

経口用 Fosfomycin の小児科領域における臨床的応用

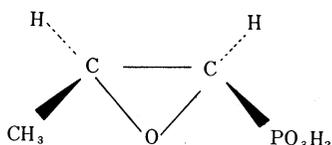
南部 春生・吉岡 一

北海道大学医学部小児科学教室

(I) 緒言

Fosfomycin (以下, FOM と略す) は米国 Merck 社およびスペイン CEPA 社の共同開発によるもので, *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌が産生する新しい抗生物質であり, Fig.1 のとおり, その構造はきわめて簡単で

Fig. 1 Chemical structure of fosfomycin



あり, また化学名 1-cis-1,2-epoxypropylphosphonic acid, その分子量も FOM-Ca で 194.2, FOM-Na で 182.0 と他の抗生物質に比しきわめて低い物質である。FOM は中性に近いアルカリ側で安定なカルシウム塩とナトリウム塩が得られ, カルシウム塩は水に 0.5% しか溶けないが, 吸湿性が弱いので経口剤として用いられ, ナトリウム塩は水に溶けやすいため注射剤として用いられる¹⁾。また, 本剤の抗菌スペクトルは, とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に対し顕著な抗菌活性のあることが認められ, さらに細菌に対し殺菌的に作用するとされている²⁾。我々はこういう作用を有する FOM-Ca を小児科領域における種々の感染症に使用する機会を得たので, 以下その成績を報告する。

(II) 臨床投与成績

1) 対象: 対象となった疾患は腎炎を合併した急性中耳炎 1 例, 化膿性耳下腺炎 1 例, 溶連菌感染症 1 例, 急性気管支肺炎 3 例, 急性腸炎 1 例, および急性尿路感染症 5 例の計 12 例である。患児の年齢は 2.11 年から 9.2 年におよび, 男女それぞれ 6 例づつである。

2) 投与方法: FOM-Ca のドライシロップおよびカプセルをそのままの剤形で臨床投与したが, その投与量は 20 mg/kg/day から 100 mg/kg/day にわたり, また投与期間は 4~7 日間で総投与量は 2,000 mg から 10,500 mg におよんだ。投与の回数は 1 日 3 回 8 時間間隔を原則とした。

3) 効果判定: 疾患の性質により効果の判定を一定にすることはできなかったが, 主として下熱効果および局所所見の改善から, 投与 1~2 日後に下熱したものを著

効, 3~4 日後に下熱したものを有効とし, また 7 日にわたって下熱せず, 局所所見の改善のないものを無効とした。また尿路感染症については尿中の菌の消失, 尿所見を指標とした効果の判定を行なった。

4) 以上の点を考慮した成績が Table 1 である。溶連菌の検出された 3 例 (中耳炎, 溶連菌感染症および気管支肺炎) はいずれも著効, 腸球菌検出の肺炎 (症例 7), 大腸菌検出の尿路感染症のうち症例 12 および *Klebsiella* 検出の尿路感染症 (症例 8) はいずれも無効であった。このうち腸球菌に対する MIC は 100, *Klebsiella* に対する MIC は >400 と高度耐性を示していた。今回の成績に関する限り溶連菌に対する効果は確実であり, グラム陰性菌では *Klebsiella* を除き大腸菌には有効であった。以上をまとめると投与患児 12 例中著効, 有効例は 9 例で 75.0% の有効率を得たことになる。

5) 各種検査成績: 以上 12 例の患児について FOM-Ca 投与前後の末梢血液, 血清蛋白, GOT, GPT, 尿素 N, 赤沈, CRP, ASLO, 寒冷凝集反応および尿検査を行なった結果が Table 2 である。この結果からみて, 投与前後でとくに貧血傾向はなく, 白血球数もそれぞれの症状に応じた変化を示し, 白血球減少, 顆粒球減少の傾向も認められなかった。また血清蛋白の異常変化もなく, GOT, GPT についても症例 9 において一過性の上昇 (ただしボーダーラインまで) を示した以外に病的変化はなく, 尿素 N についても同様であった。赤沈, CRP, ASLO, 寒冷凝集価についても特記すべき異常変化は認められず, また尿検査でもそれぞれの疾病を裏付ける結果だけが得られた。症例 1 の急性中耳炎例はまもなく腎炎の合併をみているが, この時期の腎機能障害が FOM-Ca によるものかどうかは不明である。

6) 副作用: 今回の内服投与の限りでは, ドライシロップおよびカプセルも内服を拒否したものはなかったが, 概してドライシロップは量も多く, やや内服に困難を示した患児がいた。投与後に, とくに副作用と思われる症状を示したものはなく, 前記したとおり検査所見も特記すべきことはなかった。このように副作用の少なかったことは投与量が平均して 40~50 mg/kg/day に止ったためかもしれないが, 100 mg を投与した症例 12 についても特記すべき症状は示されなかった。

(III) 各症例についての検討および考察

われわれの成績はわずかに 12 例で, その疾患の内容

Table 1 Clinical responses of fosfomycin

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Organisms	FOM MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage daily (mg/kg)	Total			
									duration	dosages	response	Side effect
1	S. S.	M	7.4	22.0	Otitis med. A.	β -Strept.	6.3	70**	5 days	7,500	Excellent	—
2	I. M.	M	2.11	13.0	Parotitis purulent			40	4	2,000	"	—
3	A. K.	F	8.0	22.0	Streptococcosis	Strept.		25	7	3,500	"	—
4	Y. S.	F	7.0	26.5	Bronchopneumonia	Strept.		25	7	4,200	"	—
5	S. H.	F	3.6	13.0	"	"		45	7	4,200	"	—
6	K. K.	M	6.2	18.0	"	Enterococcus	100	50	7	6,300	Poor	—
7	D. N.	M	9.2	28.0	Enterocolitis	E. coli	25	54**	7	10,500	Good	—
8	K. M.	F	6.3	23.0	U. T. I. *	Klebsiella	>400	44	5	5,000	Poor	—
9	S. Y.	F	6.1	19.0	"	E. coli	12.5	50	7	7,000	Good	—
10	N. K.	M	6.7	25.0	"	"		20	7	3,500	"	—
11	T. N.	M	5.6	20.0	"	"	12.5	50	7	7,000	Excellent	—
12	S. M.	F	4.2	14.5	"	"		100	7	10,500	Poor	—

* U. T. I.....Urinary tract infection

** Fosfomycin capsule

Table 2 Laboratory data before and after administration of fosfomycin

Case No.	Name	RBC ($\times 10^4$)	Hb. (g/dl)	WBC	Total protein (g/100ml)	GOT	GPT	Urea N (g/100ml)	BSG (1st/2nd)	ASLO	CRP	KA	Urinalysis		
													Protein	RBC	WBC/F
1	S. S.	524	15.6	14,600	7.2	25	23	10	52/83	1250	3		++	10	
		*487	13.8	19,100	6.8	32	35	10	13/24	"	—		+	3	
		480	14.2	8,200	6.5	28	25	15	18/30	"	—		++	##	
2	I. M.	*486	13.8	19,400											
		472	14.0	7,200											
3	A. K.	*502	16.5	19,800	7.2	25	23.5	10.5		125	3		+		
		544	17.0	9,100	7.0	30	20	12		500	—		++		
4	Y. S.	*619	18.6	12,300		26.3	18.2	10.5	25/60	125	3		—		
						32	25	10.5		500	—		—		
5	S. H.	*453	14.1	4,600						<50	2	<4			
										<50	—	<4			
6	K. K.	*488	15.0	11,700					16/23	50	2	<4	+		
		531	16.2	12,100		23	21	12.5		250	—	<4	—		
7	D. N.	*423	13.5	21,000		18.5	15	12		50	1		—		
				7,200		25	22	10		50	—		—		
8	K. M.	*502	14.8	12,500		26	23	12.5	13/28	50	3		+		##
		480	15.0	15,200		18	20	10		50	—		+		##
9	S. Y.	*512	14.8	9,200	6.8	25.5	11.5	15	30/60	166	1		—		##
		503	15.2	12,300									—		4
10	N. K.	494	14.8	3,200	7.2	51.5	23.5	15	10/20	166	—		—		5
		*510	15.3	5,500		32	30	12					+		40
11	T. N.	523	16.0	8,200		38	26	10.5					—		2
		*520	15.7	12,400									±		##
12	S. M.	480	14.7	7,600		30	23	12.5					—		—
		*483	15.0	19,600	7.2	35	40	12.5					—		20
				21,500									+		##
				18,600	6.8	25	22	10.5					±		60
				8,200	7.0	32	28	10					—		—

* Administration time of fosfomycin

および細菌学的内容についても十分に FOM-Ca の効果を見る上で不満足ではあるが、それぞれの症例について簡述しながら考察を加えてみる。細菌学的に溶連菌が検出された3例(症例 1, 3 および 4)はいずれも著効の結果を得たが、本菌に対する FOM-Ca の効果は、その投与量が 25 mg~75 mg/kg/day の程度であることも考慮していちおう評価してよいと考えられた³⁾。またグラム陰性菌、とくに *E. coli* に対する効果が高いとされているが、われわれの経験した尿路感染症5例中 *Klebsiella* を分離した症例はその MIC も >400 と高く当然ながら無効であったが、他の4例はいずれも *E. coli* を検出し、症例 9, 11 では MIC 12.5 とその効果が立証されたが、症例 12 は投与量が 100 mg/kg/day におよんだにも拘わらず無効と結果を得たことが、投与量を増すことが、必ずしも有効率を高めるものとは考えられなかった。JACK⁴⁾ は尿路感染症 25 例についてその効果を検討しているが、*E. coli* および *S. marcescens* に対する効果は高く評価しているが、*Pseudomonas* もしくは *Klebsiella* については全く効果がないとし、少数の経験ながらわれわれも同様の効果を得たと考えている。先述の投与量については今後種々その量を変更し、効果の差に検討を加えるべきと考える。次に主な症例について臨床経過を述べる。

a) 症例 9 (Fig.2) 6年1カ月, 女児

全身性の皮下点状出血斑と発熱を主訴として来院し、尿検査で *E. coli* (FOM の MIC, 12.5 μg/ml) を検出

した症例で、入院の7日前から高熱、点状出血斑、腹痛、関節痛、時に悪心、嘔吐があり他医で抗生物質(内容不明)内服治療を受けていたが軽快せず、2月2日当科に入院した。当初診断確定のため止血剤、抗ヒスタミン剤だけ投与していたが下熱傾向なく、赤沈1時間値 30 mm, CRP 1mm, GOT 25.5, GPT 11.5, 尿素N 15.0 mg/100ml, 血小板 30万, 白血球 9,200 (うち好中球 75%) と正常値を示していたが、尿定量培養にて *E. coli* を 10⁷/ml に検出したため急性尿路感染症として本剤のドライシロップの 50mg/kg/day を内服させたところ翌日から下熱傾向をみせ、他の症状もほぼ平行的に改善を示した。検査所見では投与後 GOT 51.5, GPT 23.5 と一過性上昇を示したが、まもなく正常化している。本例は発熱が不安定に3~4日持続したため有効例と判定した。

b) 症例 11 (Fig.3) 5年6カ月, 男児

E. coli (MIC 12.5 μg/ml) を検出した急性尿路感染症である。入院時までは 39°C におよぶ高熱、腹痛、嘔吐および食思不振があり、診断不確定のまま Erythromycin の内服を行っていたが、1月29日尿定量培養にて *E. coli* を 10⁷/ml に検出、尿所見でも尿蛋白(±)、白血球を無数に認めたため FOM-Ca のドライシロップを 50 mg/kg/day 内服投与した。投与翌日には下熱し、尿所見も2日後には改善をみせ、7日間投与中止後も再発傾向を示さなかった。GOT, GPT および尿素Nにも特記すべき変動はなく、また特記すべき副作用もなく本

Fig. 2 Clinical course of case 9. S. Y. 6.1y, female (19.0kg)

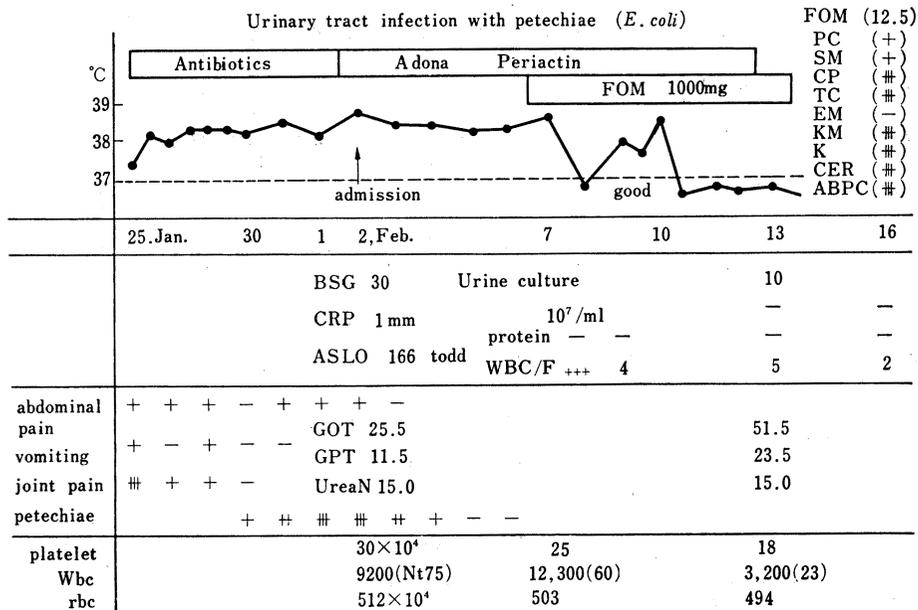


Fig. 3 Clinical course of case 11. T.N. 5.6y, male (20.0kg)

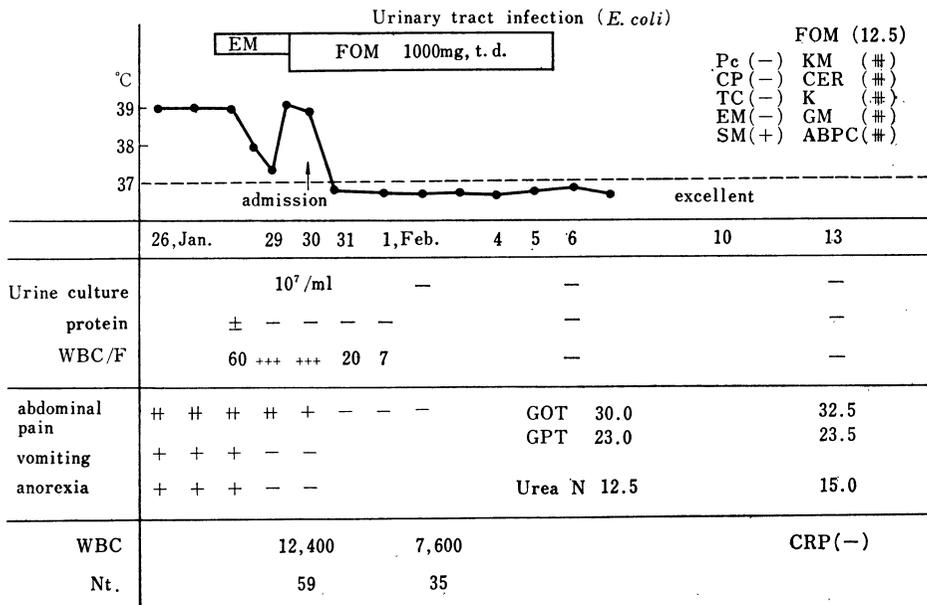
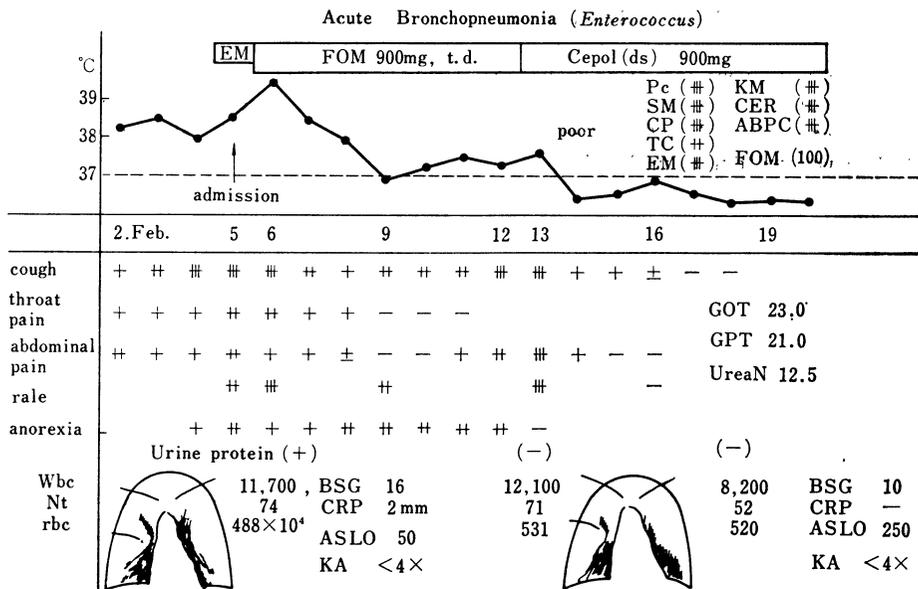


Fig. 4 Clinical course of case 6. K.K. 6.2y, male (18.0kg)



例を著効例と判定した。

c) 症例 6 (Fig. 4) 6年2ヵ月, 男児

咽頭ぬぐい液から *Enterococcus* (MIC, 100 µg/ml) を検出した急性気管支肺炎例。2月2日以来発熱 38.2°~38.5°C あり, 咳嗽, 咽頭痛, 腹痛, 食思不振があり, 胸部主として右側に有響性ラ音を聴取した。入院までは一時的に Erythromycin 内服をしていたが, 入院後は

FOM-Ca のドライシロップを 50mg/kg/day 投与した。投与後は3日間で段階的に下熱したが 37~37.5°C の微熱が持続, 他の症状も一向に改善されないため FOM-Ca は1週間で中止し, Cephalixin ドライシロップに変更した。以後はきわめて良好な効果を示して治癒した。本例も特記すべき副作用, 検査所見を示さなかったが無効例と判定した。

(IV) 結 語

FOM-Ca のドライシロップおよびカプセルを小児科領域の感染症に臨床投与し、次の結果を得た。

1. 投与 12 例中 9 例 (75.0%) に有効で、その投与量は 50~100mg/kg/day で適当と思われた。
2. 細菌学的には溶連菌にきわめて著明な効果を示し、また *Klebsiella* の 1 例は無効であったが *E. coli* には有効であった。
3. 投与前後の各種検査所見に特記すべき異常は認められなかった。
4. 特記すべき副作用はなかった。
5. 今後各種疾患について症例を重ね、とくに薬剤投与量と有効率、副作用出現の関係等をさらに検討すべき

である。

参 考 文 献

- 1) Fosfomycin : 明治製菓 KK, 1974 年
- 2) FOLTZ, E. L., H. WALICK *et al.* : Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 322~326, 1969
- 3) HOLLOWAY WILLIAM J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 327~331, 1969
- 4) BARNETT, JACK A. PAUL M. SOUTHERN, Jr., *et al.* : Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary tract infections. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 349~351, 1969

CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN IN PEDIATRICS FIELD

HARUO NAMBU and HAJIME YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Hokkaido University, School of Medicine

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

Twelve patients with some infections in pediatrics field were treated orally with fosfomycin at a dosage of 20 to 100mg per kg per day for 4 to 7 days. The rate of effectiveness amounted to 75.0% in total cases treated. No clinical side effects nor recognizable change in laboratory findings were observed to be suspected due to medication.