

## 小児感染症に対する経口用 Fosfomycin の使用成績

小菅 大介・岡田 敏夫・小林 取

新潟大学医学部小児科学教室

## I. はじめに

Fosfomycin (以下, FOM と略す) は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌が産生する新抗生物質で細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害し, 特異な抗菌作用を示すとされている。

今回, 明治製菓 K.K. から FOM の試供を得て, 小児の感染症に使用し, 併せて尿中から検出された Gram 陰性菌に対しての MIC の測定を行なったので, それらの成績を以下に報告する。

## II. 対象症例

今回の臨床治験に用いた症例は, 本外来にて治療した患児 24 名, および入院した患児 15 名の合計 39 名である。その年齢別の構成は Table 1 のようであり, 性別は男 24 名, 女 15 名である。また疾患別の一覧表は Table 2 のように, 呼吸器感染症 13 名, 尿路感染症 12 名, 急性扁桃炎 2 名, 深在性化膿性疾患 6 名, 敗血症 2 名 (うち腸チフス 1 名), 急性中耳炎 2 名 (うち 1 名は, 急性気管支炎合併), 猩紅熱 1 名, 膿痂疹 1 名であった。

## III. 使用方法および使用量

本剤は原則として, 全症例とも 1 日 100mg/kg とし, 乳幼児には 200mg または 600mg 含有のドライシロップを, 学童以上には 600mg 含有のドライシロップまたは 500mg 含有のカプセルを 1 日 3 回 (毎食後) ないし 4 回 (毎 6 時投与) に分割して経口投与した。

## IV. 効果の判定基準

効果の判定は下記の基準に従った。

著効: 使用 72 時間 (3 日) 以内に速やかに, 臨床症状および検査所見の改善をみたもの

有効: 使用 120 時間 (5 日) 以内に臨床症状および検査所見の改善をみたもの

やや有効: 使用前後を比較して臨床症状および検査所見のやや改善の認められたもの

無効: 臨床症状および検査所見の改善が認められないもの

## V. 成績

今回, われわれが経験した小児の感染症に対する FOM の使用成績をまとめると Table 3 のようになる。急性上気道炎, 急性気管支炎, 急性肺炎, 原発性異型肺炎を含めた呼吸器感染症 13 例中有効 5 例, やや有効 3 例, 無効 4 例, 不明 1 例で有効率は 66.7% であった。無効

4 例は, 急性上気道炎 1 例, 急性肺炎 2 例 (2 例とも大葉性肺炎), 原発性異型肺炎 1 例である。症例 2 の急性上気道炎は FOM 投与 2 日目で一時解熱したが, 4 日目から再び発熱し, AB-PC に変更したところ, 症状の改善をみたが, 効果判定には困難な点がある。症例 9 の大葉性肺炎は急性気管支炎と先天性奇型の精密検査のため, 入院中で症状は一時軽快していたが, 再び発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 哺乳力低下を示し, ただちに FOM 1 日 600mg,  $\gamma$ -globulin, 強心剤を投与したが症状は増悪し, FOM 2 日使用后, AB-PC, CER の静注を行ない, 症状は改善した。この症例は以後, 気管支炎, 肺炎をくりかえして, 免疫学的異常の検索が現在行なわれている。この例は副作用として投与 1 日目で下痢があった。症例 11 の大葉性肺炎は, 入院 10 日前から発熱, 咳嗽があり, 咽頭培養では, *Neisseria*, *St. viridans* が検出された。FOM, 1 日 1,800mg を 72 時間 (3 日間) 投与したが, 症状および胸部理学的所見は全く改善せず, SB-PC 2g を 1 日 2 回筋注を 4 日間併用したところ, すみやかに改善された。使用期間および使用量について再考の余地があるとも考えられた。症例 12 の原発性異型肺炎は約 1 カ月間の咳嗽, 発熱を主訴に来院した症例で FOM, 1 日 4,000mg を 16 日間投与したが改善せず, CP の経口投与に変更後, 消失した。この肺炎病型に対して

Table 1 Distribution of age

Under 1 years old	8 cases
1 ~ under 2	6
2 ~ " 3	5
3 ~ " 4	3
4 ~ " 5	1
5 ~ " 6	3
6 ~ " 7	4
7 ~ " 8	0
8 ~ " 9	2
9 ~ " 10	2
10 ~ " 11	3
11 ~ " 12	0
12 ~ " 13	1
13 ~ " 14	0
over 14	1
Total	39

Table 2 Clinical

No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Organisms detected	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	S. A.	1 y. 0m	♂	9.3	Acute upper respiratory tract infection	<i>Neisseria, St. viridans</i>	
2	A. I.	4m	♀	6.7	"	No isolation conducted	
3	Y. Y.	17 y. 7m	♂	63.0	"	<i>Neisseria, St. viridans</i>	
4	S. U.	4m	♂	5.5	Acute bronchitis	<i>Proteus, Neisseria, St. viridans</i>	
5	H. I.	6m	♀	5.3	"	No isolation conducted	
6	Y. S.	1 y. 4m	♂	9.7	"	"	
7	M. Y.	2 y. 6m	♀	12.0	"	<i>St. epider., Neisseria, St. viridans</i>	
8	K. Y.	11m	♂	11.5	"	No isolation conducted	
9	K. I.	6m	♂	5.6	Acute pneumonia	"	
10	M. W.	11m	♀	9.1	"	<i>Diplococcus</i>	
11	T. I.	5 y. 10m	♂	18.0	"	<i>Neisseria, St. viridans</i>	
12	T. I.	12 y. 4m	♂	40.0	P. A. P.	"	
13	K. I.	5 y. 8m	♂	18.0	"	No isolation conducted	
14	Y. K.	2 y. 0m	♂	16.5	Urinary tract infection	<i>Klebsiella</i>	12.5
15	A. H.	6 y. 1m	♀	19.0	"	No isolation conducted	
16	H. N.	3 y. 0m	♂	17.0	"	<i>Klebsiella, E. coli</i>	3.13 0.39
17	H. H.	6 y. 5m	♂	19.3	"	<i>E. coli, St. epidermidis</i>	0.39 50.0
18	M. W.	6 y. 0m	♀	17.7	"	<i>E. coli</i>	0.39
19	M. O.	4 y. 8m	♀	14.2	"	<i>Klebsiella, Morganella, E. coli</i>	K: 0.25 M: 25.0
20	S. M.	8 y. 9m	♂	32.0	"	<i>E. coli</i>	0.78
21	K. H.	1 y. 7m	♂	14.0	"	<i>Prot. mirab., E. coli, St. fecalis</i>	P: 6.25 E: 6.25
22	S. N.	2 y. 6m	♂	12.6	"	<i>E. coli</i>	>100
23	M. N.	7m	♀	8.3	"	"	
24	S. K.	3 y. 6m	♂	16.0	"	<i>E. coli, Pr. mirabilis</i>	
25	T. S.	10 y. 11m	♀	38.5	Hemorrhagic cystitis	No isolation conducted	
26	M. K.	9 y. 5m	♀	26.8	Acute tonsillitis	<i>St. aureus, Neisseria, St. viridans</i>	1.56
27	T. H.	8m	♂	6.5	"		
28	Y. S.	10 y. 11m	♂	29.5	Cervical lymphadenitis		
29	T. H.	1 y. 3m	♀	10.0	"		
30	M. B.	9 y. 8m	♀	24.0	"		
31	M. T.	1 y. 10m	♀	12.0	"		
32	A. K.	3 y. 1m	♂	14.0	Purulent thyroiditis	<i>St. hemoly. A type (from throat)</i>	12.5
33	T. S.	2 y. 3m	♂	11.0	Osteomyelitis	<i>Serratia</i>	
34	K. M.	6 y. 0m	♂	19.0	Sepsis (Typhoid f.)	<i>Salmonella typhi</i>	
35	H. T.	10 y. 10m	♀	46.0	Sepsis	<i>St. aureus</i>	1.56
36	T. T.	1 y. 6m	♂	11.5	Acute otitis media Acute bronchitis	<i>Neisseria, St. viridans</i>	
37	M. K.	2 y. 11m	♂	12.0	Acute otitis media	" (from throat)	
38	H. W.	8 y. 5m	♀	18.0	Scarlet fever	Yeast like fungi <i>Neisseria, St. viridans</i>	
39	A. I.	5 y. 3m	♂	15.8	Impetigo	<i>St. aureus</i>	

C : capsules

## results of fosfomycin

Administration and dosage			Drugs combinedly used	Side effect	Effect	Others
Daily dose (mg)	Dose (time/day)	Duration (days)				
1000	3	9	(-)	(-)	Fair	
600	"	4	(-)	Soft stool	Poor	Defervescence was observed on 2nd day after medication, but fever occurred again on 4th day
6000 C	"	7	(-)	Unknown	Indefinite	
600	"	5	CER, CP	Diarrhea	Fair	
600	"	6	(-)	(-)	"	Congenital heart disease
1000	"	5	(-)	(-)	Good	
1200	"	15	(-)	Diarrhea	"	
1200	"	3	(-)	(-)	"	
600	"	5	ABPC	Diarrhea	Poor	
1000	5	15	(-)	Diarrhea	Good	Transfusion was necessary due to diarrhea
1800	3	18	(-)	(-)	Poor	
4000	4	16	(-)	(-)	"	
1800	3	7	(-)	(-)	Good	
1800	"	60	(-)	(-)	"	
1800	"	10	VSM	Black hairy tongue	Excellent	
1600	4	5	(-)	(-)	Fair	Nephrotic syndrome
{ 1800	{ 3	{ 14	(-)	(-)	Excellent	
{ 800	{ 4	{ 3	(-)	(-)	Excellent	
1800	3	3	CP	(-)	Fair	
1600	4	21	(-)	(-)	Good	Immuno suppressive agent being used due to vascular purpura
3000 C	3	14	(-)	(-)	"	
{ 1400	{ 3	{ 34	(-)	(-)	"	
{ 800	{ 3	{ 7	(-)	(-)	Fair	
{ 400	{ 2	{ 14	(-)	(-)	"	
1200	3	5	(-)	Unknown	Indefinite	
800	4	5	(-)	Diarrhea	Good	Discontinuance of the drug due to diarrhea
1800	3	8	(-)	(-)	"	
4000 C	"	7	(-)	(-)	"	
3000 C	"	9	(-)	(-)	"	
600	"	3	CP	Diarrhea	Fair	
3000 C	"	16	(-)	(-)	Good	
1000	"	5	(-)	(-)	"	
2400	4	16	(-)	(-)	"	
1200	{ 6	{ 6	OTC, CP	( - )	Poor	Incision is needed
1200	{ 3	{ 14				
1400	3	21	( - )	Unknown	Indefinite	
1200	"	14	( - )	Diarrhea	Poor	
2000	4	4	ABPC	( - )	"	
4500 C	3	19	CET	( - )	Good	Being treated with D.M.
1200	2	3	( - )	Unknown	Indefinite	
1200	"	3	( - )	( - )	Good	
1800	3	25	( - )	( - )	"	
1800	"	7	V. G. Ointment	Unknown	Indefinite	Nephrotic syndrome

Table 3 Clinical effect of fosfomycin on the infections in pediatric fields

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Indefinite
Acute upper respiratory infection	3			1	1	1
Acute bronchitis	5		3	2		
Acute pneumonia	3		1		2	
P. A. P.	2		1		1	
Urinary tract infection <sup>1)</sup>	12	2	6	3		1
Acute tonsillitis	2		1	1		
Cervical lymphadenitis	4		3		1	
Purulent thyroiditis	1					1
Osteomyelitis	1				1	
Sepsis <sup>2)</sup>	2		1		1	
Acute otitis media	2		1			1
Scarlet fever	1		1			
Impetigo	1					1
Total	39	2	18	7	7	5

1) Incl. hemorrhagic cystitis 2) Incl. typhoid fever

は、今後ともさらに追試の必要があると思われる。出血性膀胱炎 1 例を含む尿路感染症 12 例については、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 3 例、不明 1 例で有効率は 100% である。尿路感染症全例とも使用前に中間尿にて定量培養を行ない、1 mm<sup>3</sup> 中に 10<sup>5</sup> 以上の細菌を認めた。FOM 投与後は、早くも 2 日後、遅くとも 14 日後の尿培養では細菌数は 10<sup>4</sup> 以下に減少した。ネフローゼ症候群に合併し、ステロイド剤、免疫抑制剤を使用している症例 16 だけがその後再発した。急性扁桃炎 2 例はいずれも有効であった。頸部リンパ腺炎の 4 例中 3 例では疼痛が軽減し、腫瘍も縮小し、有効であったが、1 例は症状改善せず、切開が必要であった。膿は培養していない。骨髄炎の 1 例は投与により下痢をきたし、検査所見の改善をみないため、14 日間で使用を中止した。腸チフス

1 例は AB-PC と併用して、4 日間使用したが期間の短かったためか、改善されず、CP に変更後、症状は改善された。薬剤感受性試験では AB-PC (卅), CP (卅) であった。FOM の MIC は行っていない。黄色ブドウ球菌による敗血症は、糖尿病の原疾患があるため、CET の静注を 15 日間併用したが有効とした。FOM の MIC は 1.56 μg/ml であり、薬剤感受性試験では CET (卅) であった。急性中耳炎 2 例中 1 例と猩紅熱 1 例はいずれも有効であった。重症感染症のうちで、経口剤だけで 72 時間 3 日間投与したが改善されず、不十分であり、他の抗生剤を必要とした例がみられた。また、より確実に早い効果を得る必要のある症例では当初から、他の抗生剤の静注、筋注を併用した。本剤の静注用を使用すれば、今後単剤投与例がふえ、FOM の重症感染症に対

Table 4 Clinical effects and MIC of fosfomycin against causative organisms

Causative organisms	MIC (μg/ml)	No. of cases	Clinical effects			
			Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	0.39	3	1		2	
	0.78	1		1		
<i>Klebsiella</i>	3.13	1			1	
	6.25	2		1	1	
	12.5	1		1		
<i>Morganella</i>	25	1		1		
<i>Proteus mirabilis</i>	6.25	1			1	
<i>S. aureus</i>	1.56	2		2		
Total		12	1	6	5	

Table 5 Results of laboratory tests before and after treatment of fosfomycin

No.	Name	Age	Diagnosis	Daily dose × days	Blood test						Urine test						Others				
					Before			After			Before			After			Before		After		
					RBC ×10 <sup>4</sup>	Hb	WBC	RBC ×10 <sup>4</sup>	Hb	WBC	Protein	RBC	WBC	Protein	RBC	WBC	Protein	CO <sub>1</sub>	GPT	BUN	CO <sub>1</sub>
4	S. U.	4m	Acute bronchitis	600×5	72%	10400	440	72%	7900	(-)	3~4/ S.F.	0	(-)	0	0~1/ S.F.	47	19	9	40	15	10
6	Y. S.	1y. 4m	"	1000×5		7700	380		8200		1/ S.F.	1~2/ F.	(-)	1/ S.F.	51	19	15	38	14	9	
7	M. Y.	2y. 6m	"	1200×15												52	13	9	37	21	8
10	M. W.	11m	Acute pneumonia	1000×15	58%	26600	367	61%	8900	(-)	0~1/ A.F.	0	(-)	0	0~1/ S.F.	21	5	10	29	10	13
11	T. I.	5y. 10m	"	1800×18		3900			5200	(-)	0		(-)			44	14	12	31	20	14
13	K. I.	5y. 8m	"	1800×7		7000			8800	(-)	0		(-)			133	51	9	24	16	10
14	Y. K.	2y. 0m	Urinary tract infection	1800×60	12.8g	5300	465	13.5g	4500	(-)	2~3/ F.	nume- rous/F.	(-)	1~2/ F.	5~6/ F.	43	13	17	43	26	8
15	A. H.	6y. 1m	"	1800×10	75%	11400	260	70%	6800	(+)	1~2/ F.	30~35/ /F.	(-)	0	0	61	19	17	43	26	8
16	H. N.	3y. 0m	"	1600×5		18700			8200	(+)	0	10~15/ /F.	(-)	0	4~5/ F.	27	10	15	21	7	19
17	H. H.	6y. 5m	"	1800×14 800×3		8900	493		11500	(-)	6/F.	0	(+)	3~4/ S.F.	0	49	80	5	42	33	7
19	M. O.	4y. 8m	"	1600×21	67%	5700	449	70%	5800	(#)		nume- rous/F.	(-)	0~1/ S.F.	16~19/ /F.						
20	S. M.	8y. 9m	"	3000×14																	
23	M. N.	7m	"	800×5							0	0~1/ S.F.	(-)	0~1/ S.F.	1~2/ S.F.						
24	S. K.	3y. 6m	"	1800×8																	
26	M. K.	9y. 5m	Acute tonsillitis	3000×9	13.7	9400	440	14.4	5600	(-)	0	0	(-)	0	0	31	12	8	29	9	6
28	Y. S.	10y. 11m	Cervical lymphadenitis	3000×16		6000			5800	(-)	0~1/ S.F.	3~4/ F.	(-)	0~1/ S.F.	1~2/ S.F.	17	8	11	19	6	8
30	M. B.	9y. 8m	"	2400×16		5500			9900	(-)	3~4/ F.	0	(-)	0	0	28	9	7	44	22	7
35	H. T.	10y. 10m	Sepsis	4500×19		11600			7200	(-)	1/ S.F.	0	(-)	3~4/ S.F.	0						
38	H. W.	8y. 5m	Scarlet fever	1800×25						(-)	1/ S.F.	0	(-)	3~4/ S.F.	0						

Fig. 1 Test results before and after fosfomycin treatment

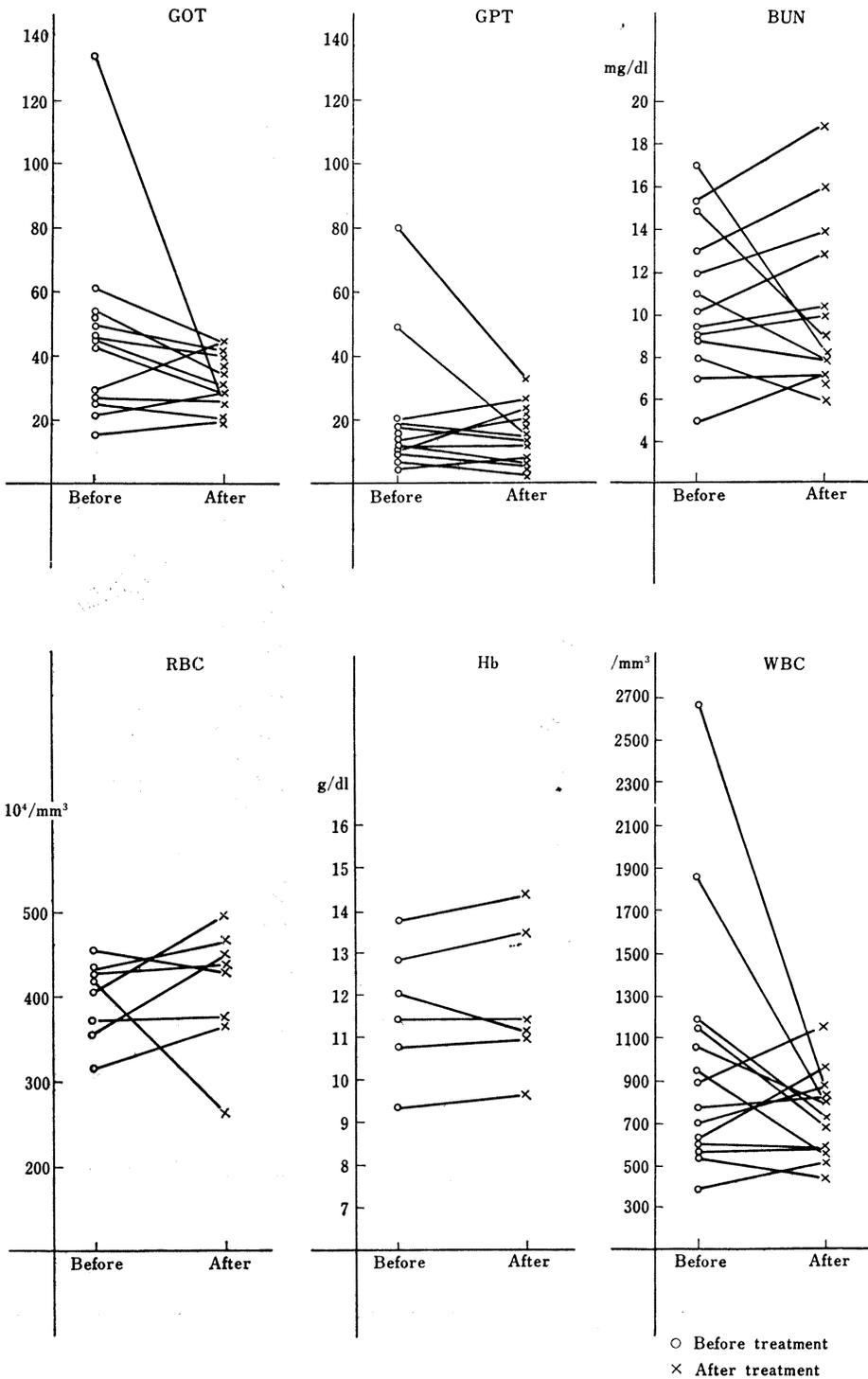
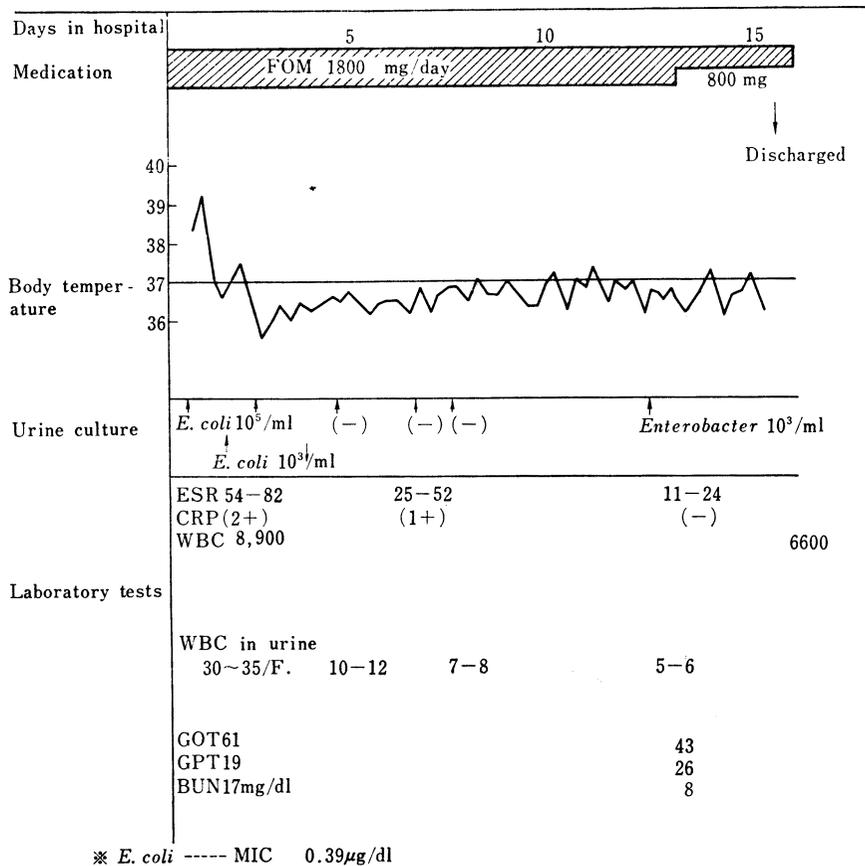


Table 6 MIC of fosfomycin against Gram-negative organism recently isolated in urine

Causative organisms	No. of strains	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Escherichia coli</i>	20		1	3	1	4	3	1		2	1	2	2
<i>Klebsiella</i>	15						2	1	3	2	4	3	
<i>Proteus mirabilis</i>	5				1	1	1	1				1	
<i>Proteus vulgaris</i>	2								1				1
<i>Morganella</i>	3									1			2
<i>Enterobacter</i>	2												2
<i>Citrobacter</i>	1								1				
Total	48		1	3	2	5	6	3	5	5	5	6	7

Fig. 2 H. H. (No.17) 6y. 5m ♂ Urinary tract infection



する効果がいっそう明らかになると思われる。全症例中、MICを測定しえた12株の検出菌と臨床効果についてTable 4に示す。

#### VI. 副作用の検討

副作用としては、総投与症例39例中、追跡できた34例の中で、下痢7例(20.6%)、軟便1例、黒舌症1例であった。なお、下痢4例、黒舌症は他の抗生剤併用例

である。下痢、軟便は投与当日(24時間内)ないし2,3日後に発症したものが多く、8日目になって発症したものもある。FOM投与を中止するとすみやかに消失した。また止痢剤投与で軽快するものもあった。しかし、下痢のために中止に到ったり、他剤に変更したり、輸液が必要な症例もあった。FOM投与前後の血液検査(赤血球、血色素、白血球)、肝機能(GOT, GPT)、腎機能(尿蛋

白, 沈渣, BUN) を 19 例に施行した。その成績を Table 5, Fig. 1 に示す, 全例とも, とくに異常所見を認めなかった。

#### VII. 最近分離しえた尿中からの gram 陰性菌に対する FOM の MIC

最近当小児科で分離された尿中からの Gram 陰性菌 48 株に対する MIC を血液寒天平板, 画線培養法 (ホスホマイシン MIC 測定小委員会によるホスホマイシン抗菌力測定法) によって測定した。その成績を Table 6 に示した。それによると *E. coli* は 2 峰性を示し, *Klebsiella* は 3.13 から 100 の間に均等に分布していた。*P. mirabilis* は 1 株を除いて 5 株とも 6.25 以下であった。

#### VIII. 症 例

以下, FOM 投与有効 1 例について, 簡単に経過を述べる (Fig. 2)。

症例 17 H. H. 6才5ヵ月 3 尿路感染症

入院 6 日前から 40°C の発熱があり, 嘔吐, 頻尿, 腹痛を伴っていた。開業医にて CP を経口投与されたが, 症状改善せず, 当院外来を受診し, 入院となる。外来時, 検尿にて白血球多数, 尿培養にて *E. coli* を  $1\text{mm}^3$  中  $10^5$  以上認めた。薬剤感受性試験では AB-PC (卅), TC (卅), CP (-), KM (卅), CER (卅), Nd (卅), GM (卅) であり, FOM の MIC は  $0.39\mu\text{g/ml}$  であった。FOM を 1 日 1,800mg の投与を開始し投与 3 日後に解熱し, 尿中白血球も減少し, 投与 6 日目で尿培養陰

性となり, 症状も改善し, 一般状態が良くなった。FOM 1,800mg を 14 日, その後 800mg を 3 日間投与したが, この間, 臨床所見および検査所見でも, 副作用と思われる異常所見を認めなかった。以後再発もなく, 元気で通学している。

#### IX. 結 語

新抗生物質 Fosfomycin に関して, 臨床的試験を行なった結果, 次のような成績を得た。

1) 39 名の小児感染症に対し, 1 日 100mg/kg の投与を 3 日から 60 日間行なうことにより, 著効 2 例, 有効 18 例, やや有効 7 例の結果を得た。著効, 有効, やや有効を合わせた, 有効例は 27 例で有効率は 79.4% であった。重症感染症に対しての投与量の増加あるいは非経口の投与方法によることも必要と考えられ, 今後の検討が望まれる。

2) 副作用は経過観察し得た 34 例中 7 例に下痢を, 1 例に軟便, 1 例に黒舌症を認めた。検査所見では, 血液, 肝機能, 腎機能ともに, とくに異常を認めなかった。

#### 文 献

- 1) 第 22 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム「Fosfomycin の評価」1974, 6. 29. 於 国立教育会館
- 2) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969, 284~290

## CLINICAL EXPERIENCE WITH ORAL FOSFOMYCIN IN PEDIATRIC INFECTIONS

DAISUKE KOSUGE, TOSHIO OKADA and OSAMU KOBAYASHI

Department of Pediatrics, Niigata University, School of Medicine

The clinical experiments have been carried out with fosfomycin, a new antibiotic, and the results were obtained as follows.

1) Fosfomycin was administered orally to 39 cases of the infantile infections at the dose of 100mg/kg/day for 3 to 60 days. The results obtained were remarkably effective in 2 cases, effective in 18 cases, fairly effective in 7 cases, effective ratio being 79.4%.

It is considered that the increase of the dosage and the parenteral use of the drug seem to be necessary in the treatment of serious cases. Further study for this point will be necessary.

2) As to the side effects of fosfomycin, out of 34 cases in which the clinical observation was made, 7 cases had diarrhea, 1 soft stool, and 1 black hairy tongue. No particular abnormal finding was noticed in blood, liver and kidney function test.