

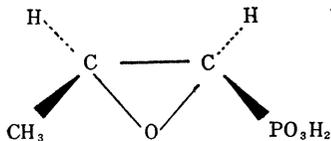
小児の感染症に対する経口用 Fosfomycin の臨床的研究

福井 昭・浜脇光範・日野千恵子・塩田康夫・細木宣男

高知県立中央病院小児科

はじめに

Fosfomycin (ホスホマイシン) は、アメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社が共同開発した、放線菌産生の新抗生物質であり、その化学構造はつぎのようにきわめて簡単で、分子量は小さい。この Fosfomycin (以下、FOM と略す) の殺菌効果は、細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害することによるとされており、また耐性獲得の機転は従来の不活化酵素によるものとは異なるなど、いくつかの特性が示されている¹⁾²⁾³⁾。それらの基礎的研究の結果、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、他剤との交差耐性がなく、グラム陰性桿菌感染症の治療にもすぐれた効果が期待されている。しかも、本剤の毒性は低く、安定性は高いと言われている。



著者らは、この FOM を使用する機会に恵まれたので、小児のいくつかの感染症治療に本剤を用い、そのさいの臨床効果、副作用などについて一連の検討を行なった。ここに、その成果を報告する。

対象と方法

1) 対象

昭和 48 年 12 月から同 49 年 5 月までの間に、当院小児科に受診した患児たちの中から選んだ。これらの患児については、FOM の使用期間中は原則として他剤の併用を行なわなかったが、それまでに投与を受けていた対症療法あるいは合併症に対する治療は、そのまま続行させた症例もある。

この期間中に FOM を使用した症例は、男児 16 例、女児 17 例、合計 33 例である。年齢は、最年長が 14 歳 5 ヵ月、最年少は生後 8 日目の未熟児であった。これらの各症例について、性別、年齢、体重、疾患名、合併症、病巣からの分離菌、FOM の使用量、使用日数、効果および副作用などを、まとめて Table 1 にかかげておく。

2) 対象疾患

日常、小児科の診療で遭遇する比較的ありふれた疾病を選んだ。それらの疾患名と症例数は、Table 2 に示す

とおりである。

3) 使用方法、使用量

すべて、経口剤を使用した。著者らが使用した製剤は、1 カプセル中に FOM-Ca を 125mg (力価)*、250mg、500mg を含有するカプセル剤と、100g 中に FOM-Ca を 20g 含有するドライシロップである。ドライシロップを使用するさいには、細粒のまま服用するか、あるいは水に溶かしてシロップとして与えるかは、患児たちの選択にまかせた。服薬回数は、すべて 1 日 3 回である。

FOM を使用した期間は、最短が 2 日、最長は 29 日で、平均 9.4 日であった。また、体重 kg 当りの使用量は最小が 87mg/kg、最大は 160mg/kg、その平均は 110.6mg/kg である。

4) 菌の分離と感受性測定

病原菌の検索は、咽頭塗抹、喀痰、尿、膿汁、分泌物、便などから行ない、分離した菌はホスホマイシン抗菌力測定法⁴⁾により、FOM に対する MIC を測定した。FOM 以外の薬剤についての感受性は、ハートインフュージョン寒天 (ニッサン) を培地として、ディスク法 (昭和、1 濃度) により発育阻止帯を測った。なお、緑膿菌については NAC 寒天培地 (栄研) を使用した。

5) 副作用の検討

以上の FOM 使用例については、使用前後に検血、検尿、肝、腎機能の検査を行ない、同時に皮膚、消化器、神経系あるいはアレルギー症状の発現の有無など、一般状態の推移を注意深く観察した。

使用成績

効果の判定は、次のような基準によった。

著効(卍)：臨床症状消失とともに、原因菌消失をみたもの。あるいは、薬剤投与日以内に、臨床症状が消失して治癒したもの。

有効(卍)：臨床症状が消失して治癒するのに、4 日以上を要したもの。

やや有効(十)：臨床症状の改善が不完全なもの。薬剤の投与中止後に再燃をみたもの。

無効(一)：臨床症状の改善をみないもの。

そのさい、主要臨床症状のほか、白血球、赤沈、CRP、X-P、検尿および起炎菌の消長をも顧慮して効果の判定を行なった。なお、骨髄炎の症例においては、一般に整形外科領域で行なわれている判定の基準に準拠した。

* mg (力価) を mg と略す。

Table 1 Clinical trials

Case				Diagnosis	Complication	Microorganisms
No.	Sex	Age	Body weight (kg)			Organism
1	M	3.7	16.8	Pharyngitis		<i>Strep. hemo.</i>
2	M	6.2	19.7	Tonsillitis	CP, epilepsy	<i>Strep. β</i>
3	M	1.7	12.6	Bronchitis		<i>Streptococ.</i>
4	M	3.2	14.5	"		<i>Staph. aureus</i>
5	M	6.2	12.6	"	CP, epilepsy	"
6	F	9.1	26.0	"	Brain tumor	<i>Klebs. pneum.</i>
7	F	7.2	16.6	"		<i>Strep. hemo.</i>
8	F	0.0	3.8	Neonatal pneumonia		<i>Pseud aerug.</i>
9	F	1.8	10.6	Pneumonia	Enteritis	<i>Diploc. pneum.</i>
10	M	3.4	14.1	"		<i>Streptococ.</i>
11	F	8.1	21.1	"		"
12	F	9.11	28.1	"		<i>Strep. β</i>
13	F	0.9	8.9	Purulent mastitis		<i>Staph. aureus</i>
14	F	0.10	7.8	Breast abscess		"
15	M	1.2	10.1	Infected wound	Post op.	"
16	M	1.7	12.1	Purulent lymphadenitis		"
17	M	6.8	18.4	Purulent parotitis		<i>Strep. hemo.</i>
18	M	11.7	31.0	Cystitis	Bronch. asthma	<i>E. coli</i>
19	F	13.2	21.5	"	Brain tumor	"
20	M	14.5	19.5	"	CP	<i>Prot. mirab.</i>
21	F	5.7	15.3	Pyelonephritis		<i>E. coli</i>
22	M	6.4	24.2	"		"
23	F	0.8	7.2	Pyelocystitis	Urinary anomaly	<i>Strep. fecalis</i>
24	F	5.8	26.8	Vulvitis	Aplastic anemia	<i>Prot. mirab.</i>
25	F	2.0	11.0	Enteritis		<i>E. coli</i>
26	F	6.6	16.2	"	Epilepsy	"
27	M	8.0	25.5	"	"	"
28	M	4.5	17.6	Osteomyelitis		<i>Staph. aureus</i>
29	M	0.0	2.0~2.4	<i>Pseudomonas</i> infection	Premature	<i>Pseud. aerug.</i>
30	F	0.0	1.7~1.8	"	"	"
31	F	0.0	2.2~2.3	"	"	"
32	M	0.0	2.0	"	"	"
33	F	0.0	2.0	"	"	"

Staph. aureus 209-P 12.5 μg/ml

以上の方法によって判定された各疾患別の治療効果は、Table 2 にみるとおりである。すなわち、33 症例中、著効 14 例、有効 12 例、やや有効 4 例、無効 2 例、判定不能 1 例であった。つまり、有効率（著効例および有効例）は、26/32=81.2% である。

別に、分離菌別に FOM の効果のみてみると、Table 3 のようにブドウ球菌感染症に対して卓効を奏し、レンサ球菌感染症に対する効果はやや劣るようであった。い

っぽう、大腸菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌感染症に対する効果はやや不満足であったが、変形菌、肺炎桿菌感染症に対しては有効例がえられている。

考 案

1. 治療効果に対する検討

呼吸器感染症：12 例中 10 例に奏効している。やや有効と判定された扁桃炎の症例 2 は、複雑な脳奇形（臨床的には精薄、てんかんと脳性まひ）をもつ 6 歳 2 カ月の

with fosfomycin

isolated	Administration of FOM					Clinical effect	Side effect
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Cap. or D. S.	Dosage				
			Daily (g)	mg/kg	Duration (days)		
25	D S	2.0	119	5	10.0	++	loose stools
12.5	"	2.0	101	7	14.0	+	
12.5	"	1.5	119	5	7.5	+++	
≤ 0.2	"	1.5	103	7	10.5	++	
6.25	"	1.2	95	7	8.4	+++	
25	Cap	3.0	115	6	18.0	+++	
25	"	1.5	90	7	10.5	++	
6.25	D S	0.4	105	29	11.6	-	
12.5	"	1.0	94	11	11.0	+++	
6.25	"	2.0	141	5	10.0	+++	
≤ 0.2	Cap	2.25	107	9	20.2	++	
≤ 0.2	"	3.0	107	7	21.0	++	
100	D S	1.0	112	12	12.0	++	
50	"	1.0	128	10	10.0	+++	
3.1	"	1.0	99	7	7.0	++	
1.6	"	1.25	103	16	20.0	++	
12.5	"	2.0	108	4	8.0	+++	
12.5	Cap	3.0	97	5	15.0	+	
12.5	"	1.875	87	6	11.25	+	fatigue
≤ 0.2	D S	2.0	102	8	16.0	++	
0.4	Cap	1.5	98	11	16.5	+	
3.1	"	2.5	103	7	17.5	+++	
> 100	D S	1.0	138	14	14.0	?	
1.6	Cap	3.0	119	10	30.0	++	
6.25	D S	1.1	100	7	7.7	++	
6.25	Cap	1.5	92	2	3.0	+++	
25	"	3.0	117	3	9.0	+++	
12.5	D S	1.7	96	25	42.5	+++	
12.5	"	0.3	150→125	15	4.5	+++	
100	"	0.17→0.3	100→166	11	2.91	++	
12.5	"	0.35	159	15	2.1	+++	
100	"	0.2→0.3	100→150	11	3.0	-	
100	"	0.3	150	8	2.4	+++	

男児。つねに喘鳴を伴ない、かつ慢性扁桃炎がみられた。101mg/kg の FOM 7 日間使用後喘鳴は減少したが、扁桃の発赤腫脹に著明な改善はみられなかったため、やや有効と判定した。本例に対して、FOM が十分な効果を挙げえなかった原因としては、起炎菌がレンサ球菌であったこと、宿主側の免疫低下なども考えなければならない。

無効と判定された新生児肺炎は、症例 8 の先天性肺炎

である。生直後からチアノーゼがみられ、X-P で両肺野に浸潤像がみとめられた。本剤の投与後も、X-P、一般状態に改善はみられず、点滴、強心剤、 γ -グロブリンなども使用したが依然として蒼白、チアノーゼは続いた。本剤使用 7 日目から CBPC、SBPC、さらに GM などの併用療法を行なったが、生後 22 日目に死亡した。分離された緑膿菌に対する FOM の MIC は、治療開始前が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、9 日目以降は $> 100 \mu\text{g/ml}$

Table 2 Clinical effect of fosfomycin therapy on each disease

	Diagnosis	No. of case	Clinical effect				
			###	##	+	-	?
Respiratory infection	Pharyngitis	1	1				
	Tonsillitis	1		1			
	Bronchitis	5	3	2			
	Pneumonia	5	2	2		1	
Skin, soft-tissue infection	Purulent mastitis	1	1				
	Breast abscess	1	1				
	Purulent lymphadenitis	1		1			
	Purulent parotitis	1	1				
	Infected wound (post operative)	1		1			
Urinary-tract infection	Cystitis	3		1	2		
	Pyelonephritis	2	1		1		
	Pyelocystitis	1					1
Intestinal infection	Enteritis	3	2	1			
Others	Osteomyelitis	1	1				
	Vulvitis	1		1			
	<i>Pseudomonas</i> infection of new born	5	3	1		1	
Total		33	14	12	4	2	1

Table 3 Result of fosfomycin therapy on clinical isolates

Isolate	No. of case	Clinical effect				
		###	##	+	-	?
<i>Staph. aureus</i>	8	3	5			
<i>Streptococ.</i>	7	3	3	1		
<i>Strept. fecalis</i>	1					1
<i>Diploc. pneumoniae</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	7	3	1	3		
<i>Pseud. aeruginosa</i>	6	3	1		2	
<i>Prot. mirabilis</i>	2		2			
<i>Kleb. pneumoniae</i>	1	1				
Total	33	14	12	4	2	1

ml に上昇していた。かなり早期に耐性が示された症例として、注目したい。

皮膚、軟部組織の感染症：5症例全例に奏効している。症例14は、10カ月の乳児に出現した左乳腺腫瘍で、熱発、左乳房部の腫脹で発病し、はじめ外科医から切開排膿をうけたが、依然として熱発と膿汁分泌が続き、かつ発赤が肩に拡大して当科に受診した。分離菌はブドウ球菌。128mg/kg の FOM 内服により、2日目か

ら排膿減少発赤縮小し、3日目には下熱し、4日目に排膿消失して劇的な効果を収めた。

症例13も、9カ月の乳児に出現した化膿性乳腺炎。穿刺により膿汁をえ、ブドウ球菌が分離された。本例は外科的切開を加えずに、FOM の内服だけにより治癒させた。

成人のブドウ球菌性乳腺炎を FOM で治療するさい、本剤は乳汁への移行がよくないので、無効の症例が出ることがある⁵⁾、とされているが、著者らの2症例はいずれもすぐれた効果を収めた。かつ、両例とも FOM に対するブドウ球菌の MIC は、かなり高かったのである。小児の乳腺炎は、成人のそれとは異なって、乳汁分泌が問題にならないからであろうか。このように乳児の乳腺炎の治療に対して、FOM が有効な薬剤であった事実は注目されてよい。

尿路感染症：膀胱炎3例、腎盂腎炎2例、腎盂膀胱炎1例、計6例のうち、有効例は膀胱炎と腎盂炎の各1例ずつである。

症例23の腎盂膀胱炎は、依然として膿尿が続き、膀胱鏡検査、逆行性腎盂撮影などにより尿路の先天奇形(重複腎盂尿管)が発見されたので、判定不能とした。

症例18は、急性膀胱炎の11歳男児。FOM を 97mg/kg、5日間内服後尿所見は全く正常化した。8日後に頻尿、排尿痛、血尿が再発したので、やや有効と判定した。この症例は、同量の FOM をさらに5日間投与することにより全治している。

症例19は、反覆性膀胱炎の13歳女児。頭蓋咽頭腫による尿崩症の合併がある。今回の膀胱炎に対して、FOM 87mg/kg を6日間内服させて、いったん尿所見は正常化した。11日目に再発したので、やや有効と判定した。この症例に対しては、FOM を 105mg/kg に増量することにより、治癒させることができた。

症例21は、17日前から熱発が出発すると主訴して来院した、5歳女児の腎盂腎炎。著明な膿尿がみられ、尿中から大腸菌が分離された。98mg/kg の FOM を内服させたところ、翌日から下熱して尿所見も改善され尿中菌も陰性化した。この例のうちに再発をみたので、やや有効と判定した。

以上、やや有効と判定された3症例に共通する症状は、いずれも再発のみられたことである。その原因としては、初回治療時の FOM 使用量が少なかったこと、あるいは使用期間が短かったことが挙げられる。本剤を尿路感染症の治療に使用するさいには、充分量を使用しなければならないことがわかった。そのさいの使用量は、100mg/kg 以上、使用期間は少なくとも1週間以上が必要であろう。

新生児の緑膿菌感染症：この項で、未熟児室の緑膿菌院内感染に、FOM を使用した症例について述べてみたい。当院には、この地域のセンターとして未熟児室（20床）が設けられている。望ましいことではないが、低出生体重児以外に、緊急を必要とする新生児も収容する時があった。遺憾ながら、こうして前述した症例 8 の新生児肺炎が入院し、以来この施設内に緑膿菌院内感染が発生した。

つぎに述べる症例 29 から 33 までの 5 例は、このような状況下で FOM 内服剤だけにより治療された低出生体重児たちである。治療開始の日齢は、生後 8 日ないし 19 日目。生下時体重は、1,900 ないし 2,400g であった。いずれも臨床症状はみられないので、咽頭、便からの菌消失の有無により、その効果を判定した。はじめ、症例 30, 32 に対して 100mg/kg の FOM を与えたが、3 日後なお菌消失がみられないので、150~160mg/kg に増量した。症例 30 は、服用 10 日目以降は菌が消失したが、症例 32 はその後も菌が検出されるので、無効と判定した。もっとも、これら 2 症例から分離された菌の FOM に対する MIC は 100 μ g/ml であった。

つぎの症例 31 には、はじめから 159mg/kg の FOM を内服させたところ、服用 4 日目以降、菌は陰性となり、よい結果を収めることができた。同様に、症例 29, 33 に 150mg/kg の FOM を与え、いずれも 4 日目以降は菌の発育をみとめていない。この間、彼らの体重は毎日増加するので、体重 kg 当りの FOM 量は少なくなり、同一用量の内服を続けた症例 29 の場合には、投与開始時の 150mg/kg が 125mg/kg に下っていた。

今日、新生児、低出生体重児における緑膿菌感染症は、甚だ重大な問題になっている。アミノ配糖体系薬剤や 1 群の合成ペニシリン製剤は、副作用も少なくなく新生児には使用しにくい。FOM の内服療法にその効果を期待して、今後の評価をまちたい。

2. 使用量の検討

使用量別に臨床効果をみたのが、Table 4 である。これからみると、FOM の使用量が 99mg/kg 以下の場合には効果は不満足であり、100~139mg/kg のとき 88%

Table 4 Clinical effect of fosfomycin therapy according to its dosage

case dosage	No. of case	Effect					Clinical effective rate
		##	++	+	-	?	
<99mg/kg	9	4	2	3			6/9 (66.6%)
100~139	18	6	9	1	1	1	15/17 (88.2%)
140<	6	4	1		1		5/6 (83.3%)
Total	33	14	12	4	2	1	26/32 (81.2%)

に奏効している。確実に FOM の治療効果を期待するためには、少なくとも 100~140mg/kg を使用する必要があるだろう。

3. 副作用の検討

FOM の使用中は、できるだけ詳細に副作用の発現をしらべた。

症例 5 は、精薄、てんかんの 6 歳男児に合併した気管支炎に、本剤 95mg/kg を 7 日間使用した症例である。服薬 2 日後から軟便になった。そのまま服薬を続けたところ、激しい下痢にはならず、まもなく治っている。

症例 19 は、前述した膀胱炎の症例。本剤のカプセル服用 2 時間後に、倦怠を訴えた。FOM の空腹時服用と、なんらかの関連があるのではないかと思われた。

以上の 2 症例の他には、アレルギーあるいは神経に対する障害などの副作用はみられなかった。さて、全症例に対する血液、肝・腎機能の検査データは、Table 5 に一括しておいた。

まず、本剤使用前後の赤血球数、白血球数、色素量には有意の変動はみられない。いずれも、疾病の推移あるいは生理的変動の範囲内によるものであった。

検尿では、症例 31 に軽度の蛋白尿と白血球が、また症例 12 に白血球出現がみられたが、いずれも一過性のものであった。

尿路感染症の症例中に、本剤を使用する前から BUN が高い値を示している例があったが、使用後さらに上昇した例はない。

本剤の使用により、血清トランスアミナーゼ値の上昇例が報告されているが⁵⁾⁶⁾、本研究においても症例 30, 31 の低出生体重児群に血清 GOT 値の上昇がみられた。いずれも服用 5 日目の中間測定値である。さらにその 5 日後に再検査した結果は、つぎのようであった。

	使用前	5日後	10日後
症例 30 血清 GOT	45	76	57
症例 31 "	26	65	32

これら血清 GOT の上昇は、一過性である可能性がある。

著者らの症例では、本剤使用前にすでに血清 ALK-P が高値を示している例をみとめるが、一般に小児期には成人に比し高い値をとることと、長期にわたり抗けいれん剤を服用していることに関連があるように思われる。いずれにしても、本剤使用後にとくに血清 ALK-P が上昇した例はみられなかった。

以上を要約すると、著者らが使用した量の FOM によっては、重大な副作用の出現はみとめられないようである。

Table 5 Blood and urine analyses before and after fosfomycin administration

ca- se No.	Blood						Urine						Serum							
	RBC×10 ⁴		Hg g/dl		WBC		Protein		R		W		BUNmg/dl		GOT		GPT		ALK-P (K-A)	
	Bef.	Aft.	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	444	429	10.9	11.9	23,500	11,000	—	—	—	—	—	—			45	32	20	18	20	27
2	424	444	12.7	11.5	13,300	12,300	±	—	—	—	—	—	10.2	10.0	35	35	23	25	29	25
3	467	444	12.4	12.4	21,400	9,200	±	—	—	—	—	—			41	40	24	18	21	34
4	482	549	13.1	14.2	9,200	11,800	±	—	—	—	—	—	9.0		36		17			27
5	433	427	12.9	14.0	6,400	8,000	±	—	—	—	+	—	11.1	8.2	15	13	32	44	18	22
6	314	380	10.1	12.7	12,800	8,200	—	—	—	—	+	+		5.4	29	16	19	25	16	18
7	510	490	14.4	14.7	12,200	8,100	—	—	±	—	—	—	11.0	13.5	36	34	17	25	24	26
8	526		17.2		12,000	10,400	—	—	—	—	+	—			51		41			18
9	405	413	10.9	13.1	13,500	9,900	—	—	—	—	—	—	13.0	12.3	27	21	18	22	13	15
10	337	411	9.8	12.1	12,800	9,200	±	—	—	—	±	—	9.0	7.9	24	33	15	18	10	11
11	462	512	12.2	13.9	10,700	8,100	±	—	±	—	—	—	14.8	11.6	62		57			14
12	422	480	13.5	13.5	12,800	8,800	±	—	—	—	—	+	12.2	15.5	33	35	20	26	15	10
13					20,300	18,500	±	—	—	—	+	+								
14	420	474	12.2	13.5	20,200	14,900	+	±	—	—	+	+								
15		440		10.6	15,800	13,500	—	—	—	—	—	+	14.5	14.4	37	43	28	28	33	30
16	475	491	11.3	16.5	19,600	9,100	±	+	+	—	—	—	9.0	15.0	39	49	19	26	24	30
17	401	389	13.1	11.2		6,500	—	—	—	—	—	—	7.7	10.2	44	37	37	23	15	21
18	387	512	15.7	15.0	8,400	6,400	+	+	+	—	—	+	13.6	12.3	18	24	10	15	27	26
19	322	416	11.5	13.2	5,500		±	—	—	—	+	±	26.1	27.6	47	45	18	16	16	17
20	469	462			21,500	6,000	±	—	+	—	+	±	10.0	10.0	40	16	13	7	13	14
21	363	435	10.4	12.5	9,900	11,500	±	—	+	—	+	+			27	35	15	20	31	30
22	401	438	12.2	11.1	8,400	9,000	+	—	±	—	+	—	20.9	15.0	51	55	36	35	20	21
23	348	433	9.5	11.3	12,700	15,300	+	—	—	—	+	+	35.0	32.8	51	46	15	19	19	17
24	428	461	14.4	13.3	8,500	7,000	—	—	—	—	—	—	13.9	11.9	51	39	51	38	30	28
25	448	467	13.9	14.4	6,300	6,800	±	—	—	±	—	—								
26	516	556	14.8	14.6	9,100	8,500	+	—	—	—	—	—			23	33	11	27	22	25
27	504	513	13.3	13.9	17,000	5,700	—	—	—	—	±	—	6.2	14.7	29	22	25	21	29	28
28	446	415	12.2	13.6	22,200	8,000	±	—	—	—	+	—	5.8	11.4	33	32	19	27	20	17
29	574	409	23.7	15.3	10,900	10,700	—	—	—	—	—	—			66	45				
30	590	416	23.0	15.0	19,200	11,300	±	±	—	—	—	±			45	76				
31	360	312	14.0	11.3	8,800	8,700	—	±	+	—	—	+			26	65				
32	555	402	24.4	17.5	6,900	8,000	±	±	—	—	+	—			69	72				
33	389	424	16.5	16.8	15,800	10,000	±	—	—	—	—	—			65	64				

結 語

小児の感染症 33 例を FOM 内服剤により治療して、そのさいの臨床経過を検討した。対象疾患の内訳は、咽頭炎、扁桃炎、気管支炎、新生児肺炎・肺炎、化膿性乳腺炎、乳腺膿瘍、化膿性リンパ節炎、化膿性耳下腺炎、術後創感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腎盂膀胱炎、腸炎、骨髄炎、女児の外陰炎および新生児の緑膿菌感染症など 16 種類の疾患である。使用後の臨床経過を要約すると、つぎのとおりである。

1. 使用症例 33 例中著効 14 例、有効 12 例、やや

有効 4 例、無効 2 例および判定不能 1 例であり、その有効率は 81.2% であった。

2. 疾患別にみた FOM の効果は、皮膚、軟部組織の感染症、腸炎にすぐれた効果を示し、つづいて呼吸器感染症にも有効であった。いっぽう、尿路感染症に対する効果は、やや劣るようであった。

FOM は、新生児、未熟児の緑膿菌感染の治療にも効果を期待できるかもしれない。

3. 分離菌別にみた FOM の臨床効果は、ブドウ球菌感染症に最もすぐれた効果を示し、その他レンサ球菌、

変形菌、肺炎双球菌などの感染症にも有効例がみられた。緑膿菌感染症に対する効果は、今後さらに追求する必要がある。

4. 尿路感染症の治療にさいし、FOMの使用量が100 mg/kg 以下の場合には、再発する例がみられた。別に、緑膿菌感染の治療中、かなり早期に耐性が出現した症例に遭遇した。これらから勘案すると、小児の感染症治療にさいしては、はじめから充分量のFOMを使用することが望ましい。そのさい、100~140 mg/kg のFOMを使用する必要がある。

5. 全症例について、副作用の発現を詳細に検討した。軟便と一過性倦怠を各1例ずつ経験した以外には、重大な副作用の発現はみられなかった。

以上の結果を総合すると、FOMの内服剤(カプセルおよびドライシロップ)は、日常遭遇する小児の感染症の治療に、かなりすぐれた効果を示している。対象の選択と用量に留意すれば、FOMは小児の感染症に対し

て副作用の少ない、新抗生物質であると考えられる。

参考文献

- 1) HENDLIN, D., B. M. FROST, E. THIELE, H. KROPP, M. E. VALIANT, B. PELAK, B. WEISSBERGER, C. CORNIN & A. K. MILLER: Fosfomycin III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 297~302, 1969
- 2) MILLER, A. K., B. M. FROST, M. E. VALIANT, H. KROPP & D. HENDLIN: Fosfomycin. V. Evaluation in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 310~315, 1969
- 3) STAPLEY, E. O., D. HENDLIN, J. M. MATA, M. JACKSON, H. WALLICK, S. HERNANDEZ, S. MOCHALES, S. A. CURRIE & R. M. MILLER: Fosfomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 284~290, 1969
- 4) ホスホマイシン MIC 測定小委員会, Fosfomycin, 東京, 1973
- 5) 第1回 Fosfomycin 検討会, 東京, 1973
- 6) 第2回 Fosfomycin 検討会, 東京, 1974

CLINICAL STUDIES WITH ORAL FOSFOMYCIN IN THE TREATMENT OF INFECTIONS IN CHILDREN

AKIRA HUKUI, MITSUNORI HAMAWAKI, CHIEKO HINO, YASUO SHIODA
and NOBUO HOSOGI

Department of Pediatrics, Kōchi Prefectural Central Hospital

Fosfomycin is a new broad spectrum antibiotic which is produced by several strains of *Streptomyces* and has several unique characteristics.

Ten of 12 patients with respiratory infection were considered to have had a successful outcome, and 2 to have failed. In each of 6 patients with skin and soft-tissue infection was obtained a satisfactory result. Two of 6 patients with urinary-tract infection had a success, and 3 failed, the remaining patients was difficult to evaluate because of her urinary-tract anomaly. Three patients with enteritis responded satisfactorily in each instance. After fosfomycin administration, 4 of 5 premature with *Pseudomonas* infection were observed to have no isolates of *Pseudomonas* from their throats and faeces, and in one *Pseudomonas* was positive.

As the therapeutic result of 33 patients, "excellent" results were obtained in 14 of the patients, "good" in 12 patients, failures in 6 and one was indeterminable. Accordingly, the clinical effective rate was 81.2%.

One patient experienced transient loose stools, and another complained of transient discomfort. In 2 prematures, serum transaminase (GOT) activity was transiently elevated. No abnormalities were noted in hematological, biochemical and renal function tests performed before and after treatment.

Thus, in this study, oral fosfomycin appears to be effective in the treatment of infectious diseases of children caused by gram-positive and gram-negative microorganisms.