

## 呼吸器感染症に対する Fosfomycin Capsule の使用経験

中 林 武 仁・安 田 恵 也・山 本 征 司・小 六 哲 司  
 福 居 勝 信・折 津 愈・長 浜 文 雄

国立札幌病院呼吸器科

## I はじめに

新しく開発された抗生物質 Fosfomycin (1-cis-1,2 epoxypentyl phosphonic acid) は広範囲の抗菌スペクトラムを示し、各種細菌に殺菌的に作用し、他の抗生物質との間に交差耐性がないといわれ、また毒性も低く、高い安全性を持った抗生物質といわれている。

今回、われわれは本剤の経口剤（カプセル）を呼吸器感染症に使用する機会をえたので、その臨床効果の検討結果について報告する。

## II 投 与 対 象

いずれも当科に入院の患者で、肺癌に合併した呼吸器感染症2例、転移性肺腫瘍に合併した呼吸器感染症1例、気管支拡張症2例、気管支肺炎、肺化膿症、気管支喘息のそれぞれ1例、合計8例に投与した。

性別では男子5名、女子3名で、年齢では20才から67才におよんだ。

## III 投与方法および用量

1カプセル 500mg の本剤を毎食後、2カプセル1日3回、合計1日量 3.0g の内服が7例で、他の1例は1カプセルを1日4回6時間ごと食事と無関係に、1日量 2.0g の内服であった。全例とも投与期間は7日間であった。

また、併用薬剤としては喀痰融解剤、鎮咳剤などを使用した。

## IV 効果判定基準

本剤投与の効果判定については、

著効 (Excellent) : 臨床所見、自覚症状ともに本剤投与 3~4 日で著明に改善したもの。

有効 (Good) : 臨床所見、自覚症状に本剤投与 4~5 日で改善のみられるもの。

やや有効 (Fair) : 臨床所見、自覚症状に本剤投与 7 日後、やや改善のみられるもの。

無効 (Poor) : 臨床所見、自覚症状ともに改善のみられないもの。

以上の判定基準により効果判定を行なった。

## V 臨 床 成 績

Table 1, 2, 3 に示すように、各症例の Fosfomycin カプセル内服前と内服終了後の末梢血所見、尿所見、肝機能検査成績、また喀痰中の細菌学的所見について検討した。

個々の症例についてその概略をのべると、

第1例は気管支肺炎で本剤使用前に3日間ほど 38~39℃ の発熱が持続していたが、本剤内服4日目から下熱をみることができ、レ線写真上、肺炎像が右上肺野にあったが、10日後の写真ではその肺炎像は吸収され索状陰影となって著効を呈した例である。また、治療前の GOT, GPT の上昇は症状の改善とともに正常化した。

第2, 5, 7例は本剤投与後も高熱は持続し、たんの

Table 1 Clinical and laboratory reports of 8 cases with fosfomycin treatment

| No. | Name  | Age | Sex | Body weight (kg) | Disease                            | Dosage         |                 |                | Organism                            |
|-----|-------|-----|-----|------------------|------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------|
|     |       |     |     |                  |                                    | Daily dose (g) | Duration (days) | Total dose (g) |                                     |
| 1   | K. K. | 33  | M   | 65               | Bronchopneumonia                   | 1.0×3          | 7               | 21             | <i>Enterobacter</i>                 |
| 2   | K. K. | 66  | M   | 60               | Lung cancer<br>Bronchitis          | 1.0×3          | 7               | 21             | <i>Klebsiella</i><br><i>E. coli</i> |
| 3   | O. H. | 20  | M   | 60               | Bronchiectasis                     | 0.5×4          | 7               | 14             | <i>Pseudomonas</i>                  |
| 4   | S. T. | 61  | M   | 51               | Lung cancer<br>Bronchitis          | 1.0×3          | 7               | 21             | Flora                               |
| 5   | S. T. | 67  | F   | 65               | Metastatic lung tumor<br>Pneumonia | 1.0×3          | 7               | 21             |                                     |
| 6   | W. Y. | 41  | F   | 62               | Bronchial asthma                   | 1.0×3          | 7               | 21             | Flora                               |
| 7   | N. T. | 60  | F   | 45               | Pulmonary abscess                  | 1.0×3          | 7               | 21             | <i>Klebsiella</i>                   |
| 8   | H. E. | 54  | M   | 44               | Bronchiectasis<br>Pulmonary cysts  | 1.0×3          | 7               | 21             | <i>Pseudomonas</i>                  |

Table 2 (continued)

| No. | Blood picture |      |                      |      |        |        |            |      |          |      |            |      |           |      |          |      |
|-----|---------------|------|----------------------|------|--------|--------|------------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|----------|------|
|     | Hb(g/dl)      |      | RBC( $\times 10^4$ ) |      | WBC    |        | Eosino.(%) |      | Baso.(%) |      | Neutro.(%) |      | Lymph.(%) |      | Mono.(%) |      |
|     | Bef.          | Aft. | Bef.                 | Aft. | Bef.   | Aft.   | Bef.       | Aft. | Bef.     | Aft. | Bef.       | Aft. | Bef.      | Aft. | Bef.     | Aft. |
| 1   | 15.0          |      | 481                  |      | 9,700  | 8,000  |            |      |          |      | 85         | 98   | 12        | 2    | 3        |      |
| 2   | 11.0          | 9.0  | 372                  | 302  | 10,300 | 8,100  | 1          | 3    |          |      | 73         | 63   | 22        | 33   | 4        | 1    |
| 3   | 14.9          | 17.5 | 484                  | 552  | 5,800  | 7,100  |            | 3    |          |      |            | 51   |           | 45   |          | 1    |
| 4   | 11.8          | 11.0 | 421                  | 396  | 17,700 | 7,600  |            |      |          |      | 79         | 76   | 18        | 21   | 3        | 3    |
| 5   | 8.7           | 9.0  | 266                  | 272  | 10,400 | 10,100 | 1          | 3    |          |      | 80         | 74   | 17        | 20   | 2        | 3    |
| 6   | 18.3          | 15.1 | 583                  | 476  | 13,200 | 8,000  | 14         | 24   |          |      | 34         | 31   | 49        | 44   | 3        | 1    |
| 7   | 12.2          | 10.3 | 421                  | 354  | 9,600  | 6,800  | 1          | 2    |          |      | 77         | 60   | 22        | 32   |          | 6    |
| 8   | 13.4          | 14.6 | 452                  | 499  | 10,600 | 10,300 |            | 9    |          |      |            | 69   |           | 20   |          | 2    |

Table 3 (continued)

| No. | Albuminuria |      | S-GOT (u) |      | S-GPT (u) |      | Al-P(Bodansky) |      | Icterus index |      | Response  | Side effects |
|-----|-------------|------|-----------|------|-----------|------|----------------|------|---------------|------|-----------|--------------|
|     | Bef.        | Aft. | Bef.      | Aft. | Bef.      | Aft. | Bef.           | Aft. | Bef.          | Aft. |           |              |
| 1   |             |      | 84        | 24   | 93        | 18   | 9.7            |      |               |      | Excellent | (-)          |
| 2   | (-)         | (-)  | 15        | 12   | 11        | 8    | 6.8            | 6.3  | 3             | 3    | Poor      | (-)          |
| 3   | (-)         | (-)  | 17        |      | 18        |      |                |      | 6             |      | Fair      | (-)          |
| 4   | (±)         | (-)  | 23        | 13   | 22        | 16   | 21.0           | 20.8 | 4             | 3    | Good      | (-)          |
| 5   | (+)         | (+)  | 16        | 21   | 7         | 8    | 10.9           | 16.6 | 4             | 4    | Poor      | (-)          |
| 6   | (-)         | (-)  | 21        |      | 20        |      | 3.1            |      | 6             | 3    | Good      | (-)          |
| 7   | (-)         | (-)  | 18        | 20   | 17        | 13   | 8.0            | 10.4 | 4             | 6    | Poor      | (-)          |
| 8   | (±)         | (-)  |           | 13   |           | 16   |                |      |               | 3    | Good      | (-)          |

性状に改善なく、自覚症状も変化なく、無効の判定となった。第2, 7例では、たんの細菌学的所見とともに *Klebsiella* が検出された。また第5例は原発が右の腎の GRAWITZ 腫瘍で当科に入院当初から尿蛋白は(+)~(++)が持続していたため本剤の使用により悪化したとは考えられない例である。

第3例は気管支拡張症が少年期からあり、たんからは *Pseudomonas* が証明され、本剤投与後やや自覚的にせきの減少と下熱傾向が認められたが、*Pseudomonas* は消失せず、やや有効の判定とした。

第4例は肺癌に合併した気管支炎症状であるが、本剤内服4日目から下熱、たん量も減少し、白血球数も減少し、正常化した。

第6例は気管支喘息に気管支炎症状が合併していたが、本剤使用5日後にはせき、たんがともに減少し、7日後の白血球数は正常範囲内にあった。

第8例は20数年来の長期にわたる気管支拡張症および肺のう胞症であり、本剤内服4日後にはたん量は減少し、10日後のたんからは細菌学的検査で *Pseudomonas* は消失していた。

## VI 副作用

自覚症状から本剤の投与によると思われる異常は訴えられず。また、臨床検査では本剤使用前後の末梢血検査、尿蛋白、トランスアミラーゼ、アルカリフォスファターゼ、黄疸指数について比較検討したが、Fosfomycin の副作用と思われる結果はえられなかった。

## VII 考案

8症例の Fosfomycin の使用による治療効果判定で著効1例、有効3例、やや有効1例、無効3例であったが、著効をえた急性肺感染症の第1例だけが本剤の初回治療例であり、他の7症例は慢性の肺感染症の例であり、本剤使用前に数種類の抗生物質で治療をその経過中に受けていたが、第8例の場合にはこの数年間毎日連続して抗生物質の投与を受けている症例である。そのために第2, 3, 7, 8例の喀痰中の細菌学的所見でグラム陰性桿菌類を証明され、菌交代現象をきたしていることが推測される。しかし、*Pseudomonas* を認めた第3例でやや有効、第8例で有効の効果がえられたことは従来の内服による抗生物質投与では得られなかった経験である。さらに無効例3例のうち2例が *Klebsiella* が喀痰で証明されたことは本剤の今後の使用基準として参考にすべきことと思われる。いっぽう、Flora の認められた第4, 6例で有

効の結果がでたことから喀痰中の細菌学的所見だけでは本剤の使用基準とは決めがたいことは、他の抗生物質の場合にもよく経験することである。

以上のことから、本剤のように広い範囲に抗菌力をしめし、交差耐性のないといわれる抗生物質は、われわれの今回の使用経験からも、慢性肺感染症や重症肺感染症にもその有効性を期待することができる薬剤と思われる。

また、われわれの7日間の投与日数では、臨床上まったく副作用が認められなかったが、今後、その使用期間、使用量についてはさらに経験を積重ねることが必要かとも思われる。

#### VIII 結 語

- 1) 8症例のおもに慢性の呼吸器感染症に Fosfomy-

cin を使用したが、著効1例、有効3例、やや有効1例、無効3例であった。

- 2) 副作用は全例にみるべきものがなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) Fosfomycin : 第22回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, 昭和49年6月29日
- 2) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~326, 1969
- 3) HOLLOWAY, W. J., J. CLARK, *et al.*: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 327~331, 1969.
- 4) KESTLE, D. G. & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~337, 1969

### CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN CAPSULE IN PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

TAKEHITO NAKABAYASHI, SHINYA YASUDA, SEIJI YAMAMOTO,  
TETSUJI KOROKU, KATSUNOBU FUKUI, MASARU ORITSU and  
FUMIO NAGAHAMA

Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital,  
Hokkaido, Japan

Fosfomycin (1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid) is a new antibiotic active against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative microorganisms.

Eight cases with pulmonary infectious diseases were treated with this drug. A daily dose of 2.0~3.0g of fosfomycin capsule was given orally for 7 days.

The results obtained were excellent in 1 case, good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases.

As to the side effect with fosfomycin, no remarkable one was observed.