

Fosfomycin の基礎的臨床的検討

早川 裕・藤井 俊宥・権田 信之
島田 佐伸・藤森 一平・勝 正孝

川崎市立川崎病院内科

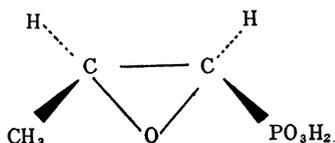
浅羽 理代子・宮崎 亮之助

同 中央検査科

1. はじめに

近年 Penicillin 系や Cephalosporin 系を中心とする広域抗生剤が開発されているが、Fosfomycin (以下 FOM と略す) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質で、これまでのいずれの系にも属していない。その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。今回私どもは本剤についての基礎的研究および臨床的治療効果についても多少の経験を得たので報告する。

Fig. 1. Structural formula of fosfomycin



1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid

2. 基礎的研究

1) 各種細菌に対する MIC の測定

今回の研究において新たに病巣から分離された各種細菌 121 株に対する FOM の MIC を測定した。測定法はホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法により、感受性測定用培地として Nutrient Agar (Difco社) を用

いる寒天平板希釈法にて測定した。分離菌は普通ブイヨンにて 37°C 20 時間増菌したものを滅菌生食にて 1,000 倍希釈し、その 1 白金耳量を Nutrient Agar (Difco) に接種し、37°C 18 時間培養したものを判定した。

Table 1 は病巣検出菌に対する FOM の MIC の成績を示した。

グラム陽性菌では、*Staphylococcus aureus* では MIC 3.12 μg/ml 以下は 20 株中 9 株、*Staphylococcus albus* では 3.12 μg/ml 以下は 8 株中 5 株、*Streptococcus* では 3.12 μg/ml 以下は 16 株中 7 株、*Enterococcus* では 3.12 μg/ml 以下は 6 株中 3 株であった。グラム陽性菌全体でみると 3.12 μg/ml 以下は 50 株中 24 株 (48.0%) であった。グラム陰性菌では、*E. coli* は 6.25 μg/ml 以下は 35 株中 30 株であった。*Pseudomonas* は 6.25 μg/ml 以下は 13 株中 11 株、*Enterobacter* は 6.25 μg/ml 以下は 9 株中 5 株、*Proteus* は 6.25 μg/ml 以下は 10 株中 9 株であった。*Klebsiella* は 4 株のいずれも 12.5 μg/ml 以上であった。グラム陰性菌で 6.25 μg/ml 以下のものは 71 株中 55 株 (77.5%) であった。

これらの菌株について、FOM と他の抗生剤とを比較検討するために、他の抗生物質の MIC も同時に測定し、その成績を Table 2~Table 10 に示した。対象とする抗生剤は FOM 以外に Cephadrine (CED), Ceph-

Table 1. MIC of fosfomycin (FOM) against clinically isolated organisms

organisms	μg/ml	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100	Total
<i>Staph. aureus</i>		1		3	5	6	5				20
<i>Staph. albus</i>		1		1	3	2			1		8
<i>Streptococcus</i>		1		1	5	3	5		1		16
<i>Enterococcus</i>		1		1	1		1	2			6
<i>E. coli</i>				4	2	24	5				35
<i>Pseudomonas</i>		1			1	9				2	13
<i>Enterobacter</i>		1		2		2		3		1	9
<i>Proteus</i>			1	5	2	1				1	10
<i>Klebsiella</i>							2		2		4
Total		6	1	17	19	47	18	5	4	4	121

Table 2. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

		<i>Staphylococcus aureus</i>									
antibiotics	$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM		1		3	5	^o 6	5				20
CED			^o 2	10	2						14
CER		^o 19	1								20
CEX			^o 5	12	3						20
ABPC		^o 4	3	4	3	5		1			20
KM		^o 18	1							1	20

^o : *Staph. aureus* 209P JC-1 (Standard organism)
Internal Medicine, Central Laboratory

Table 3. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

		<i>Staphylococcus albus</i>									
antibiotics	$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM		1		1	3	2			1		8
CED				1	1				1	1	4
CER		6	1		1						8
CEX				2	4				1	1	8
ABPC		5			1				2		8
KM		6						1	1		8

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 4. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

		<i>Streptococcus</i>									
antibiotics	$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM		1		1	5	3	5		1		16
CER											16
CEX		12	2		1		1				16
ABPC		16									16
KM						8	8				16

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 5. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

		<i>Enterococcus</i>									
antibiotics	$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM		1		1	1			1	2		6
CED		1	1						1		3
CER		3				1	2				6
CEX		1	1		1	1				2	6
ABPC			3	3							6
KM		2			1			1		2	6

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 6. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

E. coli

antibiotics	$\mu\text{g/ml}$									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM			4	°2	24	5				35
CED				1	°22	4			1	28
CER			13	°21		1				35
CEX			5	°17	10	2			1	35
ABPC		4	4	°18	6	1			2	35
KM	°1	24	7	3						35

° : *E. coli* NIHJ JC-2 (Standard organism)
Internal Medicine, Central Laboratory

Table 7. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

Pseudomonas

antibiotics	$\mu\text{g/ml}$									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM	1*			1	9				2	13
CED				1*					11	12
CER		1		1*				1	10	13
CEX			*	1*	1	1			10	13
ABPC				1	1*			1	10	13
KM	1*				2	1	3	5	1	13

* ...*Pseudomonas* ?

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 8. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

Enterobacter

antibiotics	$\mu\text{g/ml}$									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	Total
FOM	1		2		2		3		1	9
CED						1			7	8
CER							2	1	6	9
CEX					2				7	9
ABPC									9	9
KM	6						1	1	1	9

Internal Medicine, Central Laboratory

aloridine (CER), Cephalexin (CEX), Aminobenzyl Penicillin (ABPC), Kanamycin (KM) であった。*Staphylococcus aureus* では、 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下は FOM 20 株中 9 株に対し、CED, CER, CEX, KM は全株、ABPC は 20 株中 14 株であった。*Staphylococcus aureus* に対する FOM の MIC は他の抗生剤に比較し高値を示すものが多かった (Table 2)。*Staphylococcus albus* で MIC $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下は FOM の 8 株中 5 株に対し、CED 4 株中 2 株、CER 8 株中 8 株、CEX, ABPC, KM は 8 株中 6 株であった (Table 3)。FOM は CED よりやや抗菌力が強く、CER, CEX, ABPC,

KM より弱かった。

Streptococcus で MIC $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下は FOM が 16 株中 7 株に対し、CER および ABPC は 16 株全てが、MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下、CEX では 16 株中 15 株が $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下で KM は 16 株全てが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、FOM は CER, CEX, ABPC よりも抗菌力が弱く、KM より強かった (Table 4)。*Enterococcus* で $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下は、FOM 6 株中 3 株、CED 3 株中 2 株、CER, CEX および KM 6 株中 3 株、ABPC 6 株中 6 株であった (Table 5)。

次にグラム陰性菌について検討すると、*E. coli* で MIC

Table 9. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

Proteus

antibiotics	$\mu\text{g/ml}$									Total	
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50		≥ 100
FOM			1(M)	3(M), 1(V), 1(R)	1(M), 1(V)	1(V)				1(M)	10
CED					1(M)	3(M)		1(R)		1(M), 3(V)	9
CER				3(M)	1(M)		1(R)		1(M)	1(M), 3(V)	10
CEX				1(M)	3(M)		1(R)	1(M)	1(M), 1(V)	2(V)	10
ABPC		3(M)	1(R)						2(M), 1(V)	1(M), 2(V)	10
KM			1(M)	3(M), 1(V), 1(R)	1(M), 1(V)	1(V)				1(M)	10

(M)...*Proteus mirabilis* 6 strains(V)...*Proteus vulgaris* 3 strains(R)...*Proteus rettgeri* 1 strain

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 10. MIC of fosfomycin (FOM) against clinical isolates

Klebsiella

antibiotics	$\mu\text{g/ml}$									Total	
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50		≥ 100
FOM							2		2		4
CED						3					3
CER					3			1			4
CEX					3	1					4
ABPC								3		1	4
KM		2	1	1							4

Internal Medicine, Central Laboratory

6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は、FOM が 35 株中 30 株に対し、CED 28 株中 23 株、CER 35 株中 34 株、CEX 35 株中 32 株、ABPC 35 株中 32 株、KM 35 株中 35 株であった。FOM は KM より抗菌力は弱かったが、その他の CED、CER、CEX、ABPC とほぼ同等の抗菌力を示した (Table 6)。 *Pseudomonas* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は FOM 13 株中 11 株に対し、CED 12 株中 1 株、CER 13 株中 2 株、CEX 13 株中 2 株、ABPC 13 株中 2 株、KM 13 株中 3 株であり、FOM は他のいずれの抗生剤よりも高い抗菌力を示した (Table 7)。 *Enterobacter* で MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は、FOM 9 株中 5 株、CED 8 株中 0 株、CEX 9 株中 2 株、CER および ABPC 9 株中 0 株、KM 9 株中 6 株であった。FOM は KM とほぼ同等の抗菌力であり、CED、CER、CEX、ABPC よりも抗菌力は強かった (Table 8)。 *Proteus* で MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は、FOM 10 株中 9 株、CED、CER、CEX および ABPC 10 株中 4 株、KM は 10 株中 9 株であ

り、FOM の *Proteus* に対する抗菌力は KM にほぼ匹敵し、CED、CER、CEX および ABPC よりも抗菌力は強かった (Table 9)。 *Klebsiella* で MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は、FOM は 4 株中 1 株もなく、CED は 3 株中 3 株、CER 4 株中 3 株、CEX 4 株中 4 株、ABPC 4 株中 0 株、KM 4 株中 4 株であった (Table 10)。

2) 血中濃度および尿中排泄率の測定

a) 血中濃度の測定

血中濃度の測定は健康人 4 名を対象に早朝空腹時 FOM—Ca 500mg 経口投与し、1, 2, 4, 6 時間目の血中濃度を測定し、その成績を Table 11 および Fig. 2 に示した。測定方法はホスホマイシン小委員会法にしたがいカップ法で行ない、培地は Difco Nutrient Agar, pH7.2 を用い、検定菌は *Proteus* sp. (MB 838)、標準希釈液は 0.05M Tris Buffer (pH 7.2) を用いた。

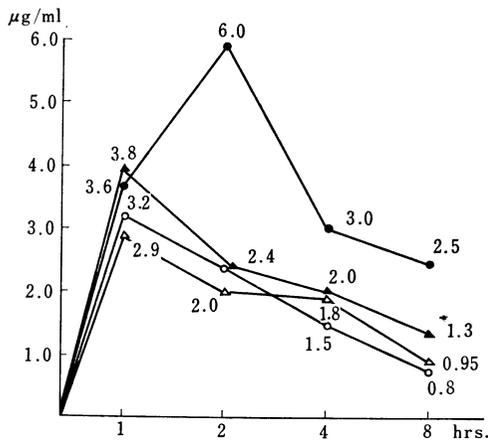
4名の被験者のうち3名はピークが1時間後にあり、1名は2時間後であった。ピーク時の最高値を示した例

Table 11. Blood concentration of fosfomycin

Name	Dose (mg)	Age, Sex	Body weight (kg)	Blood concentration after administration ($\mu\text{g/ml}$)			
				1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
S. K.	500mg	47 ♀	60	2.9	2.0	1.8	0.95
M. T.	500mg	43 ♀	38	3.6	6.0	3.0	2.5
M. I.	500mg	58 ♂	47	3.2	2.4	1.5	0.8
M. K.	500mg	62 ♂	57	3.8	2.4	2.0	1.3

Internal Medicine, Central Laboratory

Fig. 2 Blood concentration of fosfomycin



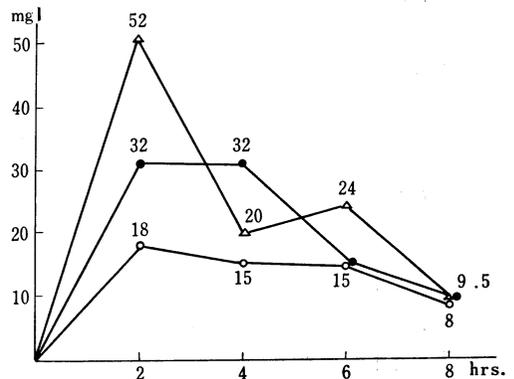
Internal Medicine, Central Laboratory
 FOM-Ca 500mg P.O. ● 43y ♀ 38kg
 ▲ 62y ♂ 57kg
 ○ 58y ♂ 47kg
 △ 47y ♀ 60kg

は2時間後にピークを示した例で、その血中濃度は 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。ピーク時での最低値は 2.9 $\mu\text{g/ml}$ で平均 4.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。2時間後にピークを示した1例を除いた3名の時間的推移は、ほぼ平行線を示し大きな個体差は認められなかった。

b) 尿中排泄率の測定

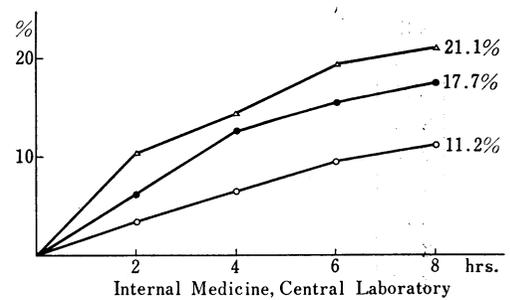
尿中排泄率の測定は健康成人3名に早朝空腹時 FOM-Ca 500mg 1回経口投与し、0~2時間、2~4時間、4~6時間、6~8時間の各2時間毎の尿を採取蓄尿して、各時間尿の尿中濃度を測定して排泄率を求めた。そ

Fig. 3. Urinary excretion of fosfomycin



Internal Medicine, Central Laboratory
 FOM-Ca 500 mg P.O. ● 17.7%
 Urinary recovery (8hrs.) ○ 11.2%
 △ 21.1%

Fig. 4. Urinary excretion of fosfomycin



Internal Medicine, Central Laboratory

Table 12. Urinary excretion of fosfomycin

Name	Dose (mg)	Age, Sex	Body weight (kg)	Urinary excretion after administration (mg/ml)				0~8hr.	
				0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.	6~8hr.	Total	Percent
S. K.	500	47 ♀	60	52	20	24	9.5	105.5	21.1
M. T.	500	43 ♀	38	32	32	15	9.5	88.5	17.7
M. I.	500	58 ♂	47	18	15	15	8	56.0	11.2

Internal Medicine, Central Laboratory

Table 13. Summary of clinical investigation on fosfomycin

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose (g)	Duration (day)	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	HY	30 ♂	Tonsillitis	Unknown	2.0	7	Good	—	
2	OH	28 ♀	"	"	"	7	"	—	
3	NI	34 ♀	"	"	"	10	"	—	
4	OM	25 ♀	"	"	"	7	Fair	—	
5	TY	32 ♀	"	<i>Strept. (B)</i>	"	10	Excellent	—	
6	IM	48 ♀	"	Unknown	"	5	Poor	—	
7	IK	16 ♂	Bronchitis	"	"	7	Good	—	
8	TK	53 ♀	"	"	"	7	"	—	
9	KT	42 ♀	"	"	"	7	"	—	
10	MK	33 ♀	"	"	"	7	"	—	
11	MY	36 ♂	"	"	"	5	"	—	
12	IT	24 ♀	"	"	"	7	"	—	
13	WY	59 ♂	"	"	"	7	"	—	Chronic hepatitis GOT 56-72(7)* GPT 96-220(7) GOT 33-50(4) GPT 22-85(4)
14	MY	25 ♀	"	"	"	15	"	—	
15	IY	58 ♀	"	"	"	7	Fair	—	
16	TT	75 ♂	"	"	"	5	Poor	Stomachache	
17	EM	28 ♀	"	<i>Diploc.</i>	"	7	Excellent	—	
18	KR	65 ♂	"	"	"	7	Poor	—	
19	HS	48 ♂	"	"	"	7	"	—	Bronchiectasis
20	HH	52 ♀	"	<i>Strept. (r)</i>	"	7	Excellent	—	
21	YH	30 ♀	"	<i>H. hemolyticus</i>	"	3	Poor	Diarrhea	
22	OA	27 ♂	Bacterial pneumonia	Unknown	"	7	Good	—	
23	SY	36 ♀	"	"	"	7	Poor	—	
24	HM	62 ♂	"	"	"	7	"	Nausea Stomachache	
25	HA	39 ♀	"	<i>Diploc.</i>	3	16	Excellent	—	
26	TO	32 ♀	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	"	5	"	—	
27	MK	53 ♀	"	"	"	7	Good	—	
28	YK	45 ♀	"	"	"	7	"	—	
29	MW	32 ♀	"	"	"	5	"	Sensation of fever	
30	KK	80 ♀	"	<i>Strept.</i>	"	7	"	—	Hepatoma
31	MS	71 ♀	"	<i>Klebsiella</i>	"	7	Excellent	Nausea	
32	AH	32 ♀	"	<i>Enterobacter</i>	"	6	Poor	—	
33	KH	65 ♀	Chronic pyelonephritis	<i>Diploc.</i>	"	5	Good	—	
34	KS	45 ♀	"	"	"	7	Poor	—	
35	KY	45 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	6	Good	—	
36	KS	60 ♀	"	<i>Staphylo.</i>	"	9	"	Nausea	
37	YH	75 ♀	"	<i>Proteus</i>	"	7	Poor	—	
38	TM	67 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	7	"	Anorexia	
39	YO	58 ♀	Acute cystitis	<i>Enterococcus</i>	"	7	Excellent	—	
40	TK	51 ♀	"	"	"	7	Poor	—	
41	AT	41 ♀	Acute colitis	Unknown	"	8	Good	—	
42	KY	32 ♀	"	"	"	5	Poor	—	
43	OH	24 ♀	Cervical lymphadenitis	"	"	7	Good	—	

* Figures in parenthesis indicate the days after administration when the measurement was made.

Table 14. Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Rate (%)
Tonsillitis, Pharyngitis	6	1	3	1	1	66.7
Bronchitis	15	2	8	1	4	66.7
Bacterial pneumonia	4	1	1		2	50.0
Acute pyelonephritis	7	2	4		1	87.1
Chronic pyelonephritis	6	0	3		3	50.0
Acute cystitis	2	1			1	50.0
Colitis	2		1		1	50.0
Cervical lymphadenitis	1		1			100.0
Total	43	7	21		13	65.1

の成績は Fig. 3, 4 および Table 12 に示すとおりである。測定法, 培地, pH, 検定菌および標準希釈液は血中濃度測定と同様のものを用いた。本剤 500mg, 1 回経口使用した際の尿中排泄量は早朝空腹時では 0~2 時間で 18~52mg (平均 34mg), 2~4 時間で 15~32mg (平均 22mg), 4~6 時間で 15~24mg (平均 18mg), 6~8 時間で 8~9.5mg (平均 9mg) であった。2 時間以内にもっとも多量に排泄され, 平均値でみると使用量の約 6.8% が排泄されている。8 時間までの尿中回収量は 11.2%~21.1% であり, 平均 16.7% であった。

3. 臨床的検討

本剤の臨床応用の成績を一括して Table 13 に, その成績のまとめは Table 14 に示した。対象は川崎市立川崎病院内科外来および入院患者の感染症 43 例である。男 9 例, 女 34 例で年齢は 16 才から 80 才にわたっている。

疾患別にみると, 呼吸器感染症 25 例, 尿路感染症 15 例, 腸炎 2 例, 頸部リンパ節炎 1 例であった。分離した菌のうち, 関与を疑われたものとして呼吸器感染症では *Diplococcus* 4, *Streptococcus* 2, *S. hemolyticus* 1 株がえられ, 尿路感染症から *E. coli* 6, *Diplococcus* 2, *Proteus* 2, *Enterococcus* 2, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* の各 1 株がえられた。

投与量は原則として 1 日 2.0g を分 4 にて服用させたが, No. 25 では 1 日 3.0g を分 3 にて与えた。投与期間は 3 日から 16 日で, 総投与量は 6.0g から 48.0g であった。効果判定基準は FOM 投与後起炎菌消失し, 臨床症状も急速に消失し, FOM 投与中止後も症状の再燃をみないものを著効 (Excellent) とし, 起炎菌が消失しても臨床症状の改善が著明でない場合, または起炎菌が不明で細菌学的効果は不明であるが, 明らかに症状の軽快したものを有効 (Good), 細菌学的効果は無効も

しくは不明であるが, 投与により一時的にも軽度の臨床症状の改善をみたものをやや効 (Fair), 細菌学的にも臨床的にも効果の認められないものを無効 (Poor) とした。なお有効率の判定は有効以上を対象とし, やや効は無効とみなして判定した。

呼吸器感染症 25 例のうち扁桃炎および咽頭炎 6 例, 気管支炎 15 例, 細菌性肺炎 4 例であったが, 著効 4 例, 有効 12 例で有効率は 64.0% であった。

尿路感染症 15 例のうち, 急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎 9 例, 慢性腎盂腎炎 6 例であった。当然のことながら有効例は 9 例中 7 例有効と前者に多く, 後者は 6 例中 3 例にとどまった。尿路感染症での有効率は 15 例中有効 10 例, 有効率 66.7% であった。

大腸炎は 2 例で下痢, 腹痛等の臨床症状の改善を目標にして判定したが, 有効 1 例で無効 1 例であった。頸部リンパ節炎 1 例は抜歯後に続発して生じたものであり, FOM 投与後顔面浮腫の軽減, 頸部リンパ節縮小を認めた。以上, FOM 経口剤を 43 症例に試みたが, 著効とされたもの 7 例, 有効とされたもの 21 例の計 28 例で, 43 例に対する有効率は 65.1% であった。

副作用は Table 15 に示すとおり, 総投与例 43 例のうち 7 例 (16.3%) 8 件にみられた。これらの大部分は腹痛, 嘔気, 下痢などのいわゆる胃腸障害であったが, いずれも投与を中止したり, 減量せざるを得ないほど胃腸

Table 15. Side effect with fosfomycin (43 cases)

	No. of item	Rate (%)
Nausea	3	7.0
Stomachache	2	4.7
Diarrhea	1	2.3
Anorexia	1	2.3
Sensation of fever	1	2.3
Total	8	18.6

* No. of case : 7 (16.3%)

障害の強いものはみられず、胃腸薬を併用しながら内服継続可能であった。1日投与量と胃腸障害の関連をみたが、1例を除く全ての例で1日2.0g使用しており、関連ははっきりしなかった。胃腸障害以外の副作用として1例に全身の熱感を訴えたが、投与終了後に直ちに消失している。この例は外来患者であり発熱の有無は不明であった。薬疹およびショック等のアレルギー症状は観察しえた43例全例にて認めなかった。次にひじょうに奏効した例および副作用発現例について実際の症例2, 3を紹介する。

症例 No. 25 H. A. 39才, 主婦, 肺炎 (Fig. 5)

入院前3日から39°Cの発熱、著明な咳嗽、喀痰を訴え、やがて呼吸困難を生じたため入院。入院時体温38.7°C、脈拍90、顔面蒼白、口唇に軽度のチアノーゼを認めた。聴診で右下肺野に湿性ラ音聴取。胸部レ線では右下肺野にFig. 5示すような陰影を認めた。喀痰培養

Fig. 5. H. A. 39y ♀ (No. 25) Bacterial pneumonia

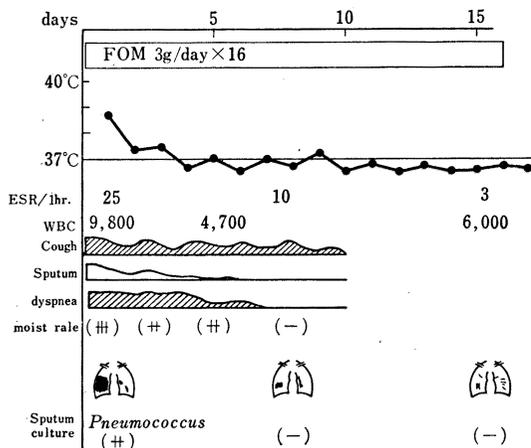
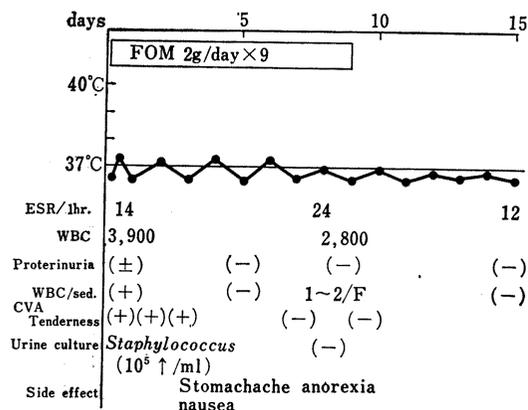


Fig. 6. K. S. 60y ♀ (No. 36) Pyelonephritis



にて肺炎球菌を純培養に検出。FOM 3.0g を経口投与したところ、2日目から解熱傾向、咳嗽、喀痰の減少がみられた。胸部レ線、ESR 値など以下 Fig. 5 に示したとおり順調な経過を辿り、軽快しえた例である。本例は肺炎球菌肺炎に FOM 3.0g/日を経口投与し著明な効果をあげた1例である。

症例 No. 36 K. S. 60才, 主婦, 慢性腎盂腎炎 (Fig. 6)

入院前約2週間来排尿痛と尿蛋白を訴え、入院後中間尿培養にて *Staphylococcus* を10⁶以上/mlに検出。FOM 2.0g/日投与開始したところ、4~5日目に上記症状消失した。しかし投与4日目に胃部痛、嘔気を訴え、7日目にも嘔気、食欲不振を訴えたが、いずれも一過性であり、胃剤投与にてすぐに消失した。7日目の中間尿培養で菌陰性化を確認し、9日目にFOM投与を中止する。本例はFOM有効例であったが、投与中に胃腸症状を呈した1例である。

症例 No. 31 M. S. 71才 主婦 脳血栓症 (Fig. 7)

この患者は右片マヒを主訴として入院。入院時意識清明であったが、左顔面神経麻痺、軽度の尿失禁がみられたが、カテーテルの留置は行なっていない。入院第10病日頃から37.2~37.3°Cの微熱が出現したが、腰痛、腰部叩打痛はみられなかった。中間尿培養では *E. coli* 10万以上/ml 検出された。CBPC 2.0g/日経口投与開始したところ、尿蛋白は変化なかったが、尿沈渣では白血球の減少がみられた。しかし、投与1週後の中間尿培養では *Klebsiella* 10万以上/ml と菌交代症がみられたので、FOM 2.0g/日投与に切替えたところ、菌は消失し、蛋白尿、尿沈渣も改善した。本例は *E. coli* を起炎菌とする腎盂腎炎であり、CBPC投与にて *Klebsiella* への菌交代症を生じたが、FOM投与にて著効を呈した1例である。

次にFOM投与前後の臨床検査の推移をみると、赤血球数、血色素量、白血球数はTable 16, Fig. 8~10に示す成績が得られた。赤血球数、血色素量は1例を除い

Fig. 7. M. S. 71y ♀ (No. 31) Cerebral thrombosis + Pyelonephritis

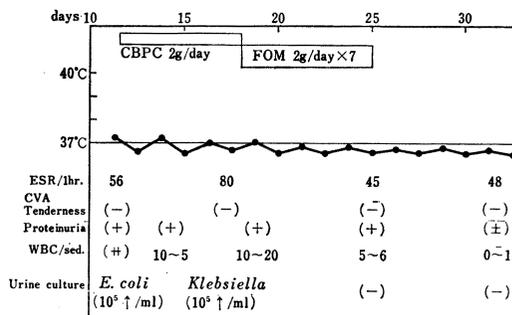


Table 16. Clinical laboratory test (1)

No.	RBC×10 ⁴ /mm ³		WBC/mm ³		Hb (g/dl)	
	before	after	before	after	before	after
1	444	450 (7)	4500	7100 (7)	15.6	14.9 (7)
8	323	377 (7)	4400	5600 (7)	10.6	12.2 (7)
12	414	420 (7)	4600	5000 (7)	14.2	14.0 (7)
13	398	472 (7)	4500	4300 (7)	14.0	14.2 (7)
14	398	409 (7)	5600	5500 (7)	13.4	12.6 (7)
16	333	363 (5)	4200	6800 (7)	11.0	12.7 (5)
17	372	383 (7)	5800	5100 (7)	13.5	13.6 (7)
18	352	339 (7)	4300	4500 (7)	10.4	10.2 (7)
20	420	441 (7)	5100	3600 (7)	14.0	14.2 (7)
22	484	450 (7)	9800	7100 (7)	14.8	14.8 (7)
25	452	412 (16)	9200	7300 (16)	14.1	13.8 (16)
30	252	256 (6)	4900	3800 (6)	8.8	8.1 (6)
31	431	332 (12)	5500	5100 (12)	14.0	8.8 (12)
32	409	410 (7)	7300	7500 (7)	14.6	13.6 (7)
33	364	370 (5)	4300	4500 (5)	12.4	12.5 (5)
34	425	356 (7)	3100	3000 (7)	13.7	10.4 (7)
35	398	359 (7)	4600	9000 (7)	12.8	13.5 (7)
36	350	354 (11)	3500	4100 (11)	12.4	12.5 (11)
37	182	183 (7)	3300	3200 (7)	6.3	5.3 (7)
38	483	425 (7)	5800	5100 (7)	14.2	13.8 (7)

Figures in parenthesis indicate the days after administration when the measurement was made.

Fig. 8. Influence of fosfomycin (20 cases)

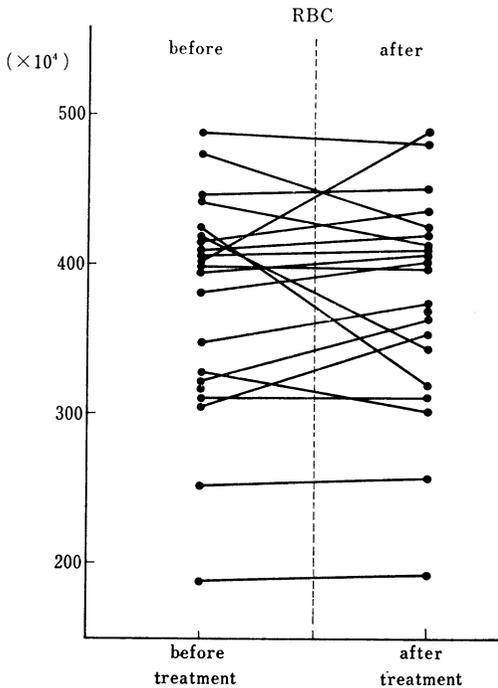


Fig. 9. Influence of fosfomycin (20 cases)

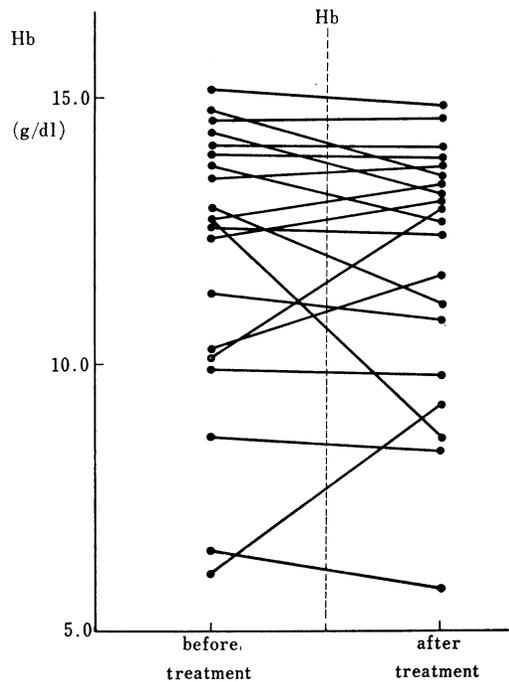


Table 17. Clinical laboratory test (2)

No.	S-GOT		S-GPT		Al-Phos.		Creatinine	
	before	after	before	after	before	after	before	after
1	35	45 (7)	33	40 (7)	2.2	2.4 (7)	0.9	0.7 (7)
7	35	33 (7)	25	23 (7)	4.1	3.0 (7)	1.2	0.9 (7)
8	33	33 (7)	25	48 (7)	1.3	1.4 (7)	0.7	0.9 (7)
10	33	40 (7)	33	35 (7)	1.9	1.6 (7)	0.7	0.8 (7)
13	56	72 (7)	96	220 (7)	2.8	2.5 (7)		
14	23	50 (18)	25	85 (18)	1.3	1.2 (18)	0.8	0.9 (7)
16	30	36 (7)	33	35 (7)	1.2	1.1 (7)		
17	45	33 (7)	68	38 (7)	2.6	2.9 (7)		
18	35	51 (7)	60	65 (7)	2.0	1.8 (7)		
20	50	65 (7)	65	85 (7)				
21	33	33 (7)	25	35 (7)	2.0	2.0 (7)	1.6	0.9 (7)
22	34	44 (7)	40	74 (7)	1.8	2.2 (7)		
25	35	46 (16)	48	38 (16)	2.0	2.2 (7)		
30	55	65 (6)	70	40 (6)	14.6	15.1 (6)	0.9	0.9 (6)
31	45	50 (12)	60	63 (12)	1.9	1.6 (12)	1.9	1.6 (12)
32	35	30 (6)	60	40 (6)	1.5	1.2 (6)	1.0	0.9 (6)
33	33	38 (5)	33	38 (5)	1.4	1.4 (5)		
36	33	33 (10)	33	36 (10)	1.4	1.3 (10)		
37	33	40 (7)	40	62 (7)	1.8	2.1 (7)		
33	28	26 (7)	25	38 (7)	0.4	1.2 (7)		

Figures in parenthesis indicate the days after administration when the measurement was made.

Fig. 10. Influence of fosfomycin (20 cases)

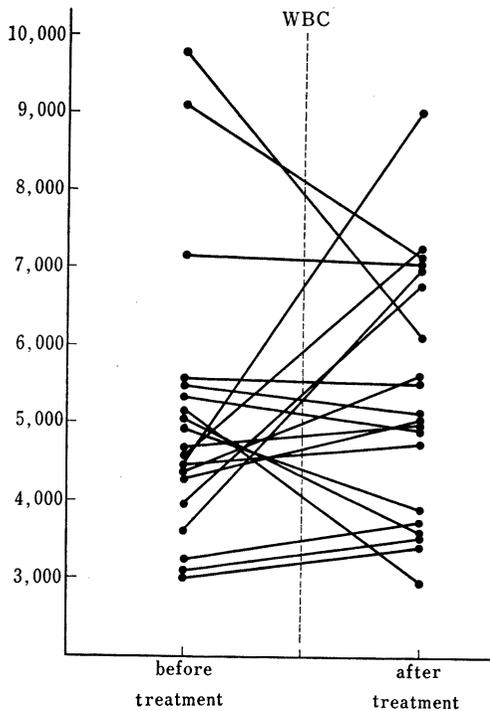


Fig. 11. Influence of fosfomycin (25 cases)

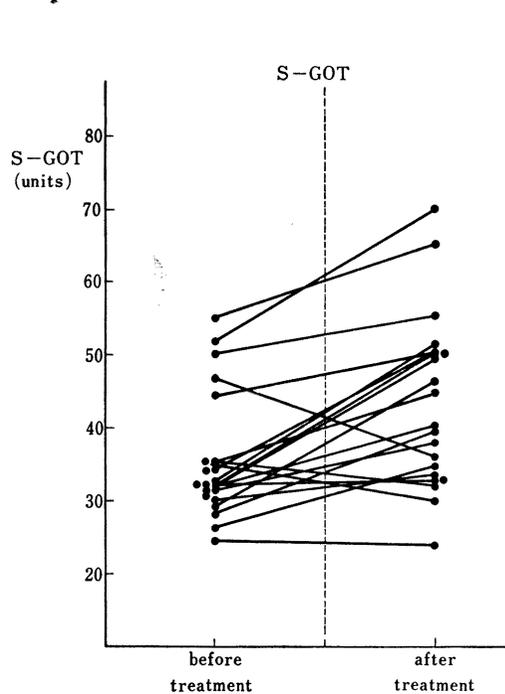
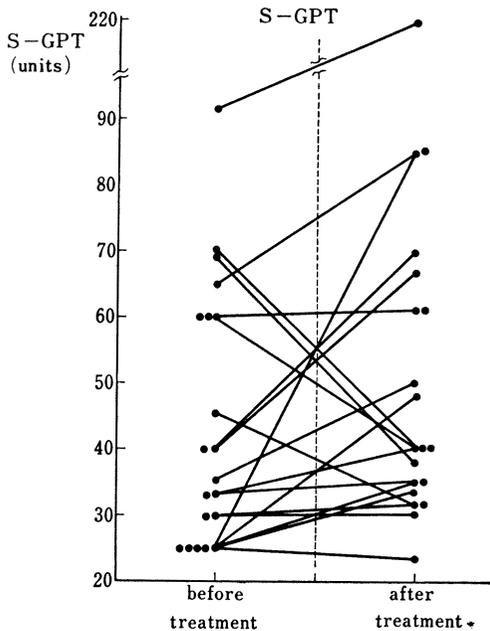
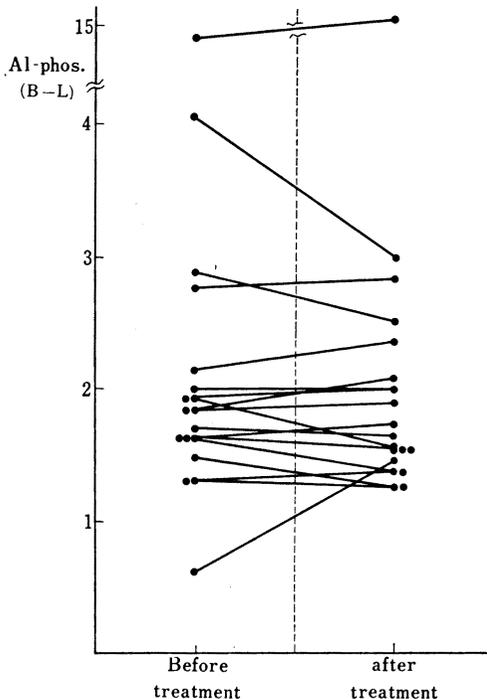


Fig. 12. Influence of fosfomycin (20 cases)

Fig. 13. Influence of fosfomycin (19 cases)
Alkaline phosphatase

てほとんど変化はみられなかった。No. 31 の例では投与終了後の検査で貧血を認めたが、消化管出血等はみられず原因は不明であった。その後の検査では正常値へ戻

っている。

肝機能検査として 20 例に S-GOT, S-GPT を, 19 例に Alkaline-phosphatase (B-L 法) を測定しその成績を Table 17, Fig. 11~13 に示した。2 例に薬剤投与後に S-GOT, S-GPT の明らかな上昇を認めた。No. 13 は慢性肝炎があり, FOM 投与終了後もチェックしているが, S-GOT は 50~100u ぐらゐを上下し, 特別 FOM によるものと思われなかった。同症例で S-GOT も FOM 服薬中に 220u と上昇していた。No. 14 は FOM 投与後では S-GOT 50u, S-GOT 85u と明らかに上昇を示し, 投与終了後は再び S-GOT 30u, S-GOT 45u と正常化した。この例は FOM 投与により S-GOT, S-GPT の上昇をみたものと思われた。血中クレアチニンでは FOM 投与による明らかな変動はみられなかった。

4. 考 案

FOM は従来どの抗生剤にも属せず, その分子量もひじょうに小さく, その作用機序, 耐性獲得においても極めて特異な性質を有する抗生剤である。その抗菌力は広範囲のスペクトラムを有し, 私どもの MIC 測定の結果ではグラム陽性菌で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下を, グラム陰性菌で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下をとると, 121 株中 79 株 (65.3%) であった。実際他の抗生剤と MIC を比較検討したが, グラム陽性菌では, FOM は *Streptococcus* で KM より抗菌力は強かったが, その他では, CED, CEX, CER, ABPC, KM とほぼ同等もしくは弱い傾向にあった。逆にグラム陰性菌では, FOM は *E. coli* で KM, *Klebsiella* では CED, CER, CEX, ABPC, KM よりやや抗菌力は弱かったが, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus* より強かった。とくに優れた抗菌力を示したのは *Pseudomonas* の場合であり, MIC で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下例は 13 株中 11 株で, CER, CEX, ABPC の 13 株中 2 株, KM の 13 株中 3 株に比較し, 明らかに低い MIC 値を示した。しかしながら FOM の *Pseudomonas* 感染症に対する実際の臨床効果については, 今回の私たちの成績では *Pseudomonas* 感染症の例がなく残念ながら確認することはできなかった。

副作用については 43 例中 7 例 (16.3%) 8 件に認めたが, 7 例中 6 例は胃腸症状であり, 胃腸薬の併用によりいずれも軽快し, 投薬を中止せざるを得ない例はなかった。FOM 投与に際し, 胃腸薬の併用により胃腸症状のほとんどが解消されると考えている。

諸臨床検査成績に対する影響は, とくに FOM に投与により白血球減少症を来たしたと考えられる例はなかった。肝機能検査では, 2 例に明らかな S-GOT, S-GPT の上昇を認めたが, 1 例は慢性肝炎のためと考えられ, 他の 1 例は, FOM 投与前は肝機能正常であったが, 投

与中に S-GOT, S-GPT の上昇を認め、投与終了後の検査では正常値に復しているので明らかに FOM による影響と思われた。しかし、発疹、ショック等のアレルギー反応は 1 例も経験しなかった。

5. 結 語

今回、私どもは FOM を基礎的および、臨床的に検討する機会を得、次のような結論を得た。

1) MIC ではグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、*Klebsiella* を除き広範なスペクトラムを有していた。しかし、その抗菌力をみると、グラム陽性菌では、セファロスポリン系、合成ペニシリン系、KM に比較し、やや劣る傾向がみられたが、グラム陰性菌では、*Klebsiella* を除き、セファロスポリン系、合成ペニシリン系よりも優る傾向であった。とくに、*Pseudomonas* では、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 13 株中 11 株であり、セファロスポリン系、合成ペニシリン系、KM よりも優れた抗菌力を示した。

2) 臨床例では 43 例の感染症に投薬を試みたが、その有効率は、呼吸器感染症 25 例中有効 16 例、64.0%、尿路感染症 15 例中有効 10 例、66.7% であった。

3) 副作用は 43 例中 7 例(16.3%)、8 件に認められたが、7 例中 6 例は軽度の胃腸症状、1 例は全身の熱感を訴えた。

4) FOM 投与前後における臨床検査成績の推移では、血液像の異常、腎障害はなかったが、20 例中 2 例に S-GOT, S-GPT の上昇を認めたが 1 例は慢性肝炎例であり、FOM 投与の影響と思われたのは 1 例であった。

文 献

- 1) 第 1 回 Fosfomycin 検討会記録, 1973
- 2) STAPLEY, E. O. D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 284~290, 1969
- 3) JACK, A. *et al.*: Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 349~351, 1969
- 4) GLAMKOWSKI, E. J., *et al.*: A new synthesis of the antibiotic phosphonomycin. *J. Org. Chem.* 35: 3510~3512, 1970
- 5) KWAN, K. C., *et al.*: Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I. Intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 60: 678~685, 1971

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON FOSFOMYCIN

YUTAKA HAYAKAWA, TOSHIHIRO FUJII,
NOBUYUKI GONDA, SACHU SHIMADA,
IPPEI FUJIMORI and MASATAKA KATSU
Internal Department, Kawasaki City Hospital

RIYOKO ASABA and RYONOSUKE MIYAZAKI
Laboratory, Kawasaki City Hospital

Clinical and laboratory study on fosfomycin (FOM) had been conducted, and the results obtained are described below.

1) FOM had a broad spectrum covering gram-positive and gram-negative bacteria except for *Klebsiella*. The antibacterial activity against gram-positive bacteria was a little weaker than that of cephalosporin, synthetic penicillin, and kanamycin, but against gram-negative bacteria, tended to be stronger except for *Klebsiella*. Particularly, the antibacterial activity against *Pseudomonas* was definitely stronger than that of cephalosporin, synthetic penicillins and kanamycin, however, clinical effect of FOM against *Pseudomonas* infection could not be evaluated since we have not encountered such an infection.

2) FOM has been administered to 43 cases with various infections, good results being obtained in 16 (64.0%) out of 25 cases with respiratory infections and 10 (66.7%) out of 15 with urinary tract infections.

3) Of 43 cases treated with FOM, 7 (20.6%) had side effects, 6 out of them had mild gastrointestinal disturbances which did not require withdrawal of the drug. One complained of a systemic fever feeling. Allergic manifestation such as eruption or shock was not observed.

4) Although the laboratory tests after administration of FOM revealed no abnormalities in blood picture and renal disturbance, in 2 of 20 cases, an elevation of SGOT and SGPT value was seen. One was attributed to chronic hepatitis, while the other seemed to be ascribed to FOM.

Clinical and laboratory data suggest that FOM should be especially useful in the treatment of infections due to gram-negative bacteria.