

小児期細菌感染症の Fosfomycin (経口剤) による治療成績

千葉 峻 三

札幌医大小児科 (主任: 中尾 亨教授)

清 水 辰 典

札幌医大第3内科 (主任: 立野誠吾教授)

緒 言

Fosfomycin (FOM) は細菌細胞壁の合成の初期段階を阻害し特異な殺菌作用を示す新しい抗生物質である。本剤は広い抗菌スペクトラムを示し他剤との間に交差耐性はないと言われる¹⁾⁴⁾。

最近著者らは種々の感染症患児に本剤による治療を試みる機会を得たので、以下にその治療効果、副作用、検査成績等について報告する。

治 療 対 象

主として札幌医大付属病院小児科を訪れた細菌感染症患児 14 名を治療対象とした。疾患別には尿路感染症 5 例, 下気道感染症 5 例, 上気道感染症 2 例, その他 2 例であった。年齢は最年少 2 カ月, 最年長 10 歳で, 男 6 例, 女 8 例であった。

投 与 方 法

FOM ドライシロップを 12 例に, カプセルを 2 例に投与した。投与量はおおよそ体重 kg 当り 100mg を 1 日量とし 3 回に分割投与した。投与期間は 4~28 日間であった。

治療効果ならびに副作用の判定

症状の速やかな改善と同時に起因菌の消失ならびに臨床検査所見の改善を認めた場合を著効, 症状は速やかに改善したが検査所見の改善を伴わなかったり, 不明であった場合を有効, 症状の改善は認めたが速やかでなく, また検査所見の改善も遅延した場合をやや有効とした。

副作用については, なるべく全例に投与前および投与後に血液・尿一般検査, 肝機能検査を行ない, また患児あるいは母親の問診により副作用の発現を監視した。

抗菌力の測定法

FOM・MIC 測定小委員会の方法に従った。すなわち, 普通ブイヨン (ニッサン) に 37°C 1 夜培養した菌液を滅菌生食水にて 1,000 倍希釈し, 1 白金耳量を受感性測定用培地上に画線塗抹した。感受性測定用培地は Nutrient Agar (Difco) を使用した。Streptococcus については, いずれの培地にも馬血清を 10% 添加した。

成 績

治療成績を一括して Table 1 に示した。起因菌が判明したのは 10 例で, 菌別には大腸菌 4 例, 黄色ブ菌 3 例 (うち 1 例は緑膿菌と混合感染), 溶連菌 2 例, 腸球

菌 1 例 (途中でクレブシエラに菌交代) であった。効果は著効 4 例, 有効 8 例, やや有効 2 例と判定された。副作用については, FOM 服薬中に下痢を認めたもの 5 例, 嘔吐を認めたもの 1 例であった。下痢は投薬開始後 3~5 日目から認められ, 3~4 日間で消失した。臨床検査成績は Table 2 に示すとおり, 赤沈値亢進, 貧血, 好中球増多, 蛋白尿, 膿尿を認めた症例の多くは FOM 投与後改善を認めた。逆に FOM 投与によりこれらの検査所見に増悪を認めた例はなかった。FOM 投与前の血清トランスアミナーゼ値は全例において正常であったが, 投与後 3 例に GOT, GPT 値の上昇を認めた。症例 1 は初診時の GOT, GPT 値はそれぞれ 23, 14 単位 (カルメン単位) で正常であったが, その後 11 日間スルペニシリンの静注, 5 日間ミノサイクリンの経口投与を併用したが解熱をみなかったため FOM ドライシロップ経口投与に切り換えた。FOM 投与後 2 日目の GOT, GPT 値はそれぞれ 135, 81 単位と異常高値を示し, 投与中止後正常値に復しているが, FOM 投与前直前に検査されていないので FOM の副作用と断定するわけにはいかない。症例 2 は初診時の GOT, GPT 値が正常で, FOM 投与後 13 日目に GOT 70 単位, GPT 43 単位と軽度ではあるが異常高値を示した。投与中止時 GOT, GPT 値はそれぞれ 50, 55 単位となお軽度高値を示した。本症例は最初から FOM 単独療法を行なったので, FOM による軽度の GOT, GPT の上昇が推定された。しかし症例 1, 2 ともに細菌感染症としては重症な膿胸であるので, 薬剤以外の要因も考慮すべきであると思われた。症例 9 は FOM 投与前および投与後 10 日目のいずれも血清トランスアミナーゼ値は正常であったが, 投与継続 16 日目に GOT 43 単位, GPT 64 単位と軽度の上昇を認めた。しかし FOM 投与中止後 6 日目に GOT 172 単位, GPT 150 単位とさらに上昇を示したことから, FOM の副作用よりもウイルス性肝炎の偶発が推定された。

Table 3 に起因菌の薬剤感受性に関する成績を示した。溶連菌の 2 株は種々の薬剤に感受性を有したが, 黄色ブ菌, 大腸菌, 緑膿菌などは多剤耐性で, わずかに GM, TC および FA に感受性を示した。これらの菌のうちクレブシエラは FOM 耐性を示したが, 他の菌株は FOM に感受性を有し, MIC は $<0.8\sim 25.0\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 1. Summarized data on 14 patients treated with fosfomycin

Case No. Name	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose (No. of times)	Duration (days)	Dosage form	Clinical effect	Side effect
1 M. Y.	2m. ♂	5.2	Pyothorax	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseudo. aeruginosa</i>	0.5g(3)	7	Dry syrup	good	(-)
2 F. M.	5y. 10m. ♂	20.5	"	<i>Staph. aureus</i>	2.0 (3)	19	"	excellent	diarrhea*
3 Y. Y.	2y. 6m. ♀	11.5	Bronchopneumonia	<i>Strept. hemolyticus</i>	1.0 (3)	16	"	good	diarrhea
4 Y. H.	7y. 2m. ♀	26.4	"	unknown	1.5 (3)	13	"	"	(-)
5 S. K.	2y. 3m. ♀	11.0	"	"	1.1 (3)	4	"	"	(-)
6 N. S.	10m. ♂	9.7	Tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	0.8 (3)	9	"	"	(-)
7 T. C.	7y. 6m. ♀	20.2	"	unknown	2.0 (3)	7	"	"	(-)
8 O. A.	11m. ♂	8.1	Pyelonephritis	<i>Enteroco.</i> → <i>Klebsiella</i>	1.0 (3)	16	"	"	diarrhea
9 U. M.	11m. ♀	9.7	"	<i>E. coli</i>	1.0 (3)	17	"	fair	"
10 I. T.	5y. ♀	14.5	"	"	1.0 (3)	28	"	excellent	(-)
11 Y. J.	5y. 2m.	23.0	"	unknown	2.3 (3)	6	"	"	(-)
12 O. S.	10y. 3m. ♀	28.0	"	<i>E. coli</i>	1.5 (3)	9	capsule	"	(-)
13 S. T.	10y. ♂	24.0	Cystitis, Peritonitis	"	2.0 (4)	15	"	fair	(-)
14 I. T.	8m. ♀	7.9	Pyoderma	<i>Staph. aureus</i>	0.8 (3)	9	Dry syrup	good	diarrhea vomiting

* Slight elevations of GOT and GPT ?

Table 2. Laboratory data before, during and after treatment with fosfomycin

Case No.	Treatment	ESR 1hr./2hrs.	Findings of blood			Findings of urine			Liver function test		Remarks
			RBC (10 ⁴ /cm)	Hb (mg/dl)	WBC (neutrophil %)	Prot. (mg/dl)	Sediment C/F		GOT	GPT	
							Red cells	White cells			
1	Before	20/ 39	339	9.8	37,200(69)	(-)	4~5	1~2	23	14	CRP 6(+) CRP (-) CRP 4(+) ASO <32 CRP 2(+) ASO 128
	During	23/ 44	350	8.5	15,900(42)	(-)	5~6	1~2	135 36	81 15	
2	Before	120/142	404	11.3	14,400(80)	(-)	0~1	8~10	30	13	
	During	38/ 58	376	11.9	6,800(48)	(-)	0~2	3~5	70	43	
	After	18/ 42	454	12.7	6,400(41)	(-)			50	55	
3	Before	60/100	315	10.0	13,600(62)	(-)	0	0	23	8	
	During	47/ 68	384	12.0	12,400(67)	(-)	0	5~6			
4	Before	12/ 27	375	13.5	19,800(96)	(-)	1~2	3~5	26	12	
	During	5/ 12	430	15.0	8,500(34)	(-)	1~2	2~3	7	14	
6	Before	71/ 82	393	10.5	24,300(62)	(+)	1~2	2~3	39	19	
	During	49/ 57	406	11.0	21,100(63)	(+)			40	23	
7	Before	30/ 59	435	13.5	14,300(76)	(+)	0	10~15			
	During		445	13.6	4,800(41)	(-)	0	4~5			
8	Before	135/142	309	8.0	13,500(45)	50	3~5	(#)	31	18	
	During	27/ 56	497	12.2	14,900(13)	(-)	1~3	25~30	26	12	
9	Before	95/117	328	9.0	27,500(50)	10	0	(#)	17	9	
	During	21/ 42	449	11.1	9,000(55)	(+)	0~2	10~15	43	64	
	After	38/ 70				(+)	2~3	(#)	172	150	
10	Before	50/ 95	367	10.0	6,200(67)	20	0~2	(#)	27	12	
	During	20/ 60	380	11.0	5,800(50)	(-)	0	1~2	27	15	
12	Before	61/ 88	390		8,600(74)	100	0	(#)	24	17	
	During	25/ 33	428		4,900(35)	(-)	0	7~10	27	25	
14	Before	15/ 52	327	10.5	16,600(48)	(-)	0	0	37	26	
	During	13/ 32				(-)	0	0	39	24	

Table 3. Bacteriological data on 9 patients

Case No.	Materials for isolation	Causative organisms	Sensitivity (disk)											FOM (MIC)		
			PCG	AB PC	TC	CP	EM	SM	KM	LCM	CER	RM	NA		FA	
1	Pleural fluid	<i>Staph. aureus</i>	—	—	++	—	—	—	—	—	—	+	++		++	3.13
		<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++		—	3.13
3	Pharyngeal swab	<i>Strept. hemoly.</i>	+	++	+	++	++		—	—	++					3.13
6	"	"	+	++	+	+	+		—	+	++	+				<0.8
8	Urine	<i>Enterococcus</i>	+	+	—	+	—		—	—	—	—				25.0
		<i>Klebsiella</i>	—	+	++	+	—		+	—	—	—				>1000
9	"	<i>E. coli</i>	—	++	++	++	—		—	—	+					12.5
10	"	"	+		++	+	—	++	+			++				12.5
12	"	"	—	—	+	—	+		+		—	++	—	++		
13	Peritoneal fluid	"	—	—	+	—	—		—	—	—	—		++		
		"	—	—	+	—	—		—	—	—	—		++		
14	Lesional skin	<i>Staph. aureus</i>	+	+	++	+	++		—		++					

考 察

以上の成績から、FOM は多剤耐性菌による感染症の治療に効果の期待される抗生物質であると思われる。Table 4 に示した成績は札幌医大付属病院小児科を受診した種々の感染症患児から分離された菌株に対するFOM の MIC 測定結果である。FOM がグラム陽性および陰性の各種細菌に広い抗菌スペクトラムを有することが明らかである。

本剤の安全性については、約3分の1の症例に下痢が認められたが、いずれも軽度で投薬中止を必要とするほどのものでなかった。膿胸の2例に認められた軽度のGOT、GPT の上昇はFOM の副作用を否定し得ないが、他剤による副作用あるいは疾患それ自体による肝障害の可能性もある。本剤と肝障害との関連は、さらに多くの症例による検討が必要であろう。

結 語

生後2カ月から10歳までの小児期細菌感染症14例を対象に Fosfomycin 経口投与による治療を試み、著効4例、有効8例、やや有効2例という成績を得た。投薬中に4例に下痢、1例に下痢と嘔吐を認めたがいずれも軽症であった。本剤は多剤耐性菌による感染症にも充分効果が期待される抗生物質であると考えらる。

本治験に用いられた Fosfomycin は明治製菓株式会社から供与されたものである。記して謝意を表する。

文 献

- 1) HENDLIN, D., et al.: Antimicrob. Agents &

Table 4. Antimicrobial activity of fosfomycin to clinical isolates

Clinical isolated strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 1000 fold dilution
1. <i>Streptococcus*</i>	6.25
2. "	3.13
3. "	1.56
4. "	<0.8
5. "	<0.8
6. "	3.13
7. "	12.5
8. <i>S. aureus</i>	<0.8
9. <i>E. coli</i>	12.5
10. <i>Klebsiella</i>	25
11. <i>Ps. aeruginosa</i>	3.13
12. "	3.13
13. "	3.13
14. <i>Prot. mirabilis</i>	<0.8

Preculture; Nutrient broth 37°C overnight

* +10% horse serum

Assay medium; Nutrient agar (Difco)

* +10% horse serum

Agar dilution method

Chemoth. 1969, 297~302

2) MILLER, A. K., et al.: *ibid.* 310~315

3) STAPLEY, E. O., et al.: *ibid.* 284~290

4) ZIMMERMAN, S. B., et al.: *ibid.* 303~309

Therapeutic Effects of Fosfomycin (Oral Preparation)
on Bacterial Infections in Pediatric Field

SYUNZO CHIBA

Department of Pediatrics, Sapporo Medical College
(Director : Prof. TOORU NAKAO)

TATSUNORI SHIMIZU

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College
(Director : Prof. SEIGO TATENO)

Fourteen cases of bacterial infection in children were treated with fosfomycin.

The subjects consisted of pyelonephritis (5 cases), bronchopneumonia (3), pyothorax (2), follicular tonsillitis (2), peritonitis (1) and pyoderma (1).

On the basis of clinical and laboratory findings, 12 patients were remarkably improved, whereas 2 patients were slightly improved after administration of fosfomycin.

From 9 of them, etiological agents were recovered : 5 strains of *E. coli*, 2 of *Staphylococcus aureus*, 2 of *Streptococcus hemolyticus*, 1 each of *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* and *Enterococcus*.

In vitro sensitivity tests revealed that all of the isolates except one strain of *Klebsiella* were sensitive to fosfomycin with MIC ranging from 0.8 to 25.0 $\mu\text{g/ml}$.

During the administration of fosfomycin, slight diarrhea was observed in 5 cases.