organism	Side effect	Clinical effect	Remarks
1	12y ♂	16	Pneumonia	1600	100	2 weeks	Gr(-)bacilli	-	Good	
2	4 m♀	8	"	800	100	2 "	<i>Klebsiella Str. virid.</i>	Diarrhea	Good	
3	4 y ♂	14	"	1500	107	8 days	<i>Str. virid.</i>	-	Poor	
4	3 y ♀	15	"	1200	80	6 "	<i>Str. virid.</i>	-	Unknown	Viral ?
5	4 y ♀	15	Sepsis, Otitis media, Gingivitis, AML	1500	100	3 weeks	<i>E. coli Str. virid. Candida</i>	Diarrhea	Good	Agranulocytosis

Fig. 1 12 yrs ♂ CP + Pneumonia (16kg)

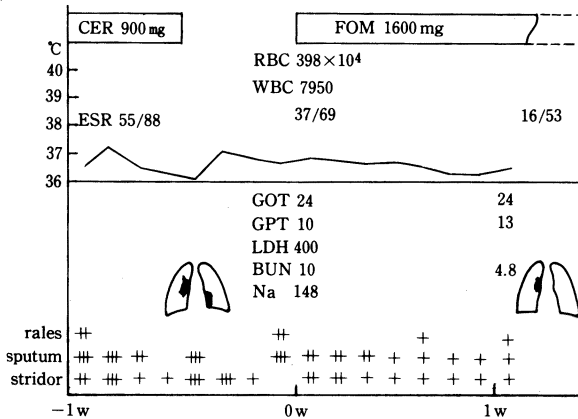
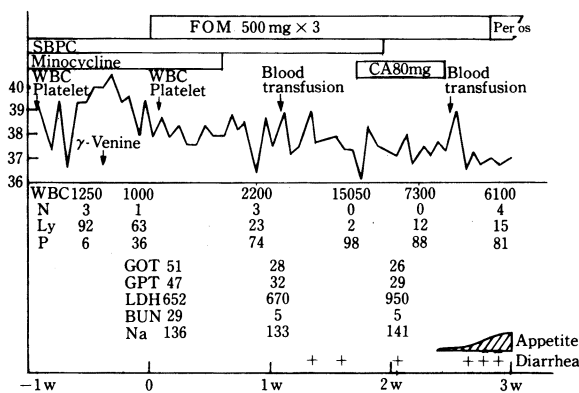


Fig. 2 4 yrs ♀ AML, Otitis media, Gingivitis, Sepsis (15kg)



以上をめやすに使用した。前後に他剤を使用したものが多いが治験中は第1, 2例を除いてはほぼFOM単独使用によるものである。

臨床効果は肺炎5例中著効2例, 有効2例, やや有効1例, 尿路感染症4治験例では著効3例, 不明1例である。第10例の3歳5カ月女児例は急性骨髄性白血病児であり長期無顆粒細胞症を呈し種々の感染症をくり返していた。当時左耳漏をきたし中耳炎の診断のもとにCER, CB-

PCなどを使用していたが改善せず, *Ps. aeruginosa*が検出されていた。FOMを12日間使用したところ耳漏が減少したためやや有効と判定, 第11例の扁桃炎例は発熱, 咽頭発赤腫張をきたし来院, 本剤4日間の使用により下熱し膿点の消失を見たため有効と判定した。

#### 静注群:

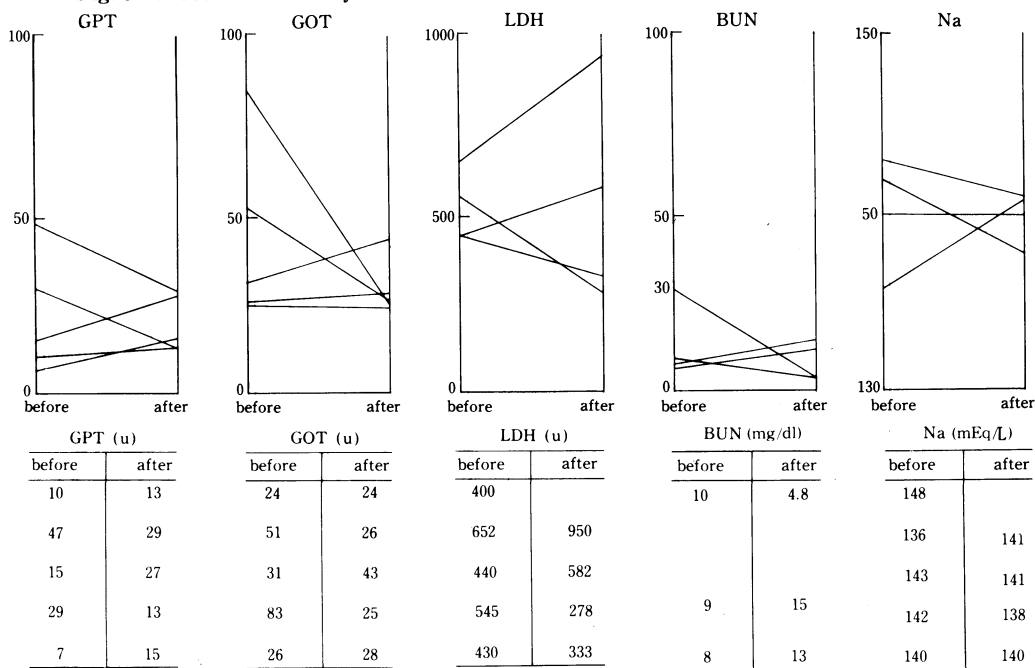
小児科領域で7日以上にわたり1日3回静脈内投与可能な機会がかならずしも多くない。しかし5例に使用する機会を得た。その概略はTable 2に示す。年齢は4カ月から12歳におよぶが, 12歳の男児1例を除くとすべて4歳以下の乳幼児である。疾患の内訳は肺炎4例と白血球, 無顆粒細胞症に伴う中耳炎, 歯ぎん炎および敗血症の疑いのある1症例である。細菌検査では肺炎のばい菌は咽頭培養により, 白血球のばい菌は咽頭および便培養により同定されたものである。第5例の白血球例では血液, 耳漏からは菌は検出されなかった。使用期間は6日から21日間におよぶ。

肺炎4例中3例は無気肺合併, そのうち2例は重度の心身障害を伴うものであるが, その2例で陰影の軽快, 咳嗽, 喀痰排出の軽快を見たため有効と判定した。第3例では8日間の使用にもかかわらず浸潤陰影はかえって増悪し他剤に変更, 無効と判定, 第4例は約6日間の使用により著明に陰影および臨床症状の改善を示したが急性期の末梢白血球数6,300と少なくviral pneumoniaの疑いがあるため効果は不明と判定した。第5例の白血球例ではSBPC, minocyclineなどの使用にもかかわらず弛張熱がつづき, 壊死性歯ぎん炎, 耳漏の見られた症例であるが約3週間のFOMの使用および白血球, 血小板, 新鮮血輸血などの支持療法の結果, 徐々に下熱し, 食欲も出はじめたため有効と判定した。第1例および第5例の臨床経過はそれぞれFig. 1, 2に簡単に示した。

#### 考 按

FOM使用により経口剤投与群11例中10例, 静注群5例中3例にそれぞれ有効性を認めた。CBPC, SBPC, DKB, GMなどに加えて本治験中*Pseudomonas*にも

Fig. 3 Blood biochemistry before and after intravenous administration of FOM



ある程度有効な症例の見られたことは、本薬剤の化学構造がまったく新しいことから今後の発展に大いに期待できるものがある。しかし使用にあたって、いささかの問題点も認められたので、その点について検討してみたい。

まず経口剤については顆粒1gあたりの力価が低いため必要量を投与するのに幼児乳児でもかなりの量を服用させる必要がある。幸い製剤に苦味などが無いため救いとなっているが今後検討されるべきであろう。

いっぽう内服剤では11例中7例(64%)に下痢を認めた。この下痢は服用直後から生ずるもの、かなり遅発するものなどさまざまであり、その程度も1日数回から10数回、ときに血便を伴うものも認められた。この下痢の原因については明らかでないが服薬を中止すると軽快することからやはり本剤が関係しているものと考えられる。静注群は5例と少ないが2例(40%)に下痢を伴わない経口剤に比して、下痢の発症はやや低いように思われる。経口剤による下痢の多発については経口剤の消化管からの吸収および腸内細菌叢の変化など検討してみる必要がある。薬疹、嘔吐などを認めた症例は1例も見られなかった。

経口投与群では投与前後に T. prot.(4例実施), A/G(1例), GOT(8例), GPT(8例), LDH(6例), Alk-P(3例), BUN(7例), Na(3例), K(2例), Cl(1例)を測定した。いずれも正常範囲内で、とくに FOM 投与後の transaminase に関しては GOT, CPT ともたかだか

40単位であり、報告された高トランスアミナーゼ症は認められなかった。

いっぽう静注群での使用前後の血液生化学検査(GPT, GOT各5例, LDH, BUN, Na各4例)は Fig. 3に示すように、ほとんど正常範囲であり高 Na血症も認められなかった。1例だけ LDHの高値を示したが、この LDH高値を示した症例は白血病例であり、病的細胞数が増加している時期に一致しており、FOM投与による影響ではなく基礎疾患によるものと思われる。その他静注群では血管痛を訴えるものがあった。FOMに関してはさらに MICなど今後検討されるべき問題も多々あるが、本剤がまったく新しい化学構造であり、今後投与法の検討あるいは薬剤、製剤そのものの発展ということも含めて大いに期待すべき薬剤といわねばならない。

以上、FOMの経口剤、静注剤を使用し、いささかの知見を得たので報告した。

#### 文 献

- 1) FOLTZ, E.L. & H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* - 1969: 322~326, 1970
- 2) HOLLOWAY, W.J. & J. CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *ibid.* 327~331, 1970
- 3) KESTLE, D.G. & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *ibid.* 332~337, 1970
- 4) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会, ラウン

ドレーブルディスカッション「静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価」。1974, 12 月 (徳島市)。Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975

## EXPERIENCE WITH FOSFOMYCIN

TAMOTSU YOSHIZUMI and TADASU IZAWA

Department of Pediatrics, Mie University School of Medicine

We had an occasion to experiment with fosfomycin, a new sort of antibiotic. Administration was made by both oral and intravenous routes with a daily dosage of 100 mg per kg of body weight which is to be given in 3 equal portions.

Clinical efficacy was observed with 10 out of 11 cases under oral medication and with 3 out of 5 cases given by intravenous injection.

As a side effect, diarrhea was noticed in infants under oral medication. Fosfomycin, a new antibiotic of unusual structure, will be hopeful in future.