

呼吸器感染症に対する経口用 Fosfomycin の臨床治験

鈴木 信也・大藤 真

岡山大学医学部第三内科

Fosfomycin は Merck 社において開発された新しい抗生物質で、グラム陽性ならびに陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、その作用は細菌の細胞壁の生合成を阻止し殺菌的に働くと考えられている。本剤は経口投与で速やかに吸収され1.5~2時間 で最高血中濃度に達し、経口投与の30~40% は24時間以内に尿中に排泄される。また経口投与による毒性はヒトにおいてもほとんど認められなかったと報告されている¹⁾。われわれも Fosfomycin の主として呼吸器感染症に対する臨床効果を検討する機会を持ったので、その経験を報告する。

1) 対象患者および投与方法

対象とした患者は Table 1 に示すとおり、8例の成人呼吸器感染症で、急性肺炎1例、肺膿瘍1例、気管支拡張症2例、急性気管支炎2例、肺結核および肺サルコイドーシスに合併した慢性気管支炎2例を含む。

Fosfomycin は500mg のCa塩を含むカプセル剤で、1日2~3g をそれぞれ6~8時間毎に分割経口投与した。症例2(AB-PC 1g 併用)および症例7(CE×1g 併用)を除き他はすべて Fosfomycin の単独投与を行なった。投与期間は最短12日、最長42日であった。喀痰培

養では症例1でβ溶連菌、症例2で *Str. viridans*、症例7で *Staph. aureus* がそれぞれ多数検出されたほかは咽頭常在菌だけで起炎菌として確定的なものはなかった。

2) 効果の判定

発熱、咳嗽、胸部理学的所見らの自覚的臨床症状、胸部レ線写真上の陰影の改善および白血球数、血沈、CRP らの検査所見の改善を参考として総合的に判断し、著効、有効、やや有効および無効と判定した。

3) 臨床成績

8症例の概要は Table 1 に示した。8例中症例1、2、4、6の4症例で著効、症例3、5で有効、症例7、8でやや有効であった。症例3(S. Ku) は約2年におよぶ気管支拡張症で、発熱喀痰の増加をくり返し種々の抗生物質を長期間投与されている患者で、本剤の投与により喀痰、咳嗽の減少と肺理学的所見の改善が見られ有効と考えられたが胸部レ線所見では著しい改善は見られなかった。症例5も発熱の消失、胸部ラ音の減少、喀痰および呼吸困難の消失があり有効であったが、老令のためと胃部不快感のため投薬の継続が困難で、胸部レ線上の陰

Table 1. Summary of cases treated with fosfomycin

Case	Clinical diagnosis	Sputum culture	Total doses	Clinical effects	Side effects
1 A. K. 61yrs. F	Bacterial pneumonia +D. M.	β-hemolyt. <i>Strept.</i>	2g×24 day 3g×18 d.	Complete subjective and objective improvement	Transaminase ↑↑
2 S. Ko. 44yrs. M	Lung abscess +D. M.	<i>Str. viridans</i> <i>Neisseria</i>	3g×10 d. 2g×14 d.	Complete subjective and objective improvement	Transaminase ↑↑
3 S. Ku. 36yrs. F	Bronchiectasis	not done	2g×14 d.	Productive cough ↓, Lung, râles ↓, Chest X-ray findings unchanged	GOT 23→33 GPT 18→45
4 K. T. 67yrs. F	Bronchiectasis	<i>Neisseria</i>	2g×21 d.	Fever ↓, Lung, X-ray findings improved, CRP(+)→(-) WBC 12500→5800	none
5 U. H. 72yrs. F	Acute bronchitis	<i>Neisseria</i>	2g×14 d.	Fever ↓, râles ↓, Lung X-ray not improved. WBC 11000→12800	Epigastric discomfort
6 T. F. 50yrs. M	Acute bronchitis	not done	3g×12 d.	Fever ↓, Cough ↓, WBC 11900→7500 CRP (≡)→(+)	GOT 14→22 GPT 21→54
7 Y. A. 63yrs. M	Chr. bronchitis +Lung sarcoidosis	<i>Str. aureus</i>	3g×17 d.	Fever ↓, Lung X-ray not improved, CRP (≡)→(+) WBC 5530→11200	GOT 19→31 GPT 24→52
8 H. T. 48yrs. F	Chr. bronchitis +Lung Tb	not done	2g×24 d.	Fever ↓, Productive cough unchanged	Nausea epigastric discomfort

影消失,白血球数の正常化にはいたらなかった。症例7と8はいずれも慢性的肺疾患に気管支炎を合併したもので発熱,喀疹,白血球増多らをくり返し出現している症例で,基礎疾患のため効果の判定は困難であったが,本剤投与により発熱の減少,胸部ラ音の減少,喀痰の減少が見られ,混合感染に対してやや有効であったと考えられる。以上のとおり,8例中4例に著効,2例に有効,2例にやや有効であり,全く無効の症例はなかった。

4) 副作用

本剤の投与の開始前および投与中,投与終了後に肝機能検査,検血,検尿,Urea-Nらを調べた結果をTable 2にまとめて示した。赤血球数,栓球数,Hb値,Urea-N,検尿には全く異常は認められなかったが,8例中5例に血清トランスアミナーゼの上昇が認められた。うち2例(症例1と2)で中等度の,3例(症例3,6,7)で軽度の上昇であったが全例他の肝機能すなわち血清ビリルビン値,アルカリフォスファターゼ,膠質反応には全く異常はなく,LOH,ICGクリアランスも一部の患者で投与後検査したが異常はなかった。また肝腫大や肝障害のためと考えられるような症状も認められなかった。トランスアミナーゼの上昇は投与量の多いものに見られる傾向があり,上昇は一過性で投薬中止後にはすみやかに正常化した。

その他2例(症例5,8)で胃部不快感,嘔気らの胃腸

症状が軽度に出現した。

5) 症 例

著効を示したがGOT,GPTの上昇の著しかった2症例(症例1,2)を少し詳しく述べる。

症例1 A.O. 61才 女性 (Fig. 1)

臨床診断:大葉性肺炎

主訴:発熱および胸痛

病歴:昭和36年から糖尿病があり治療をしていたが最近コントロール不良であった。昭和48年12月末,急に右前胸部痛と咳を来し,発熱39°Cあり,12月27日当科受診し,胸部X線検査で右中肺野に瀰漫性の浸潤陰影(Fig. 2. 左)が見られ急性肺炎と診断され入院した。

経過ならびに治療:入院時発熱39.5°C,右中肺野に湿性ラ音著明,白血球数12400(好中球85%),血沈90mm/1h,CRP(+),ASLO 250u,空腹時血糖318mg/dl,尿糖1日125g.喀痰培養でβ-溶連菌多数が検出された。以上の所見から糖尿病に併発した右中葉の大葉性肺炎と診断し,直ちにNPHインスリンの注射とFosfomycin 1日2gの経口投与を6時間毎分4で開始した。第3病日から平熱となり,自覚症も軽快し,胸部X線所見も投与1週後には著しく改善した。しかし3週投与後も血沈の正常化,胸部陰影の完全消失に至らないため投与量を1日3gに増量した。その時期からGOT,GPTが徐々に上昇し3g 18日投与後にはFig.1のとおりGOT

Table 2. Laboratory examination before and after fosfomycin administration

Case	Total doses		RBC	Hb	WBC	S-GOT	S-GPT	Al-Phos	TTT	BUN
1 A.O. 61. F	2g×24days 3g×18d.	B	430×10 ⁴	12.9g/dl	12400	27.4	20.5	2.5	2.0	19mg/dl
		A	446×10 ⁴	13.0 "	5100	80	108	3.6	4.0	16 "
2 S.Ko 44. M	3g×10d. 2g×14d.	B	467×10 ⁴	82%	7320	36	38	1.5	1.0	15mg/dl
		A	436×10 ⁴	85%	4600	66	104	1.0	1.0	12 "
3 S.Ku. 36. F	2g×14d.	B	472×10 ⁴	13.8g/dl	5300	23	18	2.3	2.0	14mg/dl
		A	486×10 ⁴	14.0 "	4600	33	45	3.0	6.0	20 "
4 K.T. 67. F	2g×21d.	B	409×10 ⁴	14.5g/dl	12500	20	22	—	2.0	—
		A	426×10 ⁴	13.5 "	5900	18	26	—	2.0	—
5 U.H. 72. F	2g×14d.	B	306×10 ⁴	9.5g/dl	11000	17	10	1.6	—	—
		A	352×10 ⁴	10.6 "	12800	20	19	2.0	—	—
6 T.F. 50. M	3g×12d.	B	420×10 ⁴	85%	11900	21	14	—	—	—
		A	465×10 ⁴	90%	7500	58	22	—	—	—
7 Y.A. 63. M	3g×17d.	B	500×10 ⁴	85%	5530	19	24	2.1	1.0	8.5mg/dl
		A	511×10 ⁴	92%	11200	31	52	2.9	1.0	10 "
8 H.T. 48. F	2g×24d.	B	375×10 ⁴	78%	5700	18	6	—	—	—
		A	370×10 ⁴	—	5900	28	16	—	—	—

B : before administration A : after administration

80u, GPT 108u まで上昇したので投与を中止した。3g に増量後経過は良好で、胸部X線は全く正常化 (Fig. 2. 右) し、血沈も 37/1h に改善した。トランスアミナーゼの他 Al-phos が 3.8u (BESSIE-JORY 法) と軽度上昇し

たが他の肝機能は全く異常なく投与中止後 10日目 GOT 26u, GPT 52u, 3ヵ月後には GOT, GPT とも正常化した。

Fig. 1. Case 1. A.O. 61 yrs F. DM+Acute pneumonia

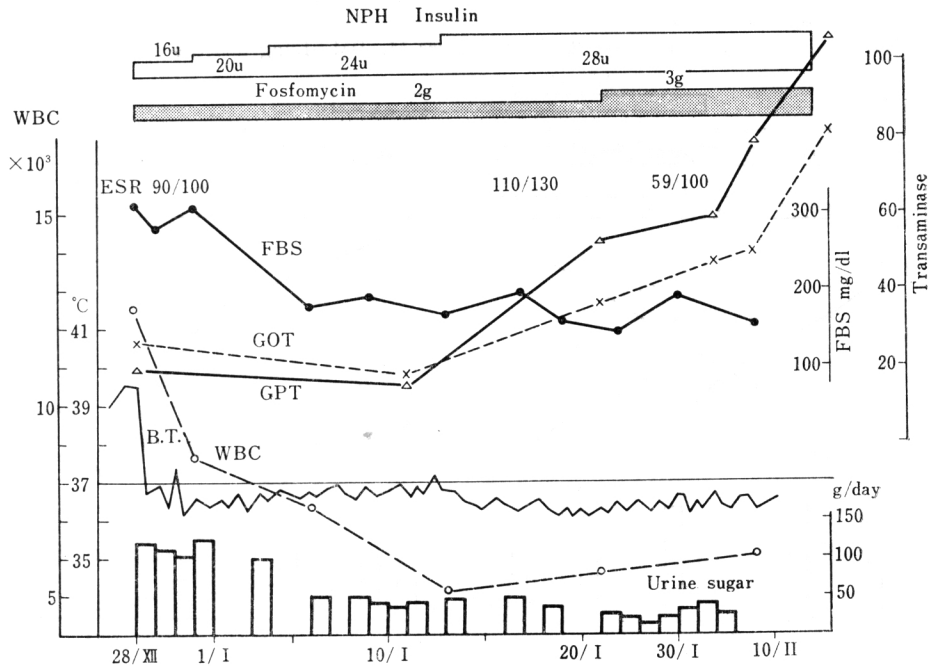
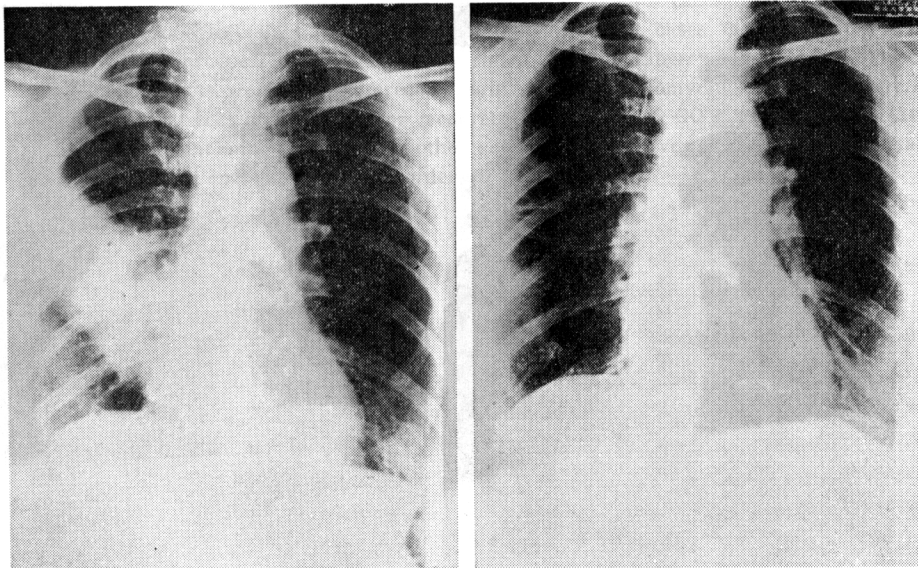


Fig. 2. Chest X-ray films of Case 1.



left : before treatment
right : after fosfomycin treatment

症例 2 S.Ko. 44才 男性

臨床診断：肺膿瘍

主訴：血痰

病歴：昭和 48 年 12 月 8 日朝血痰（コーヒー残渣様）排出あり，咳嗽はほとんどなく発熱もなかった。血痰の量は少しづつ減少したが，ほぼ毎朝咯出あり，12 月 17 日当科に入院した。本患者も昭和 46 年から糖尿病があ

り，インスリン 20 単位にてコントロール中であつた。入院時体温 36.8°C，呼吸，脈膊正常，胸部理学的検査正常，血沈 50/1h，白血球数 7,700，空腹時血糖 368 mg/dl，尿糖量 50~65g/day，胸部X線検査(Fig. 4. 左)にて右肺中葉前部に肋膜に近く 3×4cm 大のニーボウを伴なう透瞭像があり，気管支拡張症をともなう肺膿瘍と診断された。喀痰培養では *Str. viridans* と *Proteus* が

Fig. 3. Case 2. S.Ko. 44 yrs M. DM+Lung abscess

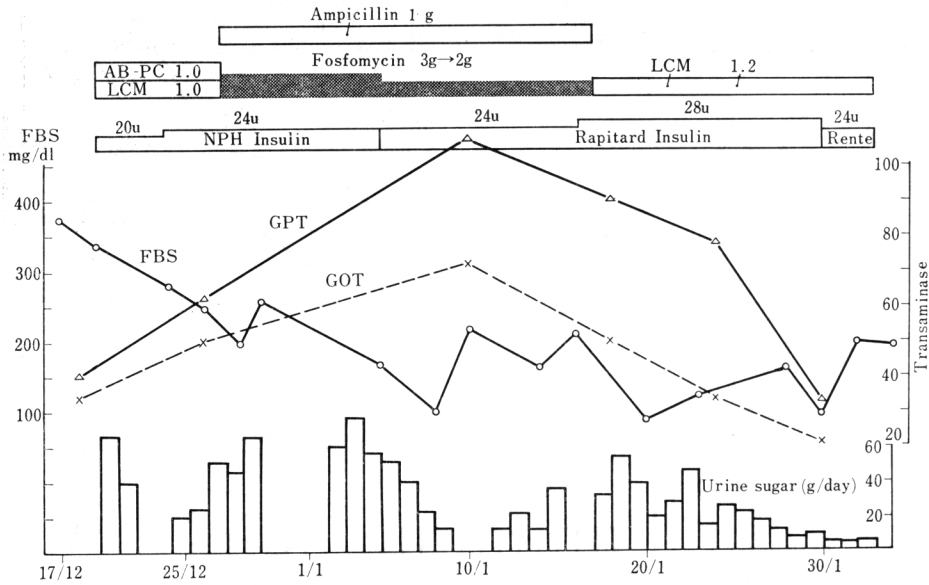
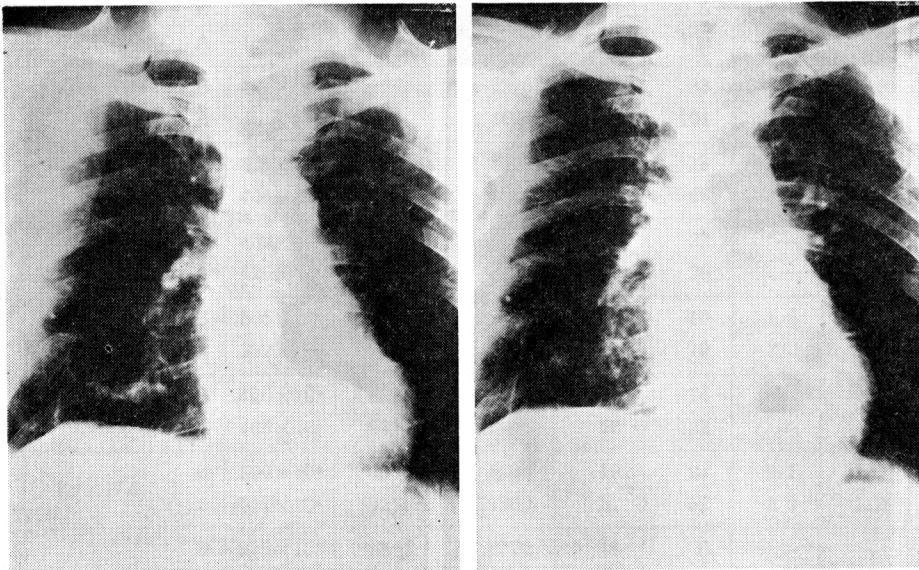


Fig. 4. Chest X-ray films of Case 2.



left : before treatment
right : after fosfomycin treatment

検出された。入院後直ちに、Fig. 3 のとおり、インスリンの投与と AB-BC, LCM の投与を開始したが著効なく、第2週から AB-PC と Fosfomycin 3g の併用を開始した。喀痰の減少、ニーボウの減退消失ら著効を示したが、本例でも Fosfomycin 開始後 GOT, GPT の上昇があり第4週には GOT 66u, GPT 104u に達したので投与量を 2g に減量したところ、GOT, GPT は徐々に低下し、投与中止後3週目には GOT 21u, GPT 32u に低下した。

6) 総括ならびに考案

8例の呼吸器感染症に対する Fosfomycin の治験について報告したが、8例中急性肺炎、肺膿瘍、気管支拡張症、急性気管支炎各1例、計4例において著効を示した。他の4症例においても発熱の消退、喀痰咳嗽の減少など全例に何らかの効果があつた。著効のあつた4例中3例は1日3g経口投与を行なつた症例であつた。しかし3g投与例はいずれも GOT, GPT の上昇があり、減量ないし中止せざるを得なかつた。2g投与では4例中

1例に軽度の GOT, GPT の上昇傾向が見られただけである。

他の肝機能には、とくに異常は見られず、投与中止後すみやかに正常値に復しており幸い重篤な肝障害を来したものはなかつたが、本剤の3g以上の長期投与は hepatotoxic な作用に充分注意を要するものと考えられる。この肝障害は特異体質による過敏症やアレルギーによるものでないことは、投与量と GOT, GPT 上昇に相関がうかがわれる点および発疹、関節痛、好酸球増多らの症状を伴なわなかつたことから明らかであろう。今後さらに多症例についてその検討がなされねばならないが、本剤の投与は肝障害のある患者では避けるべきであると考える。

文 献

- 1) FOLTZ, E. L., WALLICH, H. & C. ROSENBLUM: Pharmacodynamics of phosphomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969, p.321~326

CLINICAL TRIALS OF FOSFOMYCIN IN PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

SHINYA SUZUKI and TADASHI OFUJI

The Third Department of Internal Medicine,

Okayama University, Medical School

The results of clinical trials with new antimicrobial agent fosfomycin for 8 patients with pulmonary infectious diseases were reported. Excellent effects were obtained in 4 cases including bacterial pneumonia, lung abscess, bronchiectasis and acute bronchitis. In other 4 cases, beneficial effects such as fall of fever, decrease of productive cough or improvement of lung râles were noted. Three cases with excellent clinical effects were administered 3g oral dose of fosfomycin daily for more than 2 weeks and all of these patients showed mild or moderate elevation of S-GOT and S-GPT. Although this side effect was transient and there was no other sign of serious liver damage, it is advisable not to use this drug for the patients with liver disorders.