

## 小児感染症における Fosfomycin Dry Syrup の治療経験について

寺 嶋 周

千葉大学医学部附属病院小児科学教室

入 枝 幸三郎・伊 藤 純 一

今 野 貞 夫・首 村 紀 夫

千葉市立病院小児科

林 幹朗・岸本 圭司・竹内 豊

松戸市立病院小児科

我国における小児急性細菌性感染症が、近年著しく減少しているのは、衆知の事実である。いっぽう、耐性菌の出現、弱毒菌感染、グラム陰性桿菌感染症の増加が新しい問題を提起している。これら感染症患児の治療は容易ではなく新しい抗生物質出現の要求は依然として大きい。

Fosfomycin (以下、FOM) はアメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社の共同開発によるもので、放線菌が産生する、構造の極めて簡単な新しい抗生物質である。抗菌スペクトラムは広く、殺菌性作用を有し、抗原性がないとされている<sup>1,2)</sup>。我々は、本剤の経口剤である Ca 塩のドライシロップを、細菌性感染症を推定させる小児に投与し、若干の臨床成績を得たので報告する。

## 効果判定

主症状および一般臨床症状、感染因子、除菌効果の変化をもって、効果判定を行なった。

判定は薬剤の性質上、投与 4 日目に行なった。著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にわけた。著効：臨床症状、感染徴候、除菌効果ともに著しい改善が認められたもの。有効：臨床症状、感染徴候の改善が認められ、除菌効果が著しいもの。やや有効：臨床症状、感染徴候の改善はいちおう認められるが、除菌効果に乏しいもの。無効：効果のないもの。

## 結 果

症例：各症例の概略は Table 1, 2 に示した。年齢分布は生後 2 日目から 7 才までである。男児 9, 女児 10 である。疾患の種類および例数は、尿路感染症 4, 腸管感染症 3 (サルモネラ感染。兄弟例 2 を含む), 他の感染症 (膿胸 2, 化膿性髄膜炎 1, 結核性髄膜炎 1), 治療中に生じた菌交代症 (緑膿菌による) 4, 気管支炎 3 (*Pneumococcus* 1, *Hemophilus influenzae* 2), 未熟児感染症 5 (*Klebsiella* 1, *Pseudomonas* 4) である。FOM は 54~170mg/kg/日, 1 日 4 回に分割し, 5~14 日間ドライシロップのまま投与した。

## 治療成績

全体としての有効例数 (著効+有効) は、10 例(有効

率 52.6%), やや有効 4, 無効 4, 不明 1 であった。

有効例について、疾患別にみると、尿路感染症 4 例のうち 2 例 (No. 2, No. 3) は CP, TC, NA, Cephalosporin C 系剤に耐性をみた *E. coli*。1 例は *Staphylococcus*, 1 例はグラム陽性桿菌によるものであったが、全例に著効を認めた。腸管感染症 3 例でも、全例に明らかな臨床的および細菌学的効果を認めた。起炎菌は No. 5 は *Klebsiella* 菌が推定され, No. 6, No. 7 は *Salmonella* C<sub>1</sub> 群 (Thompson) による兄弟例で, No. 6 は全身症状もつよく, CEX, AB-PC にて一時培養陰性化した, 数日の中断で再び同菌の陽性化および発熱をみた。FOM 投与で下熱し, 5 日後には便培養は増菌培養でも菌は発育せず, 本剤中止後も菌の再検出をみていない。No. 7 は保菌状態であったが, FOM によりすみやかに菌の陰性化をみた。気管支炎の 1 例 (No. 12) は *Pneumococcus* が洗浄喀痰から純培養状に検出された。未熟児感染症 5 例中 2 例に有効であった。No. 16 は尿路感染症 (*Pseudomonas* による) を主体とする全身感染が推定されたが, FOM 内服により菌の消褪およびいわゆる doing not well の改善 (とくに体重増加) が認められた。No. 18 は *Pseudomonas* による中耳炎が, 本剤投与により十分な除菌効果をおさめた。有効例の起炎菌は Coagulase negative *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Klebsiella* 各 1, *E. coli*, *Salmonella* C<sub>1</sub> 群, *Pseudomonas* 各 2, いっぽう, やや有効例および無効例では *Pseudomonas* 5, *Hemophilus influenzae* 2, *Klebsiella* 1 であった。

*E. coli*, *Salmonella*, *Pneumococcus* に対する除菌効果は充分のようにみえるが, *Pseudomonas*, *Klebsiella* への効果は, 一定傾向に乏しいようである。

無効例は菌交代症 2, 未熟児感染症 1 であった。

## 副作用または副反応

各症例の検査データは Table 2 のとおりである。

造血機能: No. 17, No. 18 で赤血球数, ヘモグロビンの低下があるが, 未熟児および感染の存在を考慮すると本剤のためとは考えにくい。血小板数は 4 例だけしらべ

Table 1 Cases treated

No.	Name	Age/Sex	Body weight	Diagnosis	CPR/ESR	WBC/Neutro. : Lympho.
1	O. Y	4:11/♀	16.0	Urinary tract infection	2+/35→-/18	16200(62:38)
2	M. M	4:10/♀	15.0	"	3+/40→-/19	8300(52:39)→5800(26:72)
3	O. S	7:0/♀	22.5	"	4+/62→-/20	14000(64:33)→9000(32:68)
4	E. N	0:8/♀	7.4	" +BNS	4+/60→-/40	3600→3700
5	S. I	4:0/♂	17.0	Intestinal infection	2+/26→-/10	9600(56:40)→8000(31:66)
6	M. T	3:6/♂	13.0	"	±/→-/12	
7	M. T	2:1/♂	11.6	"	-/→-/-	6750→6400
8	K. O	1:4/♂	10.5	Pyothorax( <i>Str. hemo.</i> ) + Cross infection	1+/→-/26	→17500
9	T. M	2:2/♀	13.0	" (Uncertain) + "	±/→-/-	10500(15:84)→8200
10	T. F	1:1/♀	7.7	Tuberculous meningitis + Cross infection	+/→+/-	7700→8200
11	N. K	0:4/♀	8.5	Pneumococcal meningitis + Cross infection	3+/→3+/-	10300→8700
12	N. K	3:0/♂	12.5	Acute bronchitis		
13	M. K	3:1/♀	12.5	Protracted bronchitis		
14	M. M	4:11/♀	15.0	Acute bronchitis	2+/37→1+/30	12700(52:41)→10000(30:65)
15	O. T	0:0:2/♂	2.35	Premature infant + Urinary tract infection	+/→+/-	8000(42:44)→8200(43:34)
16	N. K	0:0:21/♂	1.5	Infection of the premature infant	±/→-/-	12300→11600
17	M. N	0:1/♀	1.4	"	-/→-/-	13600→11300
18	K. N	0:0:5/♂	2.65	" (Otitis media)		12000(53:39)→11000(45:48)
19	A. M	0:0:22/♂	1.68	"	-/→-/-	8300(28:54)→7500(38:49)

たが、投与後の数値に異常値はなかった。

肝機能：GOT, GPT, 尿検査で本剤によると思われる検査データの変化はなかった。No. 10 の異常値は Rifampicin によるものと考えられる。

腎機能：異常例はなかった。

消化器症状：No. 4 で軽度の下痢があったが本剤投与中止の必要はなかった。他症例については訴えはなかった。

その他：本剤投与3日目に No. 11 で 38°C を越す発熱をみているが、GM 中止後3日目であり、感染徴候の

by fosfomycin

Urinary protein/ Sediment (WBC)	Organism	FOM (Daily dose × Duration) (mg) (day)	Clinical response
±/25→-/5	Urine : Coag (-) <i>Staph.</i> 10 <sup>5</sup> /ml→3×10 <sup>2</sup> /ml	1600mg×14	Excellent
+/50→-/2	Urine : <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml→2000/ml	1600mg×8	"
±/130→-/3	Urine : <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml→2000/ml	1800mg×12	"
+/30→-/0	Urine : G (+) bacillus 10 <sup>5</sup> /ml→2000/ml	400mg×3800mg×4	"
Normal	Stool : <i>Kleb.</i> (###)→ <i>E. coli</i> (###) <i>Enterobacter</i> (+) <i>Kleb.</i> (±)	1600mg×4800mg×3	"
"	Stool : <i>Salmonella</i> C <sub>1</sub> after 5 days (Thompson)→(-)	1600mg×8	"
"	Stool : <i>Salmonella</i> C <sub>1</sub> after 6 days (Thompson)→(-)	1200mg×8	Good
"	Pleural effusion : PS(##) Nasopharyngeal cavity : PS(+ )→PS(-)	1200mg×8 (GM combin- ed for 3 days)	Uncertain(PS in pleural ef- fusion disappeared as a result of GM treatment before FOM)
"	Nasopharyngeal cavity : PS(##)→PS(##)	1800mg×7	Poor
-/12→-/9	Nasopharyngeal cavity : PS(+ )→PS(-) Stool : PS(+ )→PS(-)	1200mg×9	Fair(Bacteria disappeared)
-/0→±/30	Nasopharyngeal cavity : PS(##)→PS(+ )+ <i>H. inf.</i> (##) Stool. Urine : PS(##)→PS(##)	1200mg×7	Poor
	Sputum : <i>Pn</i> (##)→[Sputum(-)] Nasopharyngeal cavity : <i>Pn</i> (-), <i>H. inf.</i> (##)	1200mg×5	Good
	Sputum : <i>H. inf.</i> (##)→[Sputum (-)]→Nasopharyngeal cavity <i>H. inf.</i> (##)	1200mg×5	Fair
	Nasopharyngeal : <i>H. inf.</i> (b) (##)→ <i>H. inf.</i> (b) (##)	1200mg×5	Fair(Symptoms and <i>H. inf.</i> disappeared with ABPC treatment)
-/45→-/40	Urine : <i>Kleb.</i> 15 <sup>5</sup> /ml→ <i>Kleb.</i> <i>Cand. E. coli</i> 15 <sup>5</sup> /ml	400mg×6	Poor
+/-→-/-	Pharynx : PS(##)→PS(-) <i>Kleb.</i> (+) Urine. Stool : PS(##)→PS(+ ) <i>E. coli</i> (##)	200mg×7	Good
	Pharynx } PS(##)→PS(##) Stool. Urine }	150mg×7	Poor
Normal	Otorrhea : PS(##)→PS(-)	300mg×7	Good
"	Pharynx : PS(##)→PS(+ ). <i>Kleb.</i> (##) Stool : PS(##)→PS(+ ). <i>E. coli</i> (+)	150mg×7	Fair

PS : *Pseudomonas*

改善はなく、既存感染症の再燃と考えている。No. 15において、本剤投与3日目から Erythematopapulous な発疹を全身に認めた。発疹時好酸球(末血)増多(14%)があり、他の発疹性疾患の徴候を欠き、下熱剤その他の薬剤の併用もないので、本剤によるものかもしれない。

No. 11, 12 で *Hemophilus influenzae*, No. 16, 19 で *Klebsiella* が投与後に多数検出された。しかし菌交代症を思わせる症状はなかった。

## 検出菌の MIC 測定

ホスホマイシン MIC 測定小委員会法によって測定し

Table 2 Laboratory findings of fosfomycin

No.	RBC/Hb	Platelet	GOT/GPT <sup>mu/dl</sup>	BUN(mg/dl)	Other side reactions
1			57/52→27/10	30→10	—
2	$\frac{442 \times 10^4}{11.2} \rightarrow \frac{442 \times 10^4}{11.3}$		→59/18	→12	—
3	$\frac{404 \times 10^4}{10.9} \rightarrow \frac{445 \times 10^4}{11.9}$		→28/12	→15	—
4	$\frac{455 \times 10^4}{12.7} \rightarrow \frac{413 \times 10^4}{11.7}$		75/47→38/22	14→12	Diarrhea (slight)
5					—
6	→ $\frac{479 \times 10^4}{12.8}$		43/10→27/9	11→9	—
7	$\frac{520 \times 10^4}{13.1} \rightarrow \frac{456 \times 10^4}{12.1}$	→320000	44/12→42/16	14→9	—
8	→ $\frac{428 \times 10^4}{10.2}$		→28/12	→19	—
9	$\frac{515 \times 10^4}{13.1} \rightarrow \frac{510 \times 10^4}{12.6}$		57/27→42/9	9→9	—
10	$\frac{282 \times 10^4}{7.9} \rightarrow \frac{383 \times 10^4}{10.0}$	→323000	139/110→ 138/120	11→11	—
11	$\frac{335 \times 10^4}{9.9} \rightarrow \frac{315 \times 10^4}{8.8}$		57/45→54/27	13→16	Pyrexia (38~39°C) on 3rd day
12					—
13					—
14					—
15	$\frac{321 \times 10^4}{9.7} \rightarrow \frac{313 \times 10^4}{9.1}$		75/47→38/20	15→15	Eruption appeared on 3rd day and continued for 6 days
16	$\frac{291 \times 10^4}{10.9} \rightarrow \frac{222 \times 10^4}{19.5}$		→22/15	27→4.0	—
17	$\frac{429 \times 10^4}{12.7} \rightarrow \frac{303 \times 10^4}{9.6}$		→29/22	38.4→4.4	—
18	$\frac{402 \times 10^4}{16.7} \rightarrow \frac{365 \times 10^4}{13.0}$	250000→ 340000	28/19→28/22	20→16	—
19	$\frac{365 \times 10^4}{11.7} \rightarrow \frac{334 \times 10^4}{11.3}$	→450000	→35/20	→14	—

Table 3 MIC of fosfomycin against organisms isolated clinically

	MIC (μg/ml)			
	FOM	GM	SB-PC	DKB
<i>Pseudomonas</i> No. 9	25	3.12	50	3.12
No. 10	3.12	3.12	50	3.12
No. 15	6.25	6.25	50	3.12
<i>Klebsiella</i> No. 15	50	0.78	>100	1.56
<i>E. coli</i> No. 15	12.5	3.12	12.5	3.12

た。少数例であるが、結果は Table 3 に提示した。

#### 考 按

基礎的研究<sup>1,4)</sup>によると FOM は *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pneumococcus*, 一部の *Pseudomonas* および *Salmonella* に *in vitro* で良好な抗菌力を示している。いっぽう、経口投与による血中濃度のピークは、500mg 内服時 3μg/ml, 1,000mg 内服時 6μg/ml の平均値が得られている。尿中排泄率は約 30%, 便中排泄率もほぼ同様である。

我々の得た有効率は全体として 52.6% で、第 22 回日本化学療法学会総会における「FOM の評価」シンポジ

ウムでの内科領域の値に近いが、小児科領域の有効率を下回っている。基礎疾患を有する患児に生じた全身的な菌交代症を思わせるもの、未熟児における症状のつかみにくい感染症への投与例が多く、また *Pseudomonas* によると考えられる症例が多いことによるであろう。未熟児感染症では、有効率40%だがいずれも *Pseudomonas* が咽頭、尿、糞便または耳漏から検出され、同菌による Systemic infection や中耳炎が推定された例である。経口投与にて、これらの症例において、有効な臨床的、細菌学的効果が認められた。

起炎菌でみると、*E. coli*, *Pneumococcus*, *Salmonella* C<sub>1</sub> 群での除菌効果は優れていたが、*Pseudomonas*, *Klebsiella* は MIC が広く分布しているためか、明確な傾向がなかった。*Hemophilus influenzae* は小児下気道疾患で重要な役割をはたしている<sup>5)</sup>が、MIC 測定の結果は少なく、我々も行っていない。今回の経験からみると、喀痰および鼻咽腔からの本菌の除菌効果は良好といえるようである。

我々の経験では、CP, TC, AB-PC, NA, CEX に耐性を有する *E. coli* による尿路感染症、AB-PC, CEZ で除菌に手をやいた *Salmonella* C<sub>1</sub> 群腸管感染症での、良好な効果が印象に残っている。No. 16, No. 18 におい

て、*Pseudomonas* が経口投与により、耳漏、咽頭、尿中から消滅したことは本剤の有用性を物語っているように思われる。血中濃度をより高めうる投与型態や、感染臓器に適応した本剤の投与は、よりその有用性を高めよう。

なお、重篤な副作用はなく、年少児でも経口摂取は容易であった。

#### 文 献

- 1) 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム、ホスホマイシンの評価(1974)
- 2) WILLIAM, J., HOLLOWAY, JANET CLARK & ROSEMARY ROCCO: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969, 327~331
- 3) DONALD G., KESTLE & WILLIAM M.M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969, 332~337
- 4) E. L. FOLTZ & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969, 322~326
- 5) 上原すず子, 寺嶋周, 村松芳子, 岸本圭司: 小児気管支肺感染症の原因菌について。小児科12(6): 618~628, 1971

## CLINICAL EFFECTS OF FOM (DRY SYRUP) ON INFECTIOUS DISEASES IN INFANTS AND CHILDREN

ITARU TERASHIMA

Pediatric Department of Chiba University School of Medicine  
KOSABURO IRIEDA, JUNICHI ITO, SADA O KONNO, NORIO KADOMURA  
Pediatric Department of Chiba City Hospital  
MIKIO HAYASHI, KEISHI KISHIMOTO and YUTAKA TAKEUCHI  
Pediatric Department of Matsudo City Hospital

Fosfomycin is a new antibiotic with bactericidal effect, active against a broad spectrum of Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pneumococcus* and some *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* appear to be susceptible to this antibiotic.

In this study, four patients with urinary-tract infection (*E. coli* 2, *Staphylococcus* 1, Gram-positive bacillus 1), three with enterocolitis (*Salmonella* C<sub>1</sub> group 2, *Klebsiella* 1), four with *Pseudomonas* infection in the course of other infectious diseases, three with bronchitis (*Hemophilus influenzae* 2, *Pneumococcus* 1) and five prematures with various infections, were treated orally with fosfomycin dry syrup. All of urinary tract infections and enterocolitis, fosfomycin appeared to be effective dramatically.

*Pneumococcal* bronchitis and two of premature were improved. There were patients, one of them with diarrhea (No. 4) and another (No. 15) with exanthema, but both of them need no specific therapy nor cessation of fosfomycin administration. No other toxicity occurred in this study.