

小児疾患における Fosfomycin Dry Syrup の治験成績

水沼 寛・皆見 新・忠 信吾・平山靖子

日本専売公社東京病院小児科

村山 礼子・横内 弘

同 検査科

1. ま え が き

Fosfomycin は 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid の Ca 塩で、 $C_8H_5CaO_4P \cdot H_2O$ の分子式を持つユニークな抗生物質である。

我々は小児疾患の 31 例に本剤の Dry Syrup を用い、臨床的効果判定と分離菌の細菌学的検討からいくつかの知見を得たので以下に報告する。

2. 治験対象疾患

Table 1 に示すとおり、グラム陽性菌に関連する疾患 (A群, 15 例), 陰性菌に関連する疾患 (B群, 16 例), 他に 1 例肝機能のチェックのため急性小児片麻痺を用いた。

3. 患者の年齢分布

Table 3 に見るように、A群では 1 歳 11 月から 11 歳 3 月、B群では 3 月から 5 歳 10 月の範囲。

4. 臨床的効果判定

本治験の効果判定は専ら臨床所見から行なうしかなく、とうぜん他の要因も関連するであろうが、効果判定の主なチェックポイントは Table 3 に示した。

この条件での効果判定は Table 2 に見るように、A群 (急性咽頭炎を主とする上気道の疾患)、B群 (急性消

化不良症を主とするもの) とともに、ほぼ 70% に有効という成績を得た。

5. 投与量と投与日数

Fosfomycin 投与量は一律に体重 1 kg 当り 1 日 100 mg を 3 分割内服とした。

投与日数は Table 3 に見るように、2~7 日間に及ぶが、有効例ではほとんどが 2~3 日間の投与で明かな改善が見られた。

6. 副作用

Fosfomycin Dry Syrup は比較的風味もよく、多くの本治験例では摂取に抵抗は認めなかった。

また胃腸障害を始め一般に抗生物質の副作用といわれるものに注意したが、とくに認むべきものはなかった。肝機能については A, B 各群とも 2 例ずつとその他 1 例、計 5 例について Fosfomycin 投与前後の血清 GOT, GPT, 1 部にアルカリフォスファターゼを調べたが、異常を認めなかった。

7. 細菌学的考察

(1) 標準株の MIC 値

MIC 値測定に当り、標準株、分離株とも培養して得た菌液 (約 10^{10} /ml 濃度の菌液で、いちおう原液とよぶ) を用いたが、成績が思わしくないのにさらに 10^8 倍稀釈した菌液を用いた。すなわち、化学療法学会標準法およびホスホマイシン小委員会法に準じて、MIC 値を測定した。

われわれが持つ標準株は *Staphylococcus aureus* 209 P と *Escherichia coli* NIHJ の 2 株であるが、培地による発育条件の差を見るため Table 4 に示すように 3 種の培地を用いて MIC 値を測定した。

Table 4 にはまた参考のため分離株の 1 部について MIC 値をも示したが、おのおの培地により MIC 値に相当の差のあることが認められる。

(2) 分離菌の MIC 値の分布

グラム陽性菌と陰性菌とで分布パターンに差があり、これについては下記に考察する。

(3) 菌液の濃度による MIC 値の差

上記の 10^{10} /ml 濃度の菌液を原液とし、次に用いた 10^8 倍稀釈菌液との MIC 値の差を Table 5 に示し、こ

Table 1. Diseases and cases

| | | |
|---------|-----------------------------------|---------|
| Group A | Acute pharyngitis | 13cases |
| | Acute upper respiratory infection | 1case |
| | Submandibular lymphadenitis | 1case |
| Group B | Acute dyspepsia | 15cases |
| | Acute cystourethritis | 1case |
| Others | Acute infantile hemiplegia | 1case |
| Total | | 32cases |

Table 2. Clinical results

| | Effective | Ineffective | Undecided |
|---------|---------------|--------------|-----------|
| Group A | 10cases (67%) | 5cases (33%) | |
| Group B | 12cases (75%) | 4cases (25%) | |
| Others | | | 1case |
| Total | 22cases | 9cases | 1case |

Table 3-A. Summary of clinical

| Case No. | Name | Age y. m. | Sex | Diagnosis | Isolated strain before treatment (culture of pharynx) | | | Isolated strain after | |
|----------|-------|-----------|-----|--|--|----------|-----------------------------------|---|--------|
| | | | | | species | amount | MIC | species | amount |
| 1 | C. P. | 1.11 | ♂ | Acute pharyngitis & asthmatic bronchitis | | | | | |
| 2 | M. I. | 2.0 | ♂ | Acute pharyngitis | <i>Staph. aureus</i> | ‡ | 6.25 | | |
| 3 | T. N. | 2.5 | ♂ | " | α - <i>Streptococcus</i> | ‡ | 0.10 | | |
| 4 | H. Y. | 2.8 | ♂ | " | <i>Staph. aureus</i> | ‡ | 50 | | |
| 5 | T. H. | 2.10 | ♂ | Asthmatic bronchitis & acute pharyngitis | α - <i>Streptococcus</i> | ‡ ‡ | growth of bacteria | | |
| 6 | Y. H. | 4.8 | ♂ | Acute pharyngitis | α - <i>Streptococcus</i> | ‡ | " | | |
| 7 | T. I. | 6.1 | ♂ | " | α - <i>Streptococcus</i> A group <i>Staph. aureus</i> | ‡ (4) | " 25 | | |
| 8 | T. I. | 6.1 | ♂ | Right submandibular lymphadenitis | β - <i>Streptococcus</i> A group <i>Haemophilus</i> | ‡ + | growth of bacteria (-) 50 | | |
| 9 | K. S. | 6.3 | ♀ | Acute pharyngitis | β - <i>Streptococcus</i> A group | ‡ | 0.05 | | |
| 10 | K. N. | 6.6 | ♂ | Acute upper respiratory infections & cyclic vomiting | <i>Staph. aureus</i> | + | 12.5 | α - <i>Streptococcus</i> | ‡ |
| 11 | A. S. | 7.0 | ♀ | Acute pharyngitis | <i>Staph. epidermidis</i> | (8) | 1.56 | | |
| 12 | K. S. | 7.2 | ♂ | Acute pharyngitis | | | | | |
| 13 | R. I. | 9.2 | ♀ | " | β - <i>Streptococcus</i> A group <i>Haemophilus</i> | ‡ + | 0.78 growth of bacteria (-) | α - <i>Streptococcus</i> | ‡ |
| 14 | K. H. | 9.2 | ♀ | " | β - <i>Streptococcus</i> A group <i>Staph. aureus</i> | ‡ ‡ | 0.05 6.25 | <i>Staph. epidermidis</i> | (5) |
| 15 | S. S. | 11.3 | ♀ | " | α - <i>Streptococcus</i> | + | 0.025 | β - <i>Streptococcus</i> A group | ‡ |

results with fosfomycin

| treatment MIC | Starting symptom | Clinical course | Daily dose of FOM | Duration (days) | Judgment | Hepatic function | | | |
|------------------------|--|---|-------------------|-----------------|--------------|------------------|-----|-------|-----|
| | | | | | | before | | after | |
| | | | | | | GOT | GPT | GOT | GPT |
| | 38.5°C, leucocyte 10,800 pharyngeal redness (-) | fever not reduced pharyngeal finding unchanged | 100 mg/day | 3 | in-effective | | | | |
| | 38.4°C, pharyngeal redness, pus plug (+) | fever reduced next day pus plug disappeared on 2nd day | " | 2 | excellent | | | | |
| | 38.2°C, pharyngeal redness (+) pharyngalgia (+) | fever reduced next day pharyngalgia disappeared | " | 2 | good | | | | |
| | 37.6°C, pharyngeal redness (+) pharyngalgia (+) | improved slightly from 3rd day pharyngalgia disappeared | " | 3 | fair | | | | |
| | 39.4°C, asthmatic pharyngeal redness (+) pharyngalgia (+) | fever reduced & subjective symptoms improved on 2nd day | " | 2 | good | | | | |
| | 39°C, pharyngalgia & cough (+) leucocyte 19,500 neutro. 75% | after 3 days leucocyte 8,600 neutro.* 38% subjective symptoms improved | " | 2 | good | 21 | 8 | 14 | 7 |
| | 38°C, pharyngalgia & pharyngeal redness (+) | fever reduced & subjective symptoms improved on 2nd day | " | 2 | good | | | | |
| | swelling & tenderness of submandibular lymphnodes (+) fever (+) | not improved after 1 week | " | 7 | in-effective | | | | |
| | 38.6°C, pharyngeal redness & pharyngalgia (+) | fever not reduced 4 th day pharyngalgia disappeared | " | 4 | in-effective | | | | |
| growth of bacteria (-) | 39.5°C, pharyngeal redness & pharyngalgia (+) vomiting, acetonuria (+) | fever reduced next day, subjective symptoms disappeared on 2nd day acetonuria (-) | " | 2 | good | 15 | 4 | 18 | 7 |
| | 38.8°C, pharyngeal redness, pus plug (##) pharyngalgia (##) | fever reduced & subjective symptoms improved on 4th day | " | 4 | good | | | | |
| | 38°C, cough (+) pharyngalgia (+) pharyngeal redness (+) | improved slightly on 3rd day pharyngalgia (+) | " | 3 | in-effective | | | | |
| growth of bacteria (-) | 39°C, cough (+) pharyngalgia (+) pharyngeal redness (+) | fever reduced & subjective & objective symptoms improved on 2nd day | " | 2 | good | | | | |
| 50 | 38°C, pharyngeal redness, pus plug (##) pharyngalgia (+) | fever reduced & subjective & objective symptoms improved on 3rd day | " | 3 | good | | | | |
| 3.13 | 38°C, cough (+) pharyngalgia (+) pharyngeal redness (+) | objective symptoms not improved on 4th day, pharyngalgia improved slightly | " | 4 | in-effective | | | | |

Table 3-B Summary of clinical

| Case No. | Name | Age y. m. | Sex | Diagnosis | Isolated strain before treatment (culture of stool) | | | Isolated strain after | |
|----------|-------|-----------|-----|--------------------|--|----------------------|---|--|----------|
| | | | | | species | amount | MIC | species | amount |
| 16 | T. K. | 0.4 | ♀ | Acute dyspepsia | <i>Escherichia Pr. vulgaris</i> <i>Pr. mirabilis</i> <i>α-Streptococcus</i> | ‡ (7) (3) ‡ | 12.5 12.5 3.13 1.56 | | |
| 17 | S. O. | 0.4 | ♂ | " | <i>Escherichia</i> <i>Enterococcus</i> <i>Enterobacter B</i> | ‡ + (11) | 12.5 12.5 50 | <i>Cloaca</i> | ‡ |
| 18 | T. M. | 0.6 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> | ‡ ‡ | | | |
| 19 | M. U. | 0.9 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter A</i> (H ₂ S) <i>α-Streptococcus</i> | ‡ ‡ ‡ ‡ | 12.5 12.5 3.13 (chocolate medium) growth of bacteria (-) | | |
| 20 | T. S. | 0.10 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> | ‡ | 12.5 | | |
| 21 | Y. I. | 0.11 | ♂ | " | <i>Escherichia</i> <i>Enterococcus</i> <i>Enterobacter</i> | (5) ‡ ‡ | 6.25 6.25 25 | | |
| 22 | K. H. | 0.11 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> | ‡ | | | |
| 23 | T. O. | 1.1 | ♂ | " (white feces) | <i>Escherichia</i> | ‡ | 12.5 | <i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> | + (2) |
| 24 | M. F. | 1.3 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> <i>Enterococcus</i> (culture of pharynx) <i>Staph. aureus</i> | ‡ + + | 12.5 25 1.56 | | |
| 25 | K. S. | 1.8 | ♂ | " | <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> | + ‡ | 12.5 200< | | |
| 26 | K. N. | 3.2 | ♀ | " | <i>Escherichia</i> <i>β-Streptococcus</i> A group | ‡ + | 12.5 0.05 | | |
| 27 | Y. K. | 3.9 | ♂ | " | <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> | ‡ (20) + | 200 100 25 | | |

results with fosfomycin

| treatment MIC | Starting symptom | Clinical course | Daily dose of FOM | Duration (days) | Judgment | Hepatic function | | | |
|--------------------------------|---|---|-------------------|-----------------|--------------|------------------|-----|-------|-----|
| | | | | | | before | | after | |
| | | | | | | GOT | GPT | GOT | GPT |
| | 5~6 times/day aqueous feces body weight 6,290 g | feces improved gradually body weight 5,770 g (after 3 days) | 100 mg/day | 3 | good | | | | |
| 100 | 5~6 times/day diarrhea body weight 5,620 g | feces not improved after 1 week body weight 5,770 g (after 7 days) | " | 7 | in-effective | | | | |
| | 10~20 times/day aqueous feces | feces improved 2~3 times/day on 3rd day general symptoms improved | " | 3 | good | | | | |
| | 38.2°C, 10 times/day diarrhea, vomiting(+) dehydration (+), body weight 7,730 g | combined with transfusion improved after 2 days. body weight 8,060 g | " | 2 | good | | | | |
| | 8 times/day diarrhea body weight 8,410 g | 4 times/day diarrhea on 4 days body weight 8,230 g | " | 4 | in-effective | | | | |
| | 39°C, 3 times/day hema-feces, diarrhea pharyngeal redness (+) body weight 8,360 g | fever reduced 2nd day feces improved & cured by 3 days | " | 3 | good | | | | |
| | aqueous diarrhea vomiting | combined with transfusion both feces & general symptoms improved 3 days | " | 3 | good | | | | |
| growth of bacteria (-) 0.39 | 37°C, vomiting white diarrhea feces body weight 8,620 g | feces not improved on 4th days body weight 8,340 g | " | 4 | in-effective | | | | |
| | 3 times/day diarrhea vomiting (+) body weight 8,280 g | feces normalized on 2nd day general symptoms improved body weight 8,450 g | " | 2 | good | | | | |
| | 37.2°C, vomiting (+) 8 times/day diarrhea body weight 10,040 g | feces improved 2~3 times/day on 3rd day body weight 10,390 g | " | 3 | good | | | | |
| | 10 times/day hema-feces, diarrhea body weight 14,010 g | feces normalized on 2nd day | " | 2 | good | | | | |
| | 4 times/day aqueous feces | feces improved on 2nd day | " | 2 | good | 20 | 10 | 15 | 9 |

Table 3-C Summary of clinical

| Case No. | Name | Age y. m. | Sex | Dignosis | Isolated strain before treatment (culture of stool) | | | Isolated strain after | |
|----------|-------|-----------|-----|----------------------------|---|---------|----------------|-----------------------|--------|
| | | | | | species | amount | MIC | species | amount |
| 28 | K. O. | 3. 10 | ♂ | Acute dyspepsia | <i>Escherichia</i> <i>Pr. mirabilis</i> | ≡ ++ | 12. 5 0. 78 | | |
| 29 | K. M. | 5. 4 | ♂ | " | | | | | |
| 30 | M. S. | 5. 6 | ♂ | " | <i>Escherichia</i> (culture of stool) <i>Pneumococcus</i> | ≡ + | 12. 5 0. 05 | | |
| 31 | Y. K. | 5. 10 | ♀ | Cystourethritis | | | | | |
| 32 | S. N. | 1. 4 | ♂ | Acute infantile hemiplegia | | | | | |

Table 4. MIC values of standard strain and isolated on three media

| | Medium | | Nutrient agar (Difco) | Nut. agar Sheep blood | Nut. agar Sheep chocolate |
|-----------------|----------------------------|--|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| | Species | | | | |
| Standard strain | <i>Staph. aureus</i> 209 P | | 3. 13 6. 25 | 0. 39 | 3. 13 |
| " | <i>E. coli</i> NIHJ | | 50 50 | 1. 56 | 50 |
| Isolated strain | <i>Pneumococcus</i> | | 3. 13 | 0. 05 | 3. 13 |
| " | <i>Klebsiella</i> | | 12. 5 | 1. 56 | 50 |

Inoculum size : 10⁷/ml

れを图示したものが Fig. 1 である。

とうぜん 10⁸ 倍稀釈液におけるほうが感受性が高くなるが、以下これをグラム陽性、陰性菌別に考察する。

A. グラム陽性菌の場合

(a) 菌原液 (10¹⁰/ml) の MIC 値

0.025 μg/ml から 100 μg/ml までの MIC 値を測定したなかで、12.5 μg/ml 以下を感受性があるとする場合には、12.5 μg/ml 以下で阻止された菌は β-*Streptococcus* 7 株中 1 株、*Pneumococcus* 1 株中 1 株だけで分離株の計 27 株中 2 株 (7%) しか感受性がなかった。

(b) 10⁸ 倍稀釈菌液の MIC 値

もちろん (a) の場合に比し感受性が高くなるが、12.5 μg/ml 以下で発育を阻止された菌は *Staphylococcus aureus* 6 株中の 4 株、*Staphylococcus epidermidis* 2 株

中の 1 株、β-*Streptococcus* (A group) 5 株の全株、*Pneumococcus* 1 株中 1 株、α-*Streptococcus* 3 株の全株、*Enterococcus* 4 株中の 2 株であった。

これは分離株 21 株 (途上数種菌株死滅による) 中 16 株 (76%) に感受性があったことになり、菌原液と 10⁸ 倍稀釈液では MIC 値にさうとうの差が生ずる。

(c) MIC 値の Peak

原液の場合、100 μg/ml をオーバーする菌数が最も多く、次に 50 μg/ml にみられた (原液の場合の MIC 値の最高濃度は 100 μg/ml しか測定しなかったが、10⁸ 倍稀釈液の場合は 200 μg/ml を最高濃度として測定した)。

稀釈菌液の場合は 0.05 μg/ml とひじょうに低い MIC 値がみられたが、これは β-*Streptococcus* にひじょうに感受性があったためと思われる。

results with fosfomycin

| treatment MIC | Starting symptom | Clinical course | Daily dose of FOM | Duration (days) | Judgment | Hepatic function | | | |
|------------------|---|---|-------------------|-----------------|--------------|------------------|-----|--------------------|-----|
| | | | | | | before | | after | |
| | | | | | | GOT | GPT | GOT | GPT |
| | 10 times/day aqueous feces, slight fever, tenesmus body weight 16.4 kg | both feces & subjective symptoms improved on 3rd day | 100 mg/day | 3 | good | | | | |
| | 5~6 times/day diarrhea | not improved after 3 day's administration | " | 3 | in-effective | | | | |
| | fever & 5~6 times/day aqueous feces | fever reduced next day feces improved on 2nd day | " | 2 | good | 14 Al-p 7 | 7 | 19 Al-p 16.5 | 6 |
| | pollakiuria, miction pain (+) bloody urine, pus urine (+) | both findings & subjective symptoms improved on 2nd day | " | 2 | good | | | | |
| | high fever, convulsion leucocyte 21,300 | hemiplegia (+) after defervescence leucocyte 7,500 | " | | undecided | 92 | 230 | 116 | 42 |

次には 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ と同じ peak を示し, 総体的にはばらつきの多い分布となっている。

このことから β -Streptococcus, Pneumococcus, α -Streptococcus に感受性があり, Staphylococcus aureus にもやや感受性があったと思われる。

B. グラム陰性菌の場合

(a) 菌原液の MIC 値

分離菌株 24 株中, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された菌は Escherichia 12 株中 9 株, Enterobacter A 2 株中 1 株, Proteus mirabilis 2 株の全株で, 24 株中 12 株, すなわち 50% に感受性があった。

(b) 10^8 倍稀釈菌液の MIC 値

12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された菌は Escherichia 12 株中 11 株, Klebsiella 3 株中 1 株, Enterobacter A 2 株中 1 株, Proteus mirabilis 2 株の全株, Proteus vulgaris 1 株中 1 株, Neisseria 1 株中 1 株で, 24 株中 17 株 (71%) に感受性があった。

(c) MIC 値の Peak

菌原液の場合, 100 $\mu\text{g/ml}$ をオーバーする場合と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とに同じ peak が見られた。

10^8 稀釈菌液の場合には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にひじょうに高い peak が見られた。

よってこの場合, 菌原液でも稀釈菌液でも同じ MIC

値に peak を示したわけである。

以上のことにより, グラム陰性菌においては Escherichia, Enterobacter A, Proteus mirabilis にやや感受性があるといえよう。

C. 接種菌量と培地の種類による MIC 値について
Pneumococcus について Table 6 のように 3 種の培地を用い, 3 段階の菌量を接種して MIC 値を求めた。
Klebsiella のそれについては Table 4 に示したとおりである。

これらから見るとある種の差が出てくるが, 菌稀釈度と MIC 値が比例するものであれば, とくに 10^8 倍稀釈菌液を用いて MIC 値を測定する必要があるかどうかは疑問である。

また 5% に羊脱繊維血を加えた培地において, より低い MIC 値を得たのでむしろ菌液の稀釈よりも血液培地など特殊培地を用いることが必要であろうと思われる。

8. 結 語

(1) 小児の急性咽頭炎を主とする 15 例, 急性消化不良症を主とする 15 例, ほかに 2 例の計 32 例に Fosfomycin 100mg/kg/day を経口投与し, 70% の症例に有効と思われた。

(2) 本剤は細菌学的検討から β -Streptococcus, Pneumococcus, α -Streptococcus に感受性があり, Staphylococcus aureus, Escherichia, Enterobacter A,

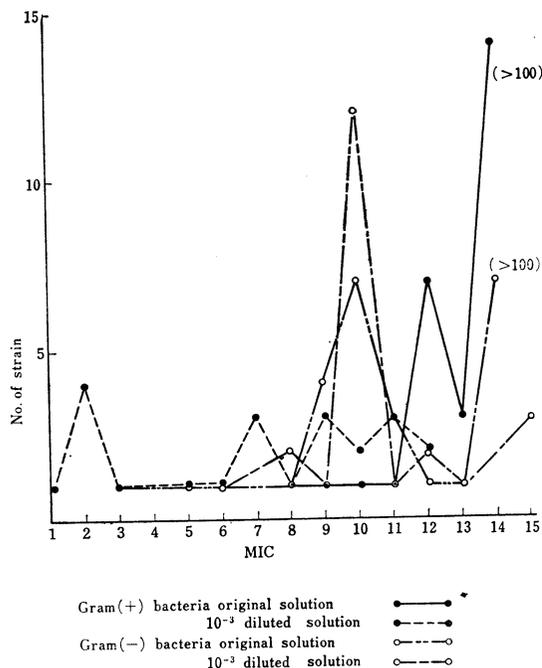
Table 5. Difference of MIC by inoculum size of organisms (Original solution : Bacterial suspension obtained from the culture, inoculum size of which is 10^{10} /ml. 10^{-3} : 10^3 times diluted solution of original solution.)

| MIC | <i>Staph. aureus</i> | | <i>Staph. epider.</i> | | β - <i>Strep-tococcus</i> | | <i>Pneumo-coccus</i> | | α - <i>Strep-tococcus</i> | | <i>Entero-coccus</i> | | Total | |
|-------|----------------------|-----------|-----------------------|-----------|---------------------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------------------|-----------|----------------------|-----------|-------|-----------|
| | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} |
| 0.025 | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| 0.05 | | | | | | 3 | | 2 | | | | | | 4 |
| 0.10 | | | | | | | 1 | | | 1 | | | 1 | 1 |
| 0.20 | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.39 | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.78 | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| 1.56 | | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | | 3 |
| 3.13 | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| 6.25 | | 2 | | | | | | | | | | 1 | | 3 |
| 12.5 | | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | 1 | 2 |
| Total | | | | | | | | | | | | | 27 | 21 |
| 25 | | 1 | | | | | | | 1 | | | 2 | 1 | 3 |
| 50 | 4 | 1 | | 1 | | 2 | | | 1 | | | | 7 | 2 |
| 100 | 1 | | | | | | | | 2 | | | | | 3 |
| 200 | 100< | | 100< | | 100< | | | | 100< | | 100< | | 100< | |
| 200< | 1 | | 2 | | 4 | | | | 3 | | 4 | | 14 | |
| Total | | | | | | | | | | | | | 27 | 21 |

Medium: Nutrient agar (Difco)
O. S.: original solution

| MIC | <i>Escheri- chia</i> | | <i>Klebsiella</i> | | <i>Entero- bacter A</i> | | <i>Entero- bacter B</i> | | <i>Pr. mirabilis</i> | | <i>Pr. vulgaris</i> | | <i>Cloaca</i> | | <i>Haemo- philus</i> | | <i>Neisseria</i> | | Total | | |
|-------|----------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------|-----------|----------------------|-----------|------------------|-----------|-------|-----------|----|
| | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | O. S. | 10^{-3} | |
| 0.025 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.78 | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | 1 | |
| 1.56 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.13 | | | | | | 1 | 1 | | | 1 | | | | | | | | | 1 | 2 | |
| 6.25 | 2 | 1 | | | | | | | | 2 | | | | | | | | | 4 | 1 | |
| 12.5 | 7 | 10 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | 7 | 12 | |
| 25 | 2 | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 3 | 1 | |
| 50 | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 1 | | | 1 | 2 | |
| 100 | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | |
| 200 | | | 100< | | 100< | | | | | | | 100< | 100< | 100< | | | | | 100< | | |
| 200< | | 1 | | 3 | | 1 | | | | | | | 1 | | 1 | | | | 7 | 3 | |
| Total | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 24 | 24 |

Fig. 1. Difference of MIC by inoculum size of organisms



Proteus mirabilis にやや感受性があったと思われる。

(3) (2)項の結果と臨床的効果判定の間に、とくに関連は認められなかった。

(4) 本剤による副作用は2~7日間の投与において臨床的には全例ともこれを認めず、また投与前後の

Table 6. MIC values of *Pneumococcus* on three media

| Inoculum size/ml | Medium | Nutrient agar (Difco) | Nut. agar. Sheep blood | Nut. agar. Sheep chocolate |
|------------------|--------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| 10 ¹⁰ | | 25 | 0.10 | 12.5 |
| 10 ⁸ | | 6.25 | | 6.25 |
| 10 ⁷ | | 3.13 | 0.05 | 3.13 |

GOT, GPT を主とする肝機能検査においても、とくに異常を認めなかった。

(5) 本治験で分離した菌株に対する本剤の MIC 値測定に関し、菌液濃度の差を検討し、また血液培地の使用などいくつかの細菌学的提言を行なった。

参考文献

- 1) STAPLEY, E. O. D. HENDLIN, *et al.*: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 284~290
- 2) JACKSON, M. & E. O. STAPLEY: Phosphonomycin. II. Fermentation studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 291~296
- 3) HENDLIN, D. B. M. FROST, *et al.*: Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 297~302
- 4) ZIMMERMAN, S. B. E. O. FROST, *et al.*: Phosphonomycin. IV. Susceptibility testing method and survey. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 303~309
- 5) MILLER, A. KATHRINE, BATTINA, M. FROST *et al.*: Phosphonomycin. V. Evaluation in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1969: 310~315

CLINICAL RESULTS WITH FOSFOMYCIN DRY SYRUP IN THE PEDIATRIC DISEASES

HIROSHI MIZUNUMA, SHIN MINAMI, SHINGO CHU and YASUKO HIRAYAMA

Pediatric Department, Tokyo Hospital of the Japan Tabako and Salt Public Corporation

REIKO MURAYAMA and HIROSHI YOKOUCHI

Bacteriologic Laboratory, Tokyo Hospital of the Japan Tabako and Salt Public Corporation

(1) Fosfomycin was administered orally at a daily dose of 100 mg/kg to 32 cases of children in total consisting of 15 cases of mainly acute pharyngitis, 15 cases of mainly acute dyspepsia and 2 cases of others, and 70% of them resulted in efficaciousness.

(2) Following bacteriological examinations, fosfomycin seems to be sensitive to β -*Streptococcus*, *Pneumococcus*, α -*Streptococcus*, while slightly sensitive to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter A* and *Proteus mirabilis*.

(3) No special relation was observed between the results of (2) and the judgments of clinical effect.

(4) No side effect was noticed clinically with the drug through the administration of 2~7 days. Hepatic functions were examined mainly on GOT and GPT before and after the administration, and no special abnormality was observed.

(5) MIC of the drug was measured on the strains isolated through these experiments, and a difference of concentrations of bacterial liquids was investigated, as well as some bacteriological suggestions were offered on the use of blood medium.