

Fosfomycin capsule の臨床的検討

北原克之・高橋剛一

長岡中央総合病院内科

Fosfomycin (FOM) は *Streptomyces* から産生され、広い抗菌スペクトラムを示し、殺菌的で、細胞壁の合成阻害作用を有する新しい抗生剤である。本剤を使用する機会を得たのでその結果を報告する。

対象および方法 (Table 1)

対象 昭和48年12月から昭和49年4月までの5カ月間、当科外来および入院の呼吸器感染症8例である。性別は男5例、女3例、年齢は30才～71才で疾患名は気管支炎3例、気管支拡張症2例、肺炎3例であり、診断は胸部レ線所見、気管支造影などにより決定した。起炎菌は黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、肺炎桿菌が各1例で、残り5例は常在菌であったり、喀痰が出ないため、起炎菌は不明であった。

用法・用量 使用した FOM は1カプセル 500mg (カ価) 含有の経口用の Ca 塩で、1日 3g 分3が3例、2g 分4が4例で、以上7例の服用間隔は食事とは無関係にそれぞれ8時間毎、6時間毎とした。残り1例は1.5g 分3で、この症例は各食後に使用した。使用期間は原則として7日間としたが、10日間のものおよび副作用のため6日間のものが各1例づつあった。

効果判定 自覚症状、胸部レ線像、白血球数、血沈値などによって行ない、起炎菌の明らかな場合は細菌学的検討を加え、有効、やや有効、無効であらわした。

臨床検査 副作用の有無を検討するため、使用前後、全例に肝機能検査 (GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, LDH, 血清ビリルビン, 血清蛋白, ICG), 腎機能検査 (検尿, BUN, 血清クレアチニン, PSP), 一般検査 (赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 血液像, 血小板) を検査し、異常を認めた場合は中止後

も追求した。

体液濃度 血中、尿中濃度とも使用3日目の検体について測定し、採血は朝の FOM 服用前、および後1時間、2時間に行ない、尿は24時間の蓄尿の一部尿で行なった。測定法はホスホマイシン体液濃度測定法にしたがい、カップ法で Difco の Nutrient agar を用い、標準希釈液は 0.05M Tris Buffer (pH 8.0) で、*Proteus* sp. (MB-838) を検定菌として行なった。外来使用の2例は検体採取ができなため、入院の6例で測定した。

抗菌力 臨床分離菌の2株と標準菌の2株について、ホスホマイシン抗菌力測定法にしたがい、Difco の Nutrient agar を用いて測定した。しかし Nutrient agar では肺炎球菌が生えないため、同時に血液寒天にも行なった。

結果ならびに考案 (Table 2)

薬剤効果 各症例についての臨床成績、経過は Table 2 のとおりで、症例ごとの詳細は省略する。上述の基準による効果判定で有効5例、やや有効2例、無効1例であった。症例1～4は自覚症状の消失、血沈、白血球数の正常化、胸部レ線所見の著明な改善、起炎菌の消失があり有効と判定した。症例5は右遊走腎と慢性腎盂腎炎があり、血沈は不変であったが、そのためと考え、自覚症状と胸部レ線像の著明な改善により有効と判定した。症例7, 8は自覚症状、胸部レ線像の軽度の改善が見られたため、やや有効とした。無効の1例 (症例6) は検診で発見された自覚症状の全くない症例で、悪性腫瘍も疑い精査したがその所見はなく、肺炎と診断した症例である。使用量から見ると無効の1例だけが1日1.5gで、有効およびやや有効の7例は全て1日2～3gの使用例

Table 1. Clinical results of 8 cases treated with fosfomycin

No.	Case	Sex	Age	B. W. (kg)	Diagnosis	Organism	Dose (g×d)	FOM Lot No.	Effect	Side effect
1	Y.K.	♀	62	36	Bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	3×10	CS-546	Good	
2	K.Y.	♀	34	51	Bronchitis		3×7	"	Good	Elevation of GOT. GPT
3	K.M.	♂	63	55	Pneumonia	<i>Pneumococcus</i>	3×6	"	Good	Elevation of GOT. GPT
4	K.S.	♂	30	59	Bronchitis		2×7	CS-552	Good	
5	T.K.	♀	35	60	Bronchiectasis		2×7	"	Good	
6	S.S.	♂	70	53	Pneumonia	<i>Klebsiella</i>	1.5×7	"	Poor	
7	K.H.	♂	31	55	Bronchiectasis	Normal flora	2×7	"	Fair	Diarrhea
8	U.T.	♂	71	42	Pneumonia	Normal flora	2×7	"	Fair	Nausea

Table 2. Clinical courses of 8 cases treated with fosfomycin

No.	Subjective symptoms	ESR WBC	Chest X-ray	
			Before	After
1	Cough. } Sputum } (+)→(-)	ESR 55→34 WBC 11,500→4,900		(-)
2	T. 39.4°C→36.5°C Cough. (+)→(-)	ESR 41→17 WBC 11,500→5,700		(-)
3	T. 38.5°C→36.8°C Cough. (+)→(-)	ESR 35→25 WBC 23,100→6,100		(-)
4	Cough. } Chest pain } (+)→(-)	ESR 78→4 WBC 3,900→5,900		(-)
5	T. 37.7°C→37.0°C Cough. (+)→(-)	ESR 49→46 WBC 5,200→7,000		(-)
6		ESR 3→1 WBC 7,800→10,500		No change
7	Cough. } Sputum } (+)→(±)	ESR 4→4 WBC 10,700→12,700		(±)
8	Cough. } Sputum } (+)→(±)	ESR 2→16 WBC 5,100→7,800		(±)

(-) : improvement

(±) : slight improvement

であった。

副作用 (Table 1) 4例に認められた。自覚的な副作用として、症例7で2日目に下痢、症例8で1日目に悪心があったが、いずれも軽度で、FOMの使用が続けたが軽快した。臨床検査上の副作用として GOT・GPTの上昇が2例に見られた。症例2は GOT 19→73, GPT 15→50, 症例3では GOT 28→90, GPT 16→72 と使用後に異常値を示したがいずれも中止後10日目、15日目には正常化した。しかし2例とも LDH, アルカリフォスファターゼ, 血清ビリルビン, 血清蛋白の異常は認められず悪心, 食欲不振などの自覚症状もなかった。症例3では肝生検を試みたが失敗した。GOT・GPTの上昇は2例とも1日3gの使用例に起り, また使用した Lot No. も同一のものであった。その後減量し, Lot をかえて5例に使用したが GOT・GPTの上昇はみられなかった。GOT・

GPT だけの異常であったため, 真の肝機能障害かどうか不明であり, また使用量のためか Lot のためかも不明であるが, 1日3g以上の使用に際しては GOT, GPTの上昇に注意する必要があると考える。なお, その他の臨床検査上の異常は認められなかった。

体液濃度 (Table 3) 血中濃度は各症例とも2時間後

Table 3. Serum levels and urinary excretions of fosfomycin

No.	Daily dose	Serum levels (μg/ml)			Urinary excretions	
		Before	After		Recovery (mg/day)	Recovery rate (%) 24hr.
			1 hr.	2 hrs.		
1	1g/8 hrs.	5.6	5.6	10.7	1,105	36.8
2	1g/8 hrs.	3.7	7.0	9.4	728	24.3
3	1g/8 hrs.	2.2	2.0	2.8	182	6.1
5	0.5g/6 hrs.	7.0	8.0	9.6	1,520	76.0
6	0.5g/8 hrs.	1.9	1.9	5.8	1,280	85.3
7	0.5g/6 hrs.	3.7	7.0	9.6	600	30.0

が1時間後より高値を示したが、血中濃度、尿中排泄ともかなりのばらつきが見られ、とくに尿中排泄でその傾向が強かった。ことに症例3ではいずれもひじょうに低値であった。また3g分3と2g分4での血中濃度の差は余り認められず、臨床効果と一致する所見であった。

抗菌力 (Table 4) MIC は肺炎球菌が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下、他はすべて $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

結 論

FOM を呼吸器感染症8例に使用して、その効果、副作用について検討した。

1. 臨床効果は有効5例、やや有効2例、無効1例で、1日2g以上の使用例は全例有効であった。
2. 副作用は4例にみられた。自覚的には悪心、下痢が各1例にあったが軽度でそのために使用を中止したも

Table 4. Antibacterial activities

	No.	Test strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Clinically isolated strains	1	<i>Staph. aureus</i>	6.25
	3	<i>Pneumococcus</i>	<0.2
Standard strains		<i>Staph. aureus</i> 209P JC-1	6.25
		<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25

のはなかった。臨床検査上の異常所見としてGOT, GPTの上昇が2例にみられた。

3. GOT, GPTの上昇は1日3g使用の2例にみられたがいずれも中止後正常化した。しかしLDH, アルカリフォスファターゼ、血清ビリルビンの異常はなく、真の肝機能障害かどうかは不明であった。

4. 以上、薬剤効果およびGOT, GPTの上昇から考え、1日使用量は2gが妥当と考える。また本剤使用中は定期的に肝機能検査を行なうべきであると考ええる。

参 考 文 献

- 1) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 284~290
- 2) JACKSON, M. & E. O. STAPLEY: Phosphonomycin. II. Fermentation studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 291~296
- 3) HENDLIN, D., B. M. FROST, *et al.*: Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 297~302
- 4) ZIMMERMAN, S. B., E. O. FROST, *et al.*: Phosphonomycin. IV. Susceptibility testing method and survey. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 303~309
- 5) MILLER A. KATHRINE, BATTINA M. FROST, *et al.*: Phosphonomycin. V. Evaluation in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 310~315.

Table 5. Laboratory data (A: before administration
B: after administration)

No.	1		2		3		4		5		6		7		8	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
GOT	13	19	19	73	28	90	12	16	14	14	14	28	10	16	24	24
GPT	6	18	13	50	16	72	8	14	19	11	9	21	12	17	19	21
AI-P (B. U.)	3.8	3.2	2.0	1.4	3.8	6.0	3.4	3.8	2.4	1.4	2.8	5.6	3.4	4.4	4.4	4.4
LDH	250	250	320	420	350	290			270	280	300	270	240	270	800	390
Total bilirubin (mg/dl)	0.5	0.3	0.7	0.6		0.5			0.6		0.8	0.5	0.8	0.4	0.8	
T. P. (g/dl)	8.2	8.1	7.1	7.5	6.5		7.3	6.7	7.3	7.5	6.6	7.1	8.0	7.6	6.5	7.0
A/G	0.98	1.30	1.10	1.29	1.62		1.46	2.28	0.89	0.74	1.39	1.26	1.27	1.35	1.13	0.83
ICG (%)	18.0	15.0	15.5	6.5	15.5	18.5			15.5	13.0	27.0	24.0	14.5	10.0		
BUN (mg/dl)	12	14	12	11	15	13	18	14	11	13	14	19	16	14	11	12
S-Creatinine (")	0.8		0.9	0.8	1.1	1.2			0.8	0.8	0.9	1.3	1.1	1.2	1.9	1.2
PSP 15' (%)	25	35	18	32	25				30	30	18	23				
Urine protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
sugar	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
RBC ($\times 10^4$)	407	395	448	410	523	427	558	502	409	383	518	531	457	462	445	475
Hb (%)	76	81	62	57	100	87	111	101	83	78	95	100	91	96	88	90
Ht (%)	38	42	35	33	49				37				44			
Platelet ($\times 10^4$)	37	18	27	21	19	20			25	19	24	21	28	24		

CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN

KATSUYUKI KITAHARA and GOICHI TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital

Fosfomycin was used orally 1.5~3.0g daily for 6~10days in 8 patients of respiratory infectious diseases (bronchitis 3, bronchiectasis 2, pneumonia 3).

1. The clinical results were good in 5 patients, fair in 2 patients and poor in only 1 patient, and daily dose of 2.0 g or over was effective in all 7 cases.

2. Side effects were observed in 4 patients. Mild gastro-intestinal symptoms occurred in 2 patients, nausea 1, diarrhea 1, but none was severe enough to warrant discontinuation of the drug. Elevations of serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and of serum glutamic pyruvic transaminase(GPT) after therapy were observed in 2 patients.

3. Elevations of GOT and GPT were observed in 2 patients who were given 3.0g daily, and became normal 10~15days after cessation of the drug.

But abnormality was not observed in serum lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase or serum bilirubin level.

4. These data suggest that daily dose of 2.0g is recommended considering these clinical results and elevations of GOT and GPT, and liver function test should be examined periodically during therapy.