

新抗生剤 Fosfomycin の内服療法に関する研究

(とくに *Salmonella* 症を中心として)

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修・藤井尚道

都立荏原病院小児科, 昭和大学小児科

平 間 裕 一

昭和大学第一薬理学教室

山 口 剛

都立荏原病院伝染科

田 中 英

都立荏原病院検査科

Fosfomycin (以下, FOM と略記) は 1969 年米国 Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された細胞壁阻害による殺菌性抗生剤であり, *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌類に感性である点を特徴としている<sup>1)</sup>。本剤には Ca 塩 (経口用) と Na 塩 (静注用) とがあり, 経口剤は Capsule, 小児用甘味 Dry Syrup (5 倍散) に分かれている。今回私等は本剤は最近分離した CP 耐性株を含む *Salmonella* 菌属に感性であることを発見することができたので, この抗菌性が *Salmonella* の臨床経過ならびに除菌効果に如何に及ぼすかを中心に検討し, 期待した一連の成果を得ることができたので今日までの概況について, 以下報告したいと思う。

対する MIC を FOM の他 DKB, GM, KM, CP と化学療法学会法による劃線培養法によって測定比較した。この際 FOM に対しては Nutrient Agar (Difco), 他の 4 種の抗生剤については Heart Infusion Agar (Difco) を使用して行なった。

FOM の MIC は大半 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあって, 他の Aminoglycoside 系抗生剤に比較して著しく感性であり, CP 耐性株に対しても感性であった。最近分離された *Salmonella* に CP 耐性株の発見される点は注目すべき現象であろう。

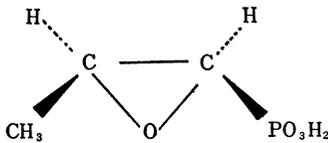
2) 内服後の吸収, 排泄測定成績

内服後の血中濃度, 尿中排泄率, 便中排泄量等について測定を行なった。

測定法は FOM 測定小委員会による *Proteus* sp. (MB

Fosfomycin

1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid



1) *Salmonella* 菌属に対する各種抗生剤との MIC 比較 (Table 1)

最近患者から分離した *Salmonella* 菌属, 計 51 株に

Table 1 MIC of various antibiotics for *Salmonella* strains (51 strains)

Anti-biotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 $\leq$
FOM		45	6					
DKB		1	6	18	22	4		
GM	5	18	17	11				
KM		1	9	19	10	1		11
CP				9	37		2	3

Fig. 1 Blood concentration of fosfomycin after oral administration.

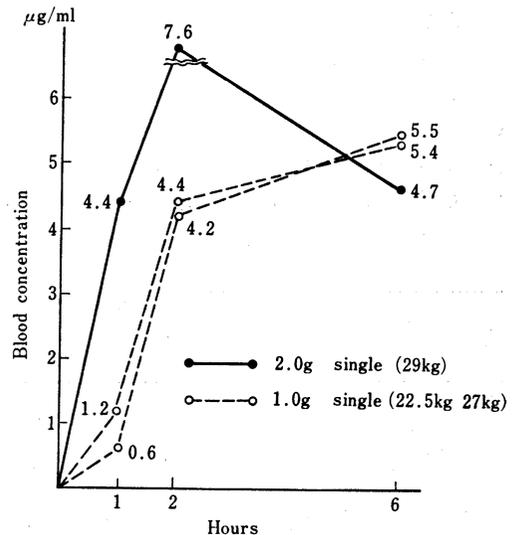
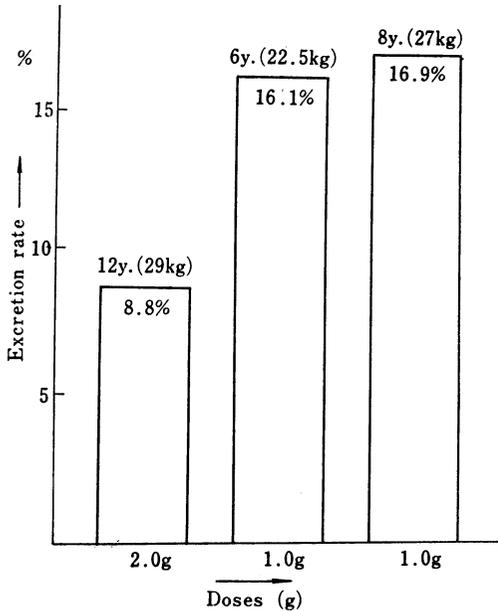


Fig. 2. Urinary excretion of fosfomycin after oral administration. (urine cumulated for 24 hours)



838) 株を試験菌とした薄層カップ法を用いて行なった。

a) 血中濃度 (Fig. 1)

学童期の小児 2 例に 1 回 1.0g, 1 例に 2.0g (Capsule) を内服させ, 1, 2, 6 時間後に血中濃度を測定した。いずれの群も 1 時間値に比較して 2, 6 時間目の血中濃度が高く, 6 時間目においても高血中濃度が維持されていた。

b) 尿中排泄 (Fig. 2)

血中濃度同一小児について内服後 24 時間目までの尿を蓄尿し, 活性排泄率について測定を行なっているが, 投与量の 8.8~16.9% の排泄率であった。

c) 便中濃度測定成績 (Table 2)

3 例の学童期小児に FOM 100.0mg/kg/日, 3 日間連続内服後の糞便を採取し, その際の便中 FOM 活性含有量について測定を行なった。測定に際しては糞便は pH 6.8 の Tris Buffer Solution で溶解 (10 倍希釈) 2000

Table 2 Concentration of fosfomycin in the feces

Age, Sex, Weight (kg)	Dosage	Fecal concentration (μg/g)	
		Non-heated	60°C, 15 min.
7y. 6m. ♀ (20)	2.0g/day for 3 days	393	280
8y. 6m. ♀ (20)	"	570	605
10y. ♂ (34)	4.0g/day for 3 days	197	160

Table 3 Clinical

Age, Sex, (kg)	Days of illness	Type of <i>Salmonella</i>
H. U. 9m. ♀ (9)	4	C
N. A. 1y. 7m. ♂ (14)	2	B
A. S. 4y. ♀ (13)	2	B
K. T. 11y. ♂ (30)	1	B

P. : Purulent, muc. : mucous, mud. : muddy, S. :

Table 4 Clinical

Age, Sex, (kg)	Days of illness	Type of <i>Salmonella</i>
M. Y. 1y. 4m. ♂ (12.5)	3	B
T. H. 1y. 6m. ♂ (11)	3	"
Y. I. 2y. 7m. ♂ (14)	2	"
S. 3y. ♀ (14)	3	"
I. T. 3y. 11m. ♂ (15)	7	"
K. K. 5y. ♂ (20)	4	"
T. I. 8y. 3m. ♂ (21)	3	"
T. M. 10y. 7m.	4	"

results with fosfomycin in infantile and child Salmonellosis (1)

FOM Dosage	Clinical course (day)										Side effect	Remarks
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Dry syrup 800mg every 6h. for 7days	P. muc. 5 (+)	" 6 (+)	" 7 (+)	muc. mud. 6	" 2 (-)	" 6 (-)	mud. 4 (+)	" 4 (+)	S. 4 (+)	" 4 (+)	(-)	re-bacterial discharge
" 1000mg " "	P. muc. 3 (+)	" 7 (+)	muc. P. 4 (+)	muc. 3	S. 6 (+)	" 4 (-)	n. 1 (-)	" 2 (-)	" 1 (+)	" 1 (+)	(-)	"
Capsule 255mg every 6h. for 5days	P. muc. 12 (+)	" 5 (+)	" 2 (+)	0 (+)	0 (-)	S. 3 (-)	" 3 (-)	n. 2 (-)	" 1 (+)	" 2 (+)	(-)	"
Capsule 1.0g/day for 5days	P. muc. b. 7 (+)	" 4 (+)	" 0 (+)	S. muc. 1 (+)	S. 1 (-)	" 1 (-)	0 (-)	n. 1 (+)	0 (+)	0 (+)	(-)	"

soft, n. : normal, b. : bloody

results with fosfomycin in infantile and child Salmonellosis (2)

FOM Dosage	Clinical course (day)										Side effect	Remarks
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0.5g every 6h. (2.0g/day) for 5days	P. muc. b. 1 (+)	S. 2 (+)	" 3 (-)	" 3 (-)	n. 2 (-)		n. 1 (-)	" 2 (-)		n. 1 (-)	(-)	Bacterial eradication on 3rd day
"	P. muc. b. 7 (+)	" 9 (+)	" 7 (+)	muc. S. 4 (-)	" 4 (-)	" 6 (-)	S. 4 (-)	" 2 (-)	" 2 (-)	n. 1 (-)	(-)	" 4th day
1.5g/day for 8days	P. muc. 4 (+)	" 5 (+)	" 2 (+)	muc. S. 3 (+)	" 2 (-)	S. 2 (-)	" 2 (-)	n. 2 (-)	" 1 (-)	" 2 (-)	(-)	" 5th day
2.0g/day for 5days	P. muc. b. 8 (+)	" 10 (+)	" 3 (+)	" 6 (+)	muc. P. 4 (-)	muc. 2 (-)	n. 2 (-)	" 2 (-)	" 1 (-)	" 2 (-)	(-)	" 5th day
1.0g/day for 5days	P. muc. b. 3 (+)	" 4 (+)	" 3 (+)	muc. mud. 2 (+)	0 (+)	S. 2 (-)	" 2 (-)	n. 1 (-)	" 1 (-)	" 2 (-)	(-)	" 6th day
2.0g/day for 5days	P. muc. b. 4 (+)	" 11 (+)	" 4 (+)	muc. b. S. 3 (+)	S. 2 (+)	0 (-)	S. 2 (-)	n. 1 (-)	" 2 (-)	" 1 (-)	(-)	" 6th day
0.25g×3every 6h. (3.0g/day) for 5days	muc. S. 3 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	S. 2 (-)	n. 1 (-)	" 1 (-)	" 1 (-)	" 2 (-)	" 1 (-)	(-)	" 5th day
"	muc. mud. 4 (+)	muc. S. 2 (+)	S. 2 (+)	" 2 (-)	n. 1 (-)	" 1 (-)	" 1 (-)	" 2 (-)	" 1 (-)	" 1 (-)	(-)	" 4th day

r. p. m. 遠沈した上澄を試用した。また同一材料を2分し一部は60°C 15分間加熱したものについても測定してみた。

100.0mg/kg/日 内服服用の場合には FOM は明らかに活性の状態 で便中に排泄されることは明らかにされたわけである (197~393.0μg/ml に分布)。

### 3) 臨床的検討

使用した製剤 Capsule (0.1, 0.25, 0.5g 含有) であるが、年少小児には Dry Syrup 製剤を中心に使用した (Dry Syrup 5 倍散, 甘味小児用製剤)。

#### a) 小児 *Salmonella* 症に対する治療成績 (Table 3, 4)

本剤は *Salmonella* 菌属に対して感性であり、また比較的少量連続投与時活性の状態 で便中に排泄することが確認できたので急性期ならびに保菌状態の *Salmonella* 症に重点をおいて治療を行なってみた。本症に対する本剤の治療成績はみあたらないので大きな期待をもって実施してみたわけである。

約 80mg/kg/日 5~7 日間投与した急性症状のある 4 例では 4~6 日目には便性は好転したが再排菌がみられた。

その後、急性症状のある小児症例 8 例に 100mg/kg/日 以上に増量し 5 日間の内服を行なってみたところ、大半 5 日以内に便性が好転するとともに 3~6 日目には排菌も停止し、以後の再排菌を認めていない。FOM の増量によって *Salmonella* 症の完全治療に成功したことになる。

#### b) 長期排菌者に対する投与成績

##### イ) その 1 (Table 5)

Chloramphenicol, Kanamycin 等の投与で除菌の困難であった D 群 3 例, B 群 1 例, 計 4 例に FOM 100mg/kg/日 以上 14 日間の連続投与を行なって排菌に及ぼす影響について観察してみた。

全例、以上の治療によって排菌が停止した。

##### ロ) その 2 成人長期排菌者に対する治療成績 (Table 6~13)

長期排菌者 (成人) 8 例を対象として除菌効果を検討した。

症例 (1) 40 年♀ (D 群) では、4.0g, 14 日間の投与に再排菌がみられたため 1 日 6.0g に増量したところ排菌は停止した。

症例 (2~15) は 1 日 4.0g 15 日間、症例 6 は (C 群) は 6.0g, 15 日間で再排菌をみていない。

症例 (7) は 4.0g, 15 日間の投与で、いったん陰性化しその後再排菌がみられたので 6.0g に増量 15 日間の投与を継続したところ以後の再排菌をみていない。

症例 (8) 41 年♀ (B 群) 6.0g 15 日間の投与で、いったん排菌は停止したが、以後再排菌がみられ、FOM の再投与を行なう予定であったが来院せず、再治療の機会を待っているところである。

##### ハ) その後の小児症例 (Table 14)

その後急性症の 1 例 (5 年 4 月, B 群), 保菌者 3 例 (C 群) に対し 100mg/kg/日 以上 8~14 日投与し経過を観察してみたが、治療後 4~7 日目には臨床症状の好転とともに排菌の停止がみられた。

##### ク) 各種小児下痢症その他に対する治療成績 (Table 15)

水様、顆粒状の頻回下痢を主症状とした 5 例の感冒性

Table 5 Clinical results with fosfomycin in *Salmonella* carrier (3)

Age, Sex	Type of <i>Salmonella</i>	Medication and the state of bacterial discharge before FOM	State of bacterial discharge after administration of FOM	Side effect
S. K. 18y. ♂	D	S. 48. K 8→CP 1.0, ABPC 1.0g for 5 9/K 10. 12. Sal. D(+)->FOM(cap.) 5.0 g/d.→13/K→	17/K 18 (-)(-)	(-)
Y. 19y. ♂	D	S. 48. VII 10. Sal. D(+)->CP 1.0, KM 1.0g→10/VII~18→25→1/VIII→CP 1.0, KM 1.0g for 2w.→29/VIII. 30. 31. Sal. D(+) →FOM (cap.) 3.0g 1/K→14	5/K 6 7 12 13 14 (-)(-)(-)(-)(-)(-)	(-)
M. N. 36y. ♀	D	S. 48. VIII 22. 23. 24. Sal. D(+)->15/VIII 1.0g, CP 1.0g→24/VIII→29. 30. 31. Sal. D(+)->25/VIII KM 1.0g, CP 1.0g→29/VIII →31/VIII FOM(cap.) 3.0g→14/K	5/K 6 7 12 13 14 (-)(-)(-)(-)(-)(-)	(-)
A. I. 3y. 7m. ♂	B	S. 48. 10/VIII Sal. B(+)->FOM(dry syrup) 0.75g→ for 14 days	20/VIII 12/K (-)(-)	(-)

Table 6 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (1)

K.K. 40y. ♀ (D type)
S. 48.10.13..... <i>Sal.</i> D (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.10.18~11.1 (for 14 days)
S. 48.10.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 11. 7 (+). 8 (+). 9 (+)
" 11.14 (+). 15 (+). 16 (+)
F O M 6.0g/d. S. 48.11.16~11.29 (for 15 days)*
S. 48.11.20 (-). 21 (-). 22 (-)
" 11.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 12. 5 (-). 6 (-). 17 (-)
" 12.12 (-). 13 (-). 14 (-)
* (Swelling feeling of the abdomen.) (Stomach discomfort)

Table 7 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (2)

...I. 47y. ♀ (C type)
S. 48.10.5..... <i>Sal.</i> C (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.10.12~10.23 (for 15 days)
S. 48.10.17 (-). 18 (-). 19 (-)
" 10.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 11. 4 (-). 5 (-). 6 (-). 12 (-)
" 11.26 (-). 27 (-). 28 (-)
(No side effect noted)

Table 8 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (3)

T.K. 43y. ♀ (C type)
S. 48.10.9..... <i>Sal.</i> C (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.10.9~10.23 (for 15 days)
S. 48.10.14 (-). 15 (-). 16 (-)
" 10.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 11. 4 (-). 5 (-). 6 (-)
" 11.25 (-). 26 (-). 27 (-)
(No side effect noted)

Table 9 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (4)

K.N. 59y. ♀ (E type)
S. 48. 9.28..... <i>Sal.</i> E (+)
" 10. 5..... " (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.10.5~10.19 (for 15 days)
S. 48.10.10 (-). 11 (-). 12 (-)
" 10.17 (-). 18 (-). 19 (-)
" 10.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 11. 4 (-). 5 (-). 6 (-)
" 11.25 (-). 26 (-). 27 (-)
(No side effect noted)

Table 10 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (5)

T.N. 60y. ♀ (C type)
S. 48.10.22..... <i>Sal.</i> C (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.10.30~11.13 (for 15 days)
S. 48.11. 4 (-). 5 (-). 6 (-)
" 11.11 (-). 12 (-). 13 (-)
" 11.16 (-)
" 11.25 (-). 26 (-). 27 (-)
" 12. 9 (-). 10 (-). 11 (-)
(Stomach discomfort) (during medication)

Table 11 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (6)

S.M. 41y. ♀ (C type)
S. 48.10.28..... <i>Sal.</i> C (+)
F O M 6.0g/d. S. 48.11.6~11.20 (for 15 days)
S. 48.11. 6 ( <i>Sal.</i> C (+))
" 11.11 (-). 12 (-). 13 (-)
" 11.18 (-). 19 (-). 20 (-)
" 11.28 (-). 29 (-). 30 (-)
" 11. 5 (-). 6 (-). 7 (-)
(No side effect noted)

Table 12 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (7)

M.F. 21y. ♂ (D type)
S. 48.10.27..... <i>Sal.</i> D (+)
" 11. 6..... <i>Sal.</i> D (+)
F O M 4.0g/d. S. 48.11.6~11.20 (for 15 days)
S. 48.11.11 (-). 12 (-). 13 (-)
" 11.18 (-). 19 (-). 20 (-)
" 11.25 (+). 26 (+). 27 (+)
" 30/11 F O M 6.0g~12.14 (for 15 days)
" 12. 5 (-). 6 (-). 7 (-)
" 12.12 (-). 13 (-). 14 (-)
" 12.19 (-). 20 (-). 21 (-)
" 12.23 (-). 24 (-). 25 (-)
S. 49. 2. 4 (-). 5 (-). 6 (-)
(No side effect noted)

Table 13 Clinical results with fosfomycin  
in *Salmonella* carrier (8)

F.K. 41y. ♀ (B type)
S. 48.11.13..... <i>Sal.</i> B (+)
F O M 6.0g/d. S. 48.11.27~12.11 (for 15 days)
S. 48.12. 2 (-). 3 (-)
" 12. 9 (-). 10 (-). 11 (-)
" 12.16 (-). 17 (-). 18 (-)
" 12.23 (-). 24 (-). 25 (-)
S. 49.1.10. re-discharged
(No digestive disturbance noted)

Table 14 Clinical results with oral FOM in *Salmonella* diarrhea and carrier

Age, Sex, B. W. (kg)	Type	FOM Medication			Days until disappearance of the bacteria	Re-discharge of the bacteria	Clinical effect	Side effect
		Daily dose	Duration	Total dose				
M. I. 5y. 4m. ♀ (17)	B	0.375g×4 times (dry syrup)	14 days	21g	7 days (Diarrhea)	(-)	(+)	(-)
H. I. 10y. 8m. ♀ (27)	C <sub>1</sub>	0.5g×4 times (cap.)	13	26	6	(-)	(+)	(-)
K. O. 14y. ♂ (40)	C <sub>1</sub>	1.0g×4 times (cap.)	8	32	4	(-)	(+)	(-)
K. T. 14y. 11m. ♂ (55)	C <sub>1</sub>	1.75g×3 times (cap.)	11	57.75	6	(-)	(+)	(-)

Table 15 Clinical results of acute infections of digestive organs and vaginitis by FOM

Diagnosis	No. of cases	Age, Weight	Daily dose	Duration (day)	Total dose (g)	Days until main symptoms improved	Clinical effect	Side effect
Diarrhea due to cold	5	11m.~1y. 2m. 8~10.5 kg	(0.125~0.33g)× (3~4 times)	5~10	3.6~8.0 (dry syrup)	3~7	?	(-)
Acute enteritis	3 } 6	3y.~5y. 7m. 15~18 kg	(0.375~0.5g)× 4 times	4~5	7.5~8.0 (dry syrup)	2~3	(+)	(-)
Acute colitis		3 } 6	10y.~14y. 10m. 29~48 kg	1.0g× (3~4 times)	5~7	18~28 (cap.)	3~4	(+)
Vaginitis ( <i>Enterococcus</i> )	1	3y. 15kg	0.375g ×3 times	5	7.5 (dry syrup)	3	(+)	(-)

下痢症に対する臨床効果は不明瞭であったが、粘液下痢便、腹痛、発熱等を主症とした急性腸炎、急性大腸炎は4~7日間の使用で好転し、腸球菌を起因菌とした膣炎は1回0.375g 1日3回5日間の使用で全治させることができた。

#### 4) 連続投与の肝、腎機能に及ぼす影響 (Table 16)

1回4~6.0g、15日間連続投与を行なった成人8例について投与開始前後のS-GOT、S-GPT、BUNについて検査を行なったが1例も投与後に異状上昇を認めた症例はなく、また1例(41年♀例)でGOT、GPTの異状上昇時に1日6.0gの投与を開始したが、肝、腎機能に悪影響を及ぼしたような成績は得られなかった。

#### 総括ならびに結び

最近の本邦における感染性膣炎中 *Salmonella* 症の占

Table 16 Results of liver and kidney function tests in medication with 4~6.0g/day of FOM

Age, Sex	S-GOT		S-GPT		BUN	
	before	after	before	after	before	after
K. O. 40y. ♀ (6.0g)	18	15	10	12	15.6	12.8
I. O. 42y. ♀ (4.0g)	24	33	10	29	15.8	15
T. K. 43y. ♀ (4.0g)	7	26	10	26	16.8	19
N. O. 59y. ♀ (4.0g)	8	22	13.3	15	14	19
T. N. 60y. ♀ (4.0g)	15	16.2	12	19	15.9	12
S. M. 41y. ♀ (6.0g)	11	10	11	10	15	10.3
M. F. 21y. ♂ (6.0g)	17	16	13	19	15	13.5
T. K. 41y. ♀ (6.0g)	4/XI 110, 18/XI 60, 23/I 24, 7/II 33	18/XI 77, 18/XI 77, 23/I 24, 7/II 10	14/XI 15, 18/XI 12.7			

める%は年々増加の傾向を辿っており、また CP, KM, ABPC 等の治療によっては除菌の困難な症例の増加が目立ってきている<sup>3)4)5)6)</sup>。今回 FOM 対 *Salmonella* の MIC を検査した結果、最近分離された菌株、全株が感性であることが明かにされたので、臨床的には *Salmonella*

の治療を中心とした2,3の検討を行ない、以下の成果を取ることができた。

1) FOMの最近分離した *Salmonella* に対するMICは大半  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。

2) 内服後の血中濃度の peak は2時間目にあり、6時間目まで高濃度を維持した。

3) 内服後の24時間目までの活性尿中排泄率は8.8~16.9% であった。

4)  $100 \text{mg/kg/day}$ 、3日間内服後の糞便上澄中には  $197\sim 397 \mu\text{g/g}$  間に活性の状態に移行した。この便中濃度は *Salmonella* のMICの約100倍以上であり、*Salmonella* の活動阻止に十分な移行濃度であった。

5) 急性下痢症状のある小児 *Salmonella* 症は本剤  $100 \text{mg/kg/day}$  の投与によく反応し、5~8日間の使用で急性症状は消褪するとともに排菌停止がみられた。

6) 小児ならびに成人長期排菌者計15例を本剤  $100 \text{mg/kg/day}$  以上、最長15日間投与で14例に完全除菌を行なうことができた。

7) *Salmonella* 保菌成人8名に1日4~6.0g、15日間継続投与し、開始前、後のS-GOT, S-GPT, BUNについて検査したが、投与後に異常所見を認めた症例には

遭遇しなかった。

8) 本剤の投与は小児急性腸炎、大腸炎に有効なことが多かった。

9) 以上の結果から本剤は *Salmonella* 症に対して臨床的にも細菌学的にも有効であるが、その効果を発揮させるためには  $100 \text{mg/kg/day}$  以上の連用が必要のように思われる。

(以上の成績は第22回日本化学療法学会(昭和49年6月29日)において報告された。)

#### 文 献

- 1) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of fosfomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969, 322~326
- 2) HOLLOWAY, J. WILLIAM. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with fosfomycin. *ibid.* 327~331
- 3) 感染性腸炎研究会: 急性感染性腸炎に関する研究, 1970
- 4) 同上, 1971
- 5) 加藤貞治: サルモネラ腸炎の臨床と問題点. 感染症学雑誌 1972
- 6) 同上: サルモネラ感染症の実態と問題点. 東京都衛生局学会誌 No. 49, 昭47

## EVALUATION OF A NEW ANTIBIOTIC, FOSFOMYCIN (ORAL TREATMENT). —MAINLY ON SALMONELLOSIS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and NAOMICHI FUJII

Department of Pediatrics, Municipal Ebara Hospital and  
Department of Pediatrics, Showa University, School  
of Medicine

YUICHI HIRAMA

The First Department of Pharmacology,  
Showa University, School of Medicine

TSUYOSHI YAMAGUCHI

Department of Epidemiology, Municipal Ebara Hospital

EI TANAKA

Department of Clinical Laboratory, Municipal Ebara Hospital

As the result of the MIC test employing *Salmonella*, it has been revealed that all organisms recently isolated were susceptible to fosfomycin. *Salmonella* infections were treated with fosfomycin and results obtained are summarized below.

- 1) MIC for *Salmonella* recently isolated was  $1.56 \mu\text{g/ml}$  in most cases.
- 2) The blood concentration of the drug reached a peak 2 hours after oral administration, the high level being maintained in 6 hours after administration.
- 3) Active urinary excretion rate of fosfomycin within 24 hours after oral administration was 8.8 to 16.9%.
- 4) Fosfomycin after oral administration at a dose of  $100 \text{mg/kg/day}$  for 3 days was detected in the feces with the concentrations of 197 to  $397 \mu\text{g/g}$ . These concentrations were more than 100 times

the MIC for *Salmonella*, and enough to inhibit the activity of *Salmonella*.

- 5) Infantile and child *Salmonellosis* with acute diarrhea was well treated with a dose of 100 mg/kg/day of fosfomycin, its acute symptoms disappearing 5~8days after treatment, and at the same time, no discharge of the organism was noted.
- 6) Fifteen patients with long period bacterial discharge in total consisting of infant, child, and adult received more than 100mg/kg/day of fosfomycin for 15days at the longest, and complete eradication of the bacteria being obtained in 14patients.
- 7) Eight adult *Salmonella* carriers received 4~6g/day of fosfomycin for 15consecutive days and no abnormalities were observed in the tests concerning S-GOT, S-GPT, BUN which were conducted before and after treatment.
- 8) Fosfomycin was also effective for infantile and child acute enteritis and colitis in all cases.
- 9) From the above results, fosfomycin can be said to be clinically as well as bacteriologically effective for salmonellosis, for which it seems that the continuous administration of more than 100mg/kg/day is necessary to obtain a satisfactory result.