

Fosfomycin Capsule の臨床使用経験

桑島 恵一・村上 光・瓜生 昭五・村越 裕一
森 貞辰生・三宅 正夫・戸梶 元斎

松山赤十字病院内科

Fosfomycin (以下、FOM と略) 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、広い抗菌スペクトラムを有し、他薬剤との間に交差耐性がないといわれる。私共は明治製菓株式会社から FOM の経口用カプセルの提供を受け、臨床応用を試みたので、その概略を報告する。

対象症例および投与方法

対象は当院外来および入院患者 8 例で、年齢は 22～62 才、男 2 例、女 6 例。呼吸器感染症 6 例および胆嚢炎、膀胱炎各 1 例ずつである。

投与方法は 2g の場合は 1 カプセル (500mg) ずつ 1 日 4 回に、3g の場合は 2 カプセルずつ 1 日 3 回に経口投与を行なった。

FOM 使用前に喀痰、胆汁および尿から菌の分離に努め、分離しえた菌については感応錠 (昭和) を用いて既知抗生物質に対する感受性試験を行なった。

また本剤投与前後にはなるべく尿検査、末梢血液検査 (赤血球数、血色素量、白血球数および白血球分類) および肝機能検査 [血清総ビリルビン、コバルト反応、硫酸亜鉛試験、GOT、GPT (REITMAN-FRANKEL 変法)、アルカリフォスファターゼ (KIND-KING 変法)、LDH (Pyruvicacid-Hydrazine 発色法)、血清総コレステロール (LIEBERMANN-BURCHARD 法)] などを行なった。

なお、効果判定は下記に準じて行なった。

- (++)：臨床所見、検査所見ともに改善されたもの。
- (+)：臨床所見は改善されたが、検査所見の改善不明あるいは検査不十分のもの。
- (±)：効果ありと考えられたが、他剤併用などのため判定困難なもの。
- (-)：効果の認められないもの。

臨床治験成績

Table 1 に示すとおり、8 例中(++) 2 例、(+) 1 例、(±) 1 例および (-) 4 例の結果が得られた。疾患別にみると、呼吸器感染症は適応症例 1 例を除き、5 例中(++)、(+), (±) 各 1 例および (-) 2 例、胆嚢炎の 1 例では (-)、膀胱炎の 1 例では(++)であった。

各症例について略記すると、

症例 1 40°C の発熱、咳、痰を訴える急性気管支炎であったが、FOM によって 3 日目には解熱、4 日目には自・他覚所見消失し、血沈も改善された。なお本例で

は菌検索および胸部 X 線検査は行っていない。

症例 2 心不全に合併した気管支炎で、CP 1g/日 筋注および ABPC 1g/日 静注を 9 日間行なったが、咳、痰、白血球増多および血沈の促進などに改善がみられず、さらに FOM 2g/日 の併用を行なった。自覚症状の軽減、白血球数、血沈および胸部 X 線所見の改善がある程度認められたが、下記のように肝機能検査に異常をみたので、13 日間で FOM を中止した。

症例 3 高度の気管支拡張症に合併した混合感染症例で、FOM 3g/日 の投与によって、3 日目に解熱、5 日目頃から喀痰の減少、7 日目には血沈改善がえられ、胸部 X 線検査でも陰影の減少がみられた。

症例 4 発熱、咳、痰を繰り返して増悪し、気管支炎として入院した症例で、右肺に散布する陰影を認め気管支肺炎と考えた。TC 100mg/日 筋注を 4 日間行っても効果なく、FOM 2g/日 を併用、3 日後には解熱し、7 日目頃から症状著明に改善したので、TC の併用は 7 日間で中止した。FOM は 14 日間で中止したところ、中止 4 日目頃から再び発熱し、一時消失した胸部陰影の増悪がみられ、再び FOM 2g/日 の投与を開始した。再投与 2 日目には解熱し、自・他覚所見も改善され有効のようにみえたが、再投与 10 日目頃から発熱、胸部 X 線検査でも右肺の陰影は軽減しているが、左肺に広汎な散布性陰影出現したので、13 日目に FOM を中止し、CER に変更した。その後も各種抗生物質に抵抗し、軽快・増悪を繰り返している。

症例 5 糖尿病に合併した両肺に広汎な陰影を認める重症急性肺炎で、FOM 3g/日、3 日間使用したが効果なく、一般症状悪化がみられ、ABPC 大量静注に変更した。

症例 6 発熱、咳、痰、左胸痛を訴え、左肺下野にびまん性浸潤像を認め、気管支肺炎と考え、FOM 2g/日 投与を行なったが、明らかな効果がなく、18 日目の肝機能検査で異常を認め FOM を中止した。なお本例は初診時の喀痰塗抹検査および培養 4 週目では結核菌陰性であったが、6 週目に結核菌陽性で、左肺陰影は結核によるものと判明した。

症例 7 胆嚢炎の症例で、FOM 3g/日 投与を行なったが、自覚症状および胆汁所見ともに改善を認めず、6 日間で中止した。

症例 8 膀胱炎の症例で、FOM 2g/日、5 日間投与

Table 1 Clinical results with fosfomycin

No.	Case			Diagnosis	Complicated disease	FOM		Symptoms				Effect	Side effect	Remarks		
	Name	Sex	Age			Daily dose	Duration	ESR	WBC	Body temperature	Others					
1	E. A.	♀	22	46	kg	(-)	2	4	24mm	8,400	40	cough sputum disappeared	(+)	(-)		
2	I. K.	♀	44	50		Heart failure	2	13	41	10,700	36.8	cough sputum improved	(±)	diarrhea, elevation of GOT, GPT and LDH	CP and ABPC used before FOM	
3	K. K.	♀	62	58		Bronchiectasis	3	14	81	9,300	38	cough sputum decreased (5th day * 1)	(#)	(-)	liver function (normal)	
4	S. S.	♀	44	42		Broncho-pneumonia (?)	2	14	60	14,100 †	38.5	bloody sputum cough	(-)	diarrhea	Combined with TC for 7 days * 2)	
5	M. H.	♂	24	56		Diabetes	3	3	22	7,500	37	decreased	(-)	(-)	X-ray findings temporarily improved	
6	K. O.	♂	44	53		Pulmonary tuberculosis	2	19	44	12,900	38	cough, sputum decreased → exacerbation	(-)	(-)	liver function (normal)	
7	S. H.	♀	56	56		Cholecystitis	3	6	50	9,400	39	No change in fever, cough, and X-ray findings	(-)	(-)	liver function (normal)	
8	K. S.	♀	27	48		Cystitis	2	5	37	7,400	38	chest pain	(#)	(-)	elevation of GOT, GPT and LDH	SM and CER used 3 days before FOM
									19	8,000	37.3	no changes in X-ray pictures	(-)	(-)		
									No changes in fever, abdominal pain, and billiary findings			(-)	(-)			
									18	7,800	37.5	pollakiuria miction pain improved * 3)	(#)	(-)		
									10	8,200	37.0			(-)		

* 1) X-ray findings temporarily improved

* 2) Relapsed on the 4th day after discontinuance

* 3) Normal urinary findings

Table 2 Sensitivity of isolated bacteria

No.	Organisms	P C	S M	T C	C P	E M	Cephalosporin	ABPC	K M
2	<i>Str. virid.</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Sta. epid.</i>	—	—	+	⊥	⊥	+	⊥	+
3	<i>Str. virid.</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Sta. epid.</i>	⊥	⊥	⊥	⊥	—	⊥	⊥	⊥
4	<i>Str. virid.</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Klebsiella</i>	—	+	—	—	+	—	—	+
5	<i>Str. virid.</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Sta. epid.</i>	⊥	+	⊥	+	+	⊥	⊥	+
6	<i>Str. virid.</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Sta. epid.</i>	⊥	+	⊥	⊥	⊥	⊥	⊥	⊥
7	<i>E. coli</i>	+	⊥	⊥	⊥	+	⊥	+	⊥
8	<i>E. coli</i>	—	⊥	⊥	⊥	+	⊥	—	+

Table 3 Results of liver function tests

Case No.	Liver function test								
	Date of examination	Bilirubin	Co R	ZTT	Cholesterol	Alk-P-ase	LDH	GOT	GPT
1	4th day after FOM discontinuation	0.5	2(1)	4.7	180	4.3	300	26	24
2	before FOM administration	0.9	2(1)	6.0	150	5.8	430	18	12
	12th day after FOM administration	0.5	2(2)	5.8	154	5.3	710	122	193
	7th day after FOM discontinuation	0.5	4(0)	5.0	137	5.5	650	32	53
	19th day after FOM discontinuation	0.5	2(2)	5.0	139	5.6	430	45	39
3	before FOM administration	0.5	4(2)	9.6	157	4.6	300	12	5
	14th day after FOM administration	0.6	3(2)	9.4	203	5.0	320	24	12
4	before FOM administration	1.3	2(2)	3.2	220	7.1		170	68
	27th day after FOM administration	0.5	2(1)	4.4	241	6.3	340	28	21
5	before FOM administration	0.5	3(2)	5.0	180	5.3	300	26	18
	7th day after FOM discontinuation	0.8	6(1)	5.2	166	4.8	270	11	5
6	before FOM administration	0.6	1(2)	3.4	201	12.7	470	31	21
	18th day after FOM administration	0.7	2(2)	3.8	236	10.2	570	84	173
	5th day after FOM discontinuation	0.8	2(0)	3.6	241	10.6	580	90	190
	13th day after FOM discontinuation	0.7	3(1)	3.2	236	8.7	430	43	88
	27th day after FOM discontinuation	0.5	2(2)	4.0	172	8.1	390	26	34
7	6th day after FOM discontinuation	0.3	2(2)	5.6	136	7.3	300	29	40
8	7th day after FOM discontinuation	0.3	3(1)	3.4	162	5.3	290	18	16

で自覚症状および尿細菌学的検査ともに正常となり著効がえられた。

分離菌について

喀痰、胆汁、尿からの FOM 使用前に分離した細菌およびディスク法による感受性試験は Table 2 のとおりである。FOM の有効、無効の症例との間に一定の関係は認められない。なお、FOM に対する感受性は測定していない。

副作用について

1) 胃腸障害

症例 2, 4 の 2 例で FOM 投与開始翌日および 2 日目から 1~3 日間、1 日 2~3 回の下痢をみたが、FOM の投与をそのまま続け、とくに処置を行わず軽快した。他の 6 例では胃腸障害を認めなかった。

2) 尿所見

FOM 投与前後の検尿ではとくに異常を認めなかった。

3) 末梢血液所見

FOM 投与前後の末梢血液検査で、とくに貧血などの異常を認めなかった。

4) 肝機能検査

FOM 投与前後に肝機能検査を行なった5例中2例(症例2, 6)に Table 3 のとおり, GOT, GPT, LDH の上昇がみられた。

症例2では FOM 投与 12 日目の検査で、投与前に比し, GOT, GPT, LDH の上昇をみたので, FOM 13 日間で中止し、とくに処置は行なわなかったが、中止7日目にはほぼ正常値に復した。

症例6では FOM 投与 18 日目の検査で、前例同様に GOT, GPT, LDH の上昇が認められ、19 日間で中止した。その後とくに肝臓治療など行なわなかったが、中止5日目ではなお改善をみず、13 日後には改善がみられ、27 日目には全く正常値となった。

他の3例では FOM 投与前後に肝機能検査成績に差はなく、また残りの3例でも FOM 投与中止後に肝機能検査を行なったが異常は認めなかった。

5) その他

上記の他に特に FOM の副作用と思われる所見は認めなかった。

考 案

FOM はグラム陽性、陰性両菌に抗菌力を有するが、とくに大腸菌、変形菌、緑膿菌、サルモネラおよび黄色ブドウ菌に有効といわれる。

私共の症例のうち呼吸器感染症の無効の3例について反省してみると、症例6は初診時のX線所見からは気管支肺炎と考えたが、喀痰培養6週間目の判定で結核菌が証明され、いわば誤診であって、FOM の適応外であった。症例5は極めて重症例で、経口剤の適応外を考え中止したが、FOM の静注製剤があれば使用してみたかっ

た症例である。また症例4はその後の経過からみても各種抗生剤を使用しても増悪、軽快を繰り返し、その診断にも苦慮している症例で、FOM 経口投与の適応症例であったかどうか問題がある。

次に *E. coli* による胆嚢炎と膀胱炎はそれぞれ1例ずつにすぎないが、前者では無効、後者では著効が得られた。これについては FOM の臓器内濃度の差によることも考えなければならない。

以上のとおり、中等症以下の呼吸器感染症および尿路感染症に対しては FOM 2~3g/日 の経口投与によって効果が充分期待しうるものと考ええる。

副作用について私共の8例中2例に FOM 投与 12~18 日目の肝機能検査で、GOT, GPT, LDH の上昇を認めたが、直ちに FOM を中止しただけで、7~27 日目には正常に復した。この肝機能異常発生のメカニズムについてはさらに検討を要するが、本剤使用の際は肝機能検査を定期的に行なう必要があろう。

結 語

呼吸器感染症、胆嚢炎および膀胱炎患者8例に Fosfomycin 2~3g/日 経口投与を行ない、呼吸器感染症では著効1例、有効1例、やや有効1例、膀胱炎の1例では著効の結果を得た。

上記8例中2例に Fosfomycin 投与 12~18日後の肝機能検査で GOT, GPT, LDH の上昇をみたが、投与中止によって正常値に復した。また2例に投与開始1~2日後に下痢をみたが、投与を継続し、とくに処置を行わず軽決した。

参 考 文 献

- 1) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 196: 284~290

CLINICAL EXPERIENCE WITH FOSFOMYCIN

KEIICHI KUWASHIMA, AKIRA MURAKAMI, SHOGO URYU, YUICHI MURAKOSHI,

TATUO MORISADA, MASAO MIYAKE and GENSAI TOKAJI

Clinic of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Fosfomycin was given to 8 cases with respiratory infections, cholecystitis, and cystitis at the dose of 2~3g/day by oral route. In respiratory tract infections, excellent, good and fair effects were obtained in each one case. In one case with cystitis, excellent was obtained.

Liver function test conducted on 2 out of the above 8 cases 12 to 18 days after administration of fosfomycin revealed that GOT, GPT, LDH were increased. All of which, however, returned to normal values after discontinuance of the drug. Diarrhea was observed in 2 cases 1~2 days after administration, but it improved in the course of therapy without any special treatment, though the drug was continued.