

呼吸器疾患に対する Fosfomycin capsule の使用経験

木村直躬・竹内和昭・大田信弘・粟屋秀一・奥川紀博

広島赤十字病院内科

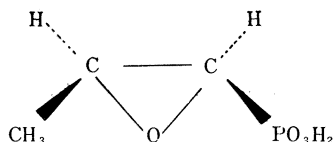
1) はじめに

各種感染症は、抗生物質の進歩により、克服されつつある。しかし、次から次へと開発される新しい抗生物質も、やがては、耐性菌の出現により、その効力が減じ、人間と細菌とのシーソーゲーム的な戦いが繰返されているのが現状である¹⁾。

Fosfomycin (1-Cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid, Fig. 1) は、アメリカ Merck 社と、スペイン CEPA 社で、共同開発された極めてユニークな化学構造を有する、新抗生物質であり、その有効性について、全国各地で治験され、発表されている²⁾。

今回、我々も本抗生物質を明治製薬株式会社から提供を受け、呼吸器疾患について治験する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Fosfomycin
(1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid)



2) 対象および方法

広島赤十字病院、外来および入院患者のうちから、呼吸器に愁訴を有する症例を、えらんで、調査対象とした。呼吸器疾患患者の内訳は、気管支肺炎6例、気管支拡張症4例、慢性気管支炎1例、肺化膿症1例の、計12症例である。年齢は28才から70才に分布し、性別では男4例、女8例である。

これらの患者に対して、Fosfomycin 1日、6cap (3.0g) を、3回に分服させた。

併用薬には、とくに、制限を加えなかったが、鎮咳剤、去痰剤、抗炎症剤が、ほとんどであった。投与期間は、短いもので5日、いちばん長期にわたったものは25日間であった。

臨床効果の判定には、体温、咳嗽、喀痰等の自覚症状、CRP、血沈、白血球数、胸部X線写真等を参考にし、有効、やや有効、無効の3段階に区分したが、最終判定は主治医の主観を重視して行なった。

なお、喀痰中の菌培養により、菌検索を行ない得たの

は、12症例中わずかに1例だけであった。

3) 成績

Fosfomycin 投与による臨床成績は、Table 1 に総括して示した。

それによると、Table 2 に示すとおり、有効4例、やや有効4例、無効4例であった。

有効例に関しては、男女間に全く差はなく、無効例は全例女性であった。

Fosfomycin 投与期間は、症例毎にまちまちで、5日が2例、7日が4例、14日が4例、21日、25日がそれぞれ1例ずつであった (Table 3)。

Fosfomycin 3.0g 投与後、自覚症状が改善するまでの期間を、各症例について検討してみると、Table 4 に示すとおり、7日以内が最も多く、7例 (有効8例中) であり、1週間以内の投与で、効果が見られない場合は、無効と考えて、差支えない成績のように思われる。

副作用は、12症例中、2例に認められたが、すべてが、胃腸障害 (食欲不振、胸やけなど) であったが、投薬を中止するほどのものではなかった。ただ、この2症例は、主症状に対し薬剤の効果が認められなかったため、他剤に切りかえた (Table 5)。

また、12症例中、喀痰中の菌検索のできたものは、わずかに1例にすぎず、その1例はグラム陰性桿菌であったが、果して Fosfomycin が抗菌的に働いたのか否かを判定するには、データ不足を免れないように思われる。

次に、症例を3例、紹介してみる。

症例 3 , 41 才, ♂

診断, 気管支肺炎

主訴, 喀痰, 咳嗽, 発熱

現病歴, 昭和49年4月初旬から、39°Cの発熱、喀痰、咳嗽があり、某医にて、治療を受けたが、改善せず、食欲不振も増強してきたので受診。

血沈 12/31, ASLO 80×, CRP (+), RA (-), 白血球数 6,300, 胸部写真では、右下肺野に、淡い陰影を認めた (Fig. 2)。

経過, 直ちに、Fosfomycin 3.0g, Resplen 60mg を投与し、経過を見ると、5日目頃から症状が改善し、7日目にはほとんど自覚症状は改善した。血沈 10/20, CRP (-), ASLO 0, 胸写でも、陰影はほとんど消失し

Table 1 Cases treated by fosfomycin

Case No.	Name	Sex, age	Disease	Pyrexia	Cough	Sputum	Dose (g/day)	Duration of adm. (day)
1	M. M.	♂, 60	Bronchiectasis	(+)→(-)	(≡)→(+)	(+)→(-)	3.0	14
2	S. K.	♀, 57	"	(+)→(-)	(+)→(-)	(≡)→(-)	3.0	7
3	M. O.	♂, 41	Bronchopneumonia	(+)→(-)	(≡)→(-)	(≡)→(-)	3.0	14
4	S. S.	♀, 55	Bronchiectasis	(+)→(+)	(+)→(+)	(+)→(+)	3.0	5
5	S. K.	♀, 53	Bronchopneumonia	(+)→(+)	(+)→(-)	(+)→(+)	3.0	14
6	K. W.	♂, 33	Bronchiectasis	(+)→(-)	(+)→(-)	(≡)→(-)	3.0	7
7	K. O.	♀, 30	Bronchopneumonia	(+)→(-)	(≡)→(-)	(+)→(-)	3.0	14
8	H. O.	♀, 70	Pulmonary suppuration	(-)→(-)	(-)→(-)	(-)→(-)	3.0	25
9	I. O.	♀, 57	Bronchopneumonia	(+)→(-)	(≡)→(+)	(≡)→(+)	3.0	7
10	H. H.	♂, 34	"	(+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(-)	3.0	7
11	K. S.	♀, 64	Chronic bronchitis	(-)→(-)	(+)→(+)	(≡)→(+)	3.0	21
12	Y. S.	♀, 28	Bronchopneumonia	(+)→(-)	(+)→(-)	(+)→(+)	3.0	5

Case No.	Subj. symptom improved on	Effect	Side effect	Combined drug	Remarks
1	5th day	Slightly effective	(-)	Resplen	
2	5th day	Effective	(-)	"	
3	7th day	Effective	(-)	"	
4	—	Ineffective	Gastro-intestinal disorders	"	Cured after exchanged to other drug
5	—	Ineffective	Anorexia	"	"
6	5th day	Effective	(-)	"	Gram (-) bacilli detected by sputum culture
7	5th day	Slightly effective	(-)	Onoprose Bisolvon	no remarkable change on chest X-ray by other drug
8	—	Ineffective	(-)		
9	—	Ineffective	(-)	Resplen	Cured after exchanged to other drug
10	4th day	Slightly effective	(-)	"	
11	14th day	Slightly effective	(-)	Dasen Resplen	
12	2nd day	Effective	(-)		

Table 2 Effects judged with fosfomycin

Case	Effective	Slightly effective	Ineffective
m.	4	2	0
f.	8	2	4
Total	12	4	4

Table 3 Durations of fosfomycin administration

Duration (day)	No. of case
5	2
7	4
14	4
21	1
25	1
Total	12

Table 4 Days until the improvement of subjective symptom

Days	No. of case
2	1
4	1
5	4
7	1
14	1
Total	8

Table 5 Side-effects with fosfomycin

Side-effects	No. of case
-	10
+	2
Total	12

Fig. 2 M.O. 41y. ♂
Bronchopneumonia (before treatment)

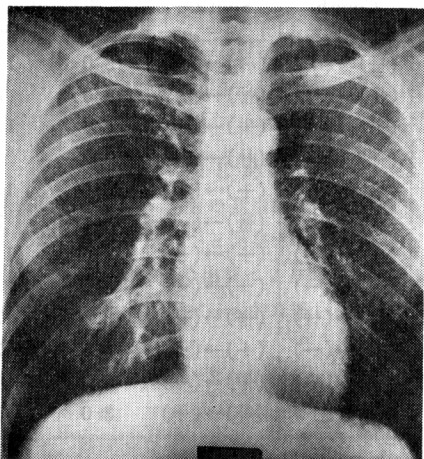


Fig. 3 M.O. 41y. ♂
Bronchopneumonia (after treatment)

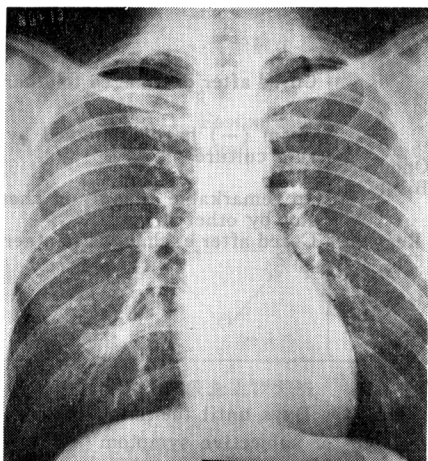


Fig. 4 K.O. 30y. ♀
Bronchopneumonia (before treatment)

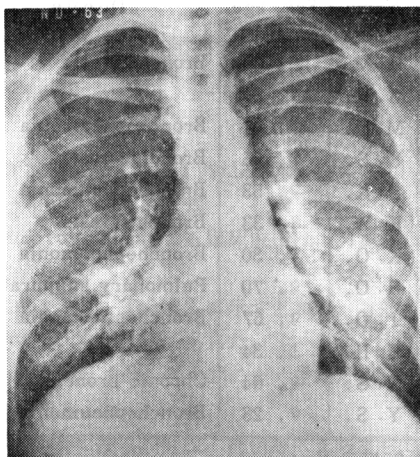
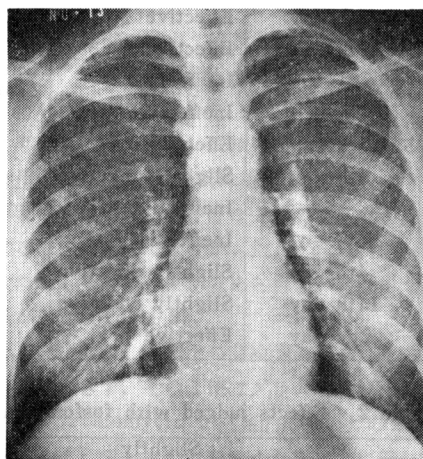


Fig. 5 K.O. 30y. ♀
Bronchopneumonia (after treatment)



た (Fig. 3)。念のため、約7日投薬を続け完治した。副作用は、認められなかった。

有効と判定した。

症例 7 30才 ♀

診断、気管支肺炎

主訴、発熱

現病歴、昭和49年1月29日夕方から、40°Cの発熱、戦慄があり、胸痛も伴ってきたので来診、血沈 96/120, CRP (++)、白血球数 10,900、胸部写真で、右下肺野および左下肺野に、淡い陰影を認める (Fig. 4)。

経過、直ちに Fosfomycin 3.0g, Onoprose 6cap, Bisoloon 6tab. を投与、5日目頃から、解熱、咳嗽、喀痰も軽度となり、血沈 6/37, CRP (-)、白血球数 6,400 胸写でも異常陰影はほとんど消失した (Fig. 5)。副作用は、認められなかった。判定は、主治医の主観で、他の

抗生剤にくらべて、やや治癒が遅いと考えられ、やや有効とした。

症例 8 70才 ♀

診断、肺化膿症

現病歴、昭和48年3月から、脳出血で入院加療中、12月頃から、微熱あり、胸写では、左肺中野に空洞を伴った異常陰影を認める (Fig. 6)。血沈 61/84, CRP (-) 白血球数 6,400、いちおう肺化膿症とし、抗生剤を投与、自覚症状は改善したが、胸部陰影は消失せず、Fosfomycin 3.0g に切り換え、治療を続けたが、血沈、胸部写真ともほとんど変化が見られなかった (Fig. 7)。患者は、家庭の事情により、他病院に転出したため、その後の経過は不明であるが、Fosfomycin の効果は、いちおう無効と考えられた。なお、長期間の投与に拘わらず、副作用は認められなかった。

Fig. 6 H.O. 70y. ♀
Pulmonary suppuration (before treatment)

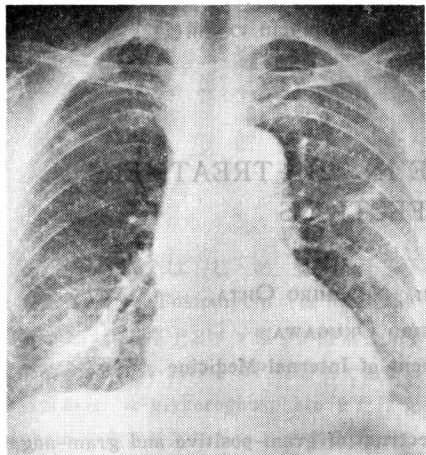
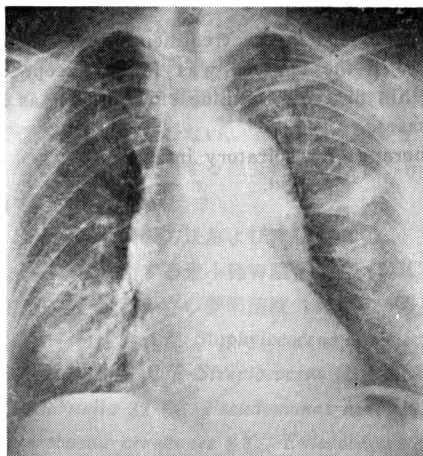


Fig. 7 H.O. 70y. ♀
Pulmonary suppuration (after treatment)



4) 考 案

抗生物質が出現して以来、肺炎をはじめとする各種感染症の治療は極めて容易となり、重篤な症状に移行する症例はほとんどといっていいくらい見られなくなった。

ところで、肺炎をはじめとする各種呼吸器疾患の治療の目的は、原因菌を撲滅することにあるが、病因菌を決定できれば、各種薬剤の作用機序を考慮に入れて、その菌に最も抗菌力の強い抗生物質を選んで投与すればよい。しかし、一般には、病因菌を決定することは容易なことではなく、また、抗生剤の選択にも、作用機序の観点から、厳密に使い分けることは困難である³⁾。

Fosfomycin は、化学名 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid で、Fig.1 のような化学構造を有する、極めてユニークな新抗生物質であり、作用機序としては、細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害し、特異な抗菌

作用を有すると、されている⁴⁾。

本抗生物質の有効性に関する基礎研究の結果、広い抗菌スペクトルを有し、他の薬剤と交叉耐性はなく、各種細菌によるマウス感染治験では、経口あるいは静脈内投与により、グラム陰性桿菌感染症にも、著明な治療効果を示すことが、明らかになっている。また、Fosfomycin 投与後の臓器内分布を家兎について見ると、腎への移行がいちばん良好で、肺、胆汁中には、投与直後かなりの移行が見られるが、24 時間でほぼ消退すると、いわれている⁴⁾。

このような作用を有する新抗生物質を、12 例の呼吸器疾患に使用した、我々の成績では、有効 33%、やや有効 33% で、有効率 67% であり、他の抗生物質の場合とほぼ同等の成績が得られた⁵⁾。

いっぽう、呼吸器疾患の効果判定は、前述したとおり、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状、血沈、白血球数、CRP、胸部 X 線写真等により行なわれるが、重症の気管支肺炎の場合は別として、自然治癒の傾向もかなり認められ、その効果判定に対しては、慎重な態度でのぞむ必要がある。

とくに、我々の症例は、12 例中、喀痰中の菌培養により菌種の検索ができたのは、わずか 1 例にすぎず、Fosfomycin の特定な菌への殺菌作用を証明することは困難のように思われる。

しかし、自覚症状の改善が 7 日以内に見られている症例が極めて多い点、他医による治療では効果のみられなかった症例が、かなりある点などを考慮に入れると、この成績は、Fosfomycin の効果とそのまま考えてよいかも知れない。

いっぽうでは、今回の治験ですべての症例に 3.0g を使用したが、この量は他の抗生物質、例えば ABPC などに比較して、かなり多量であるにも拘わらず、効果はほぼ同等のように思われるので、抗菌力という点では、Fosfomycin は多少劣るような印象を受けた。

次に、副作用であるが、本剤は 3.0g という多量を使用するため、かなりの胃腸症状の出現が考えられたが、実際ではわずかに 2 例で、とくに服薬を中止するほどのものではなかった。ただ、投与期間が短期間が大部分である点を考慮に入れると、長期間投与の場合にはかなりの副作用の出現は覚悟せねばならないかも知れない。

5) ま と め

新抗生物質 Fosfomycin を、気管支肺炎などの呼吸器疾患 12 例に使用し、有効率 67% の成績を得た。有効な症例のほとんどは、7 日以内に自覚症状の改善が見られた。副作用としては、軽い胃腸症状が見られたが、臨床上問題になるほどのものではなかった。

文 献

- 1) 大越正秋：化学療法の役割。治療 54 (1) : 1, 1972
- 2) 第2回 Fosfomycin 検討会 記録
- 3) 梅田博道, 谷口 哲：肺炎, 肺化膿症—化学療法
- 4) Fosfomycin 論文集
- 5) 中村逸朗, 伊藤登一, 葛本洋一：呼吸器疾患に対する Josamycin の使用経験。診療 24 (1) : 83, 1971

EFFECT OF FOSFOMYCIN CAPSULE IN THE TREATMENT
OF RESPIRATORY INFECTIONS

NAOMI KIMURA, KAZUAKI TAKEUCHI, NOBUHIRO OHTA,
HIDEKAZU AWAYA and NORIHIRO OKUGAWA
Hiroshima Red Cross Hospital, Department of Internal Medicine

Fosfomycin is a new antibiotic active against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative microorganisms.

Twelve patients with respiratory infections were treated orally with fosfomycin at a dosage of 3.0g per day for 5 to 25 days. Six patients had acute bronchopneumonia, four patients had bronchiectasis, one patient had chronic bronchitis, and one patient had abscess of the lung.

Eight cases of these 12 respiratory infectious disease were effected in the treatment of fosfomycin, while the others not effected, although bacteriological study in the sputum was failed except only in 1 case. Most of effected cases improved in symptoms within first 7 days. Side effects, such as anorexia, and gastrointestinal discomfort were observed in 2 cases.

These data suggest that fosfomycin is indicated in the therapy of respiratory infections