

小児における経口用 Fosfomycin の試用成績

布上 董・合屋長英
九州大学医学部小児科学教室

はじめに

ホスホマイシン-Fosfomycin (FOM と略) は 1969 年に新しい抗生物質として報告され¹⁾, 経口剤としての薬動学的研究²⁾, 臨床試験³⁾ がなされて以後, わが国でもこれまでの抗生物質にみられないそのユニークな性質が注目され, 評価が行なわれてきた⁴⁾. 明治製菓株式会社から提供されたドライシロップ剤およびカプセル剤を用いて, 小児の感染症に試用し, 臨床的に興味ある使用適応の手掛りとなる知見を得たので報告する。

材料と対象と方法

試用薬剤は Fosfomycin Ca 塩ドライシロップ 200mg

(力価)/g およびカプセル 250mg(力価)/Cap. である。投与方法は 100~200mg/kg/日 を規準とし, 1 日量を 3 分割して, 8 時間毎食間に与えるようにした。単独投与とし, 特殊な目的のために 1 例だけ他剤を後に併用した。対象は 12 例で入院患者を主とし, 先に他剤の効果が期待できなかった例が多く, 単純な急性感染例よりもやや複雑な例が多い。

年齢は 1 歳以上 6 歳まで 9 例, 生後 1 カ月 1 例, 新生児期末熟児 2 例で, 性別は男児 9 例女児 3 例である。疾患は骨髄炎 1, 尿路感染症 4, 百日咳 1, 皮膚感染症 2, 消化器感染症 (下痢) 3, 胆道感染症 1 であった。

Table 1. Effect of fosfomycin

case	age	sex	weight	diagnosis	agent	sensitivity	Fosfomycin		effect	side effect
							dose	duration		
1. F. Y.	6 y	F	18kg	Furunculosis	<i>St. aureus</i>	##GM	mg/kg/bay 100 (Cap.) 200	10 7	good	—
2. O. K.	4	M	13	UTI* ¹	<i>E. coli</i>	##GM·KM·NA CL·FT·FOM 3.1mcg	140 (D. S.) 90	5 7	excellent	—
3. N. S.	3	M	10	UTI	<i>Proteus</i>	##GM	120 (")	5	none	—
4. W. T.	2	M	12	BTI* ²	n. avail.		200 (") 150	5 14	excellent	—
5. Y. K.	1y10m	M	12	UTI	<i>Proteus</i>	##GM	100 (")	14	poor	—
6. A. K.	1y7m	F	9	Osteomyelitis	<i>St. aureus</i>	##MCI-PC-CER GM·FOM 6.25	200 (")	21	excellent	+GOT ↑ GPT ↑
7. Y. K.	1y5m	M	8	Diarrhea	<i>E. coli</i>	##CP·KM·GM· FT.	75 (")	4	excellent	—
8. E. Y.	1	M	9	RITTER-LYEII Synd.	<i>St. aureus</i>	##SM·TC·KM ·GM·CER·M CI-PC·EH·C LM·CB-PC FOM 12.5	180 (")	6	excellent	+ diarrhea
9. K. H.	1	M	10	Pertussis	—		200 (") 66	2 6	none	—
10. T. S.	1m	M	3	UTI	<i>Ps. aerug.</i>	##GM·CL·PB FOM 6.25	200 (")	17	excellent	— ※a
11. T. K.	9d	F	1660g	Diarrhea	<i>Klebsiella</i>	##CP·SM·TC· KM·GM·CE R·NA·CL·F T·AKM·CE X·DOTC	200 (")	5	poor	—
12. T. N.	11d	M	1200	Diarrhea	<i>E. coli</i>	##GM·KM·CE R	150 (")	8	none	— ※b

※ 1 : Urinary tract infection
ml over)

※ 2 : Biliary tract infection

※ a : *Ps. aeruginosa* was taken place by resistant *Klebsiella* (MIC 100 μg/

※ b : *E. coli* disappeared. *Klebsiella* alternated.

Table 2 Effect of oral

case	day exam'nd	RBC ($\times 10^6$) (/mm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm)	Urinalysis				BUN (mg/dl)	GOT (mu/ml)	GPT (mu/ml)
						Prot.	Sugar	Llroblng.	Sediment			
1	0	4.31	10.9		5900	—	—	N ⁺¹	N ⁺²	11.0	142	105
	18	4.84	11.6		3800	—	—	N	N	11.5	155	85
2	-4	4.06	10.1	31.9	13000	±	—	N	WBC1796, RBC ⁺	14.0	35	15
	12	4.00	10.1	31.1	7700	—	—	N	0 0	11.0	30	17
3	-2	3.54	9.6		24100	++	—	N	WBC ⁺⁺⁺ , Cast 29	12.5	17	8
	12	3.61	10.5		15900	+	—	N	+++ 7	8.0	33	20
4	-3	3.98	11.3	33.4	15700	—	—	—	Bil. + N	11.0	356	315
	19	4.13	11.3	32.8	13900	—	—	N	N	14.0*	63	30
5	0	4.37	11.9	36.6	7600	—	—	N	WBC 552	11.0	60	22
	14	4.23	11.6	35.4	7700	—	—	N	152	14.0	55	20
6	-4	4.14	11.2	33.1	22800	—	—	N	N	10.0	40	18
	25	5.54	15.6	45.6	18800	—	—	N	N	10.5	464	378
7	0	4.52	14.1		12000	—	—	N	N	11.0	42	
	7	4.48	14.6		10500	—	—	N	N	12.0	50	
8	-1	4.79	13.8	38.1	10400	++	—	N	N	11.0	36	17
	7	4.42	11.9	34.4	9900	—	—	N	N	17.0	43	20
9	0	4.80	12.5	36.7	28500	—	—	N	N	13.5	28	34
	15	4.62	12.0		22500	—	—	N	N	12.0	36	12
10	-2	3.96	13.4	36.4	14500	+	—	N	WBC 152, RBC 3	27.0	18	12
	19	3.17	10.5	29.3	7800	—	—	N	9 0	18.5		32
11	0	4.56	16.2	51.0	11300	+	—		N	2.8		
	5	4.06	15.5	48.0	11450	—	—		N	8.0	22	16
12	0	5.47	16		14000	—	—		N	24.0	44	
	9	3.63		40.0	12700	—	—		N	17.6	42	

+1 N : normal +2 N : no abnormal findings blank : data not available

効果の判定は本剤使用によって目的とする臨床像、検査所見が正常化し目的とする起炎菌が消失した場合を excellent とした。副作用については服用時の minor reaction はじめ臨床的ならびに末梢血、尿、血清生化学 (少なくとも BUN, transaminase, 可能な例では総蛋白、総コレステロール、血糖、LDH, クレアチニン、尿酸、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ電解質) を FOM 投与前後および適宜途中で測定した。

結 果 (Table 1, 2)

全体的にみると、著効を示したのは6例で、臨床的に著効を示しながら起炎菌が他の場所で完全には消失していないため有効ではあるが、著効とはしなかったもの1例(case 1)、臨床的に改善をみたが根治できなかったもの2例、全く無効であったもの2例、当初目的とした細

菌は消失したが他の細菌が代って検出されるようになり臨床的に無効であったもの (case no. 12) 1例であった。

疾患別にみると、骨髄炎に有効であり、尿路感染症では4例中2例に有効で、皮膚感染症は RITTER-LYELL 型ブ菌感染症 (または staphylococcal scald skin syndrome) と、顔面頭部の癰症のいずれにも有効、胆道感染症に有効、幼児の下痢には有効であったが、新生児2例では無効、百日咳では無効であった。

細菌学的にみると、多剤耐性ブ菌、大腸菌緑膿菌感染症に有効であったが、*Proteus*, *Klebsiella* に効果が乏しかった。

各症例の特徴

症例1の6歳女児は約2年間にわたって、しばしばブ菌の感染を繰り返し、各種抗生剤投与に一致して口内炎を

fosfomycin on laboratory data

Total protein (g/dl)	Total cholst (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	LDH (mu/ml)	Creatinine (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Total bil (mg/dl)	AIK-P-ase (mu/ml)	Na (meq/L)	K (meq/L)	Cl (meq/L)	Ca (mg/dl)	
6.9	120	95	510	0.5	4.9	0.4	475	178	3.9	103	9.2	
7.4	135	70	505	0.5	4.2	0.5	368	135	3.9	103	8.6	
7.4	160	85	230	0.5	7.3	0.2	130	144	4.2		10.0	
8.0	183										8.4	
8.4	195	70	260	0.5	4.9	0.3	153				10.9	
7.5	648	115	395	0.4	1.5	12.1	1400<				10.0	
7.5*	222	90*	195	0.3*	6.4*	1.9	507				9.9*	*25th day
7.2	195	85	240	0.5	4.0	0.3	195				10.4	
7.3	215	90	245	0.4	4.0	0.4	190				10.2	
7.4	245	75	245	0.3	4.3	0.4	190				10.4	
8.0*	198	75	245	0.3*	4.2	0.4*	218				10.5	*32nd day
6.9								142	4.6	103		
								144	4.5	102		
7.2	135	105	310	0.4	4.7	0.3	230	143	5.5	105	11.0	
6.7	150	100	275	0.4	5.0	0.4	290	141	5.1	102	10.5	
6.8			320					144	4.6	112	8.2	
7.3			234					142	4.4	110	9.8	
			234	0.4		14.2		143	4.9	109	8.0	
						7.4		141	4.7	106	9.6	
4.8				0.8		10.4		140	5.4	104		
5.0				1.0*		2.2		142	4.3	103		*23rd day : 0.5

生じるという既往歴があり、入院後黄色ブ菌が皮膚化膿巣、鼻腔から常に分離され GM にだけ卍の感受性を示す多剤耐性菌であった。FOM カプセル 100mg/kg 投与により、皮膚の多くの浅い感染巣（毛嚢炎、膿痂疹）はすみやかに治癒したが、多発している頭部の瘤には効果が不十分のようにみえたため、FOM 投与 10 日後 200 mg/kg 後に増量したところ、よく反応してすべての皮膚化膿巣は治癒した。口内炎は出現することなく、他の副作用も認められなかったが、鼻腔のブ菌は消滅しなかった。

症例 4, 2 歳 5 月の男児は嘔吐、倦怠、黄疸によって発病に気づかれ、急性肝炎として治療をうけていた。しかし 2 カ月後においても黄疸は持続し、便は灰白色を示すようになり、発熱が続いた。この間、副腎皮質ステロ

イドや抗生物質 (AB-PC, TC) が用いられているが病状が改善されていない。われわれのところ入院して、はじめ特発性総胆管拡張症を疑って検査を行なったが、そうではなく、上腹部にふれる大きな囊腫状に拡張した胆嚢と、胆管造影で認められる総胆管、肝内胆管の拡張を主とする完全閉塞型黄疸を示していた。十二指腸ゾンデによる胆汁の採液はできず、起炎菌は検出されなかった。外科的処置の必要性を予想しながら、細菌感染症の所見が多いことから、とりあえず FOM の投与を行なった。結果は劇的で、2 カ月間継続した種々の症状のうち、まず下熱傾向、続いて FOM 投与 5 日目に便が黄色に着色し、これを転機として上腹部囊腫は 2 週間で消失、炎症所見の消退、肝脾腫の縮小、肝機能の改善がみられた。FOM ははじめ 5 日間に 200mg/kg/日 が投与

Fig. 1 Biliary tract infection

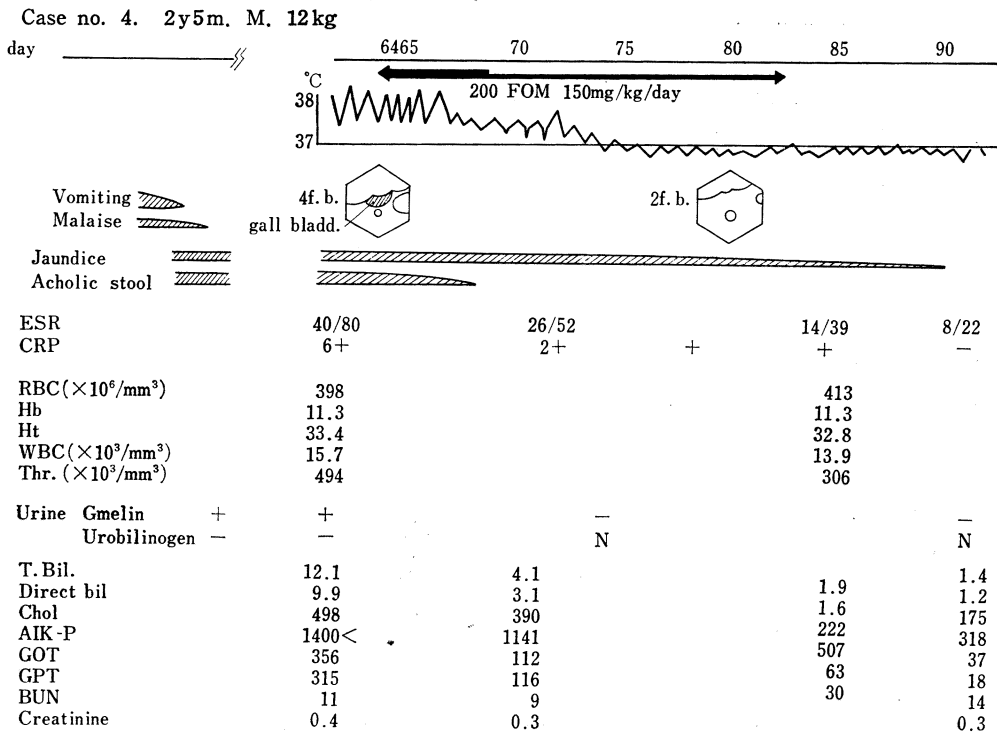
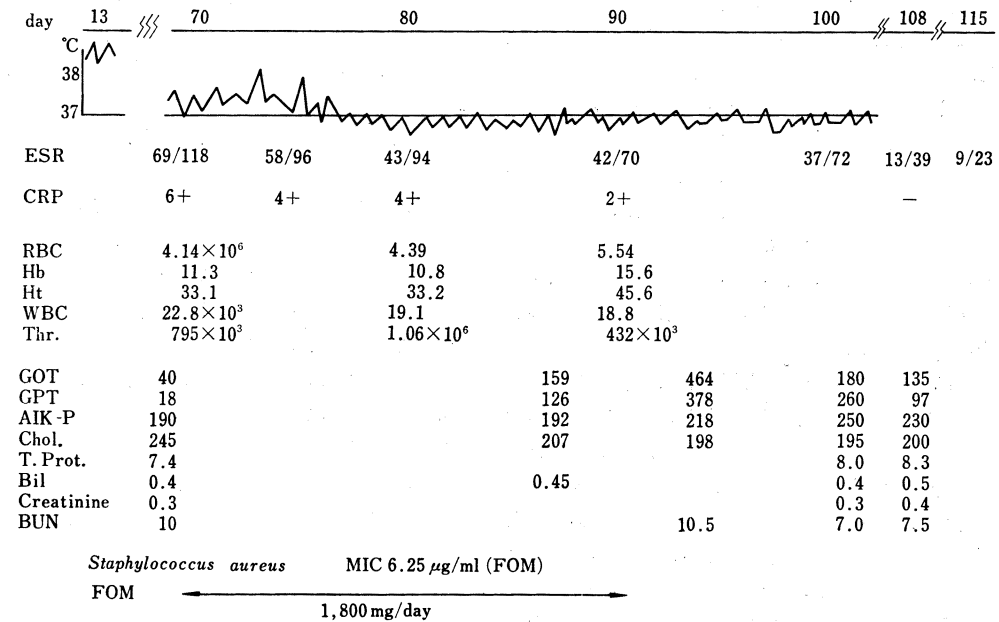


Fig. 2 Staphylococcal osteomyelitis (Humerus, radius and ulna of right arm)

Case no. 6. 1y7m. F. 9kg



され、つづいて肝障害患児であることを考慮して、150 mg/kg/日に減量し、合計 19 日間使用して中止した。結局、血清ビリルビンは約 1 カ月、その他の肝機能は約

2 カ月で正常化し、その後再発をみていない (Fig. 1)。
症例 6、1 歳 7 月の女兒は発熱のため CEX の投与をうけていたが、PCG 感受性黄色ブ菌の敗血症を起し (菌

Fig. 3 Urinary tract infection and hydronephrosis
Case no. 10. 1m. M. 3kg

day	1	5	10	15	40 days of age		30	35	40	45			
					20	25							
Urine Donné	+	-			+	-	-	-	-	-			
WBC (/mm ³) †		3			346	152	37	47	43	109	6	9	9
bact. count (/ml)					1×10 ⁵	4×10 ²		1.4×10 ⁴		1.8×10 ³			
bact			-		<i>Ps. aerug.</i> ※1	<i>Klebsiella</i> ※2		<i>Klebsiella</i>		<i>Klebsiella</i>			-
CRP					4+					+			
RBC (×10 ⁶ /mm ³)					3.96					3.17			
Hb					13.4					10.5			
Ht					36.4					29.3			
WBC (×10 ³ /mm ³)					14.5					7.8			
BUN					27	12.4	22.1						8.3
Body weight		2650	3002		2860					3460			4022
MIC (FOM)		※1 6.25 μg/ml			※2 >100 μg/ml								
Sensitivity		※1 - CER, NA, CP, ABPC,			※2 + CEX, CER, KM, GM,								
Antibiotics		CER	CEX	NA			FOM 600 mg/day			SI			
									CEX				

は血液、骨髓から多数検出された)、右膿胸、左骨盤骨、右腕(上腕骨橈骨、尺骨)の骨髓炎を併発した。約2カ月にわたって感受性のあるPCG, CET, CER, MCI, PCによって治療が続けられ、生命はとりとめ、膿胸、骨盤骨髄炎は治癒したが、右腕の肘関節部周辺の各骨髄炎は遷延し、発熱、血沈CRPの改善はMCI-PC6週間使用後も全く改善されなかった。第70病日からFOM 200mg/kg/日が投与され、1週間を経た後、明らかな下熱傾向とCRPの改善傾向がみられた。FOMは3週間使用し以後抗生物質の投与は以下の事情によりすべて中止した。炎症所見はすべて正常化し、少なくとも3カ月後も再燃の所見は認めていない。FOM使用時にすでに認められていた右肘関節部の回外制限、軽度の伸展制限はそのまま残った。

臨床的にFOMは他の最良と思われる既存の抗生物質で果し得ない効果を与えたが、FOM投与17日目の検査で、血清transaminaseの上昇が認められ、24日目(投与中止後3日目)GPT 378mu/ml, GOT 464mu/ml(九大中検12チャンネルSMA測定、正常値いずれも50mu/ml以下)の最高値を示していた。その後次第に下降し、正常化するのに1カ月を要した。GOT, GPTに変化をみた全期間、他の肝機能検査値は全く変化を示さず正常値を示し、肝臓の大きさ、辺縁・硬度にも全く変化を認めなかった。病初期に父親の血液を輸血したことがあり、繰返しAu抗原の検索も行なったが常に陰

性であった(Fig. 2)。

症例10, 1カ月の男児は、新生児期に発熱、膿尿に気づかれ、両側水腎症が見出された。尿路感染症にはCER, CEX, NAで治療され、よい効果が得られていたが、膿尿が再び出現し、CRPが4+となる再燃をみた。尿から1×10⁵/mlの緑膿菌が検出されたため、FOM 200mg/kg/日が投与された。きわめて急速に尿所見は改善され、緑膿菌は消失したが、尿中に*Klebsiella*が出現し、FOM投与中に菌数が増加してきた。また、わずかな尿中白血球が数を増してきた。FOM10日間使用後CEXを併用し、7日後にFOM, CEXともに中止しサルファ剤の維持にかえた。尿所見, CRPも改善し、尿中から菌を検出できなくなった。その後、体重の増加が良好となってきた。本例はセファロsporin系薬剤で治療中に緑膿菌による菌交代症が起り、FOMによって緑膿菌は消滅し、再び*Klebsiella*の菌交代症となり、FOMとCEXの併用で完治した。後に判ったFOMの両菌に対するMICは緑膿菌6.25μg/ml, *Klebsiella* >100μg/mlで、臨床所見とよく一致した(Fig. 3)。

FOMに万能を期待すれば本例での効果は問題があるが、本症のように基礎疾患をもち、繰返し感染症状を出す症例では、緑膿菌だけを目的に本剤を使用してその目的は達したので著効としたので、*Klebsiella*感染には無効である。

症例 11, 9 日の女児, 28 週 1800g で出生し, 生後 3 日目から便回数が増加, 1 日 6~9 回となり潜血を混じるようになった。便に *Klebsiella* はが多数検出されたが耐性菌ではない。CRP は ±~+ 程度であった。FOM 200mg/kg/日 を投与したあと便の 1 日回数は 9 回から 7, 2, 2, 1, 4 となり 5 日間で投与を中止した。中止翌日から再び 9, 7, 7 と回数が増加し便中の *Klebsiella* は依然検出できた。投与期間を延長すれば根治できたかどうかは不明である。副作用はない。

症例 12, 11 日男児, 27 週 1,300g で出生し, 生後 9, 10 日目に便回数が 11 回, 12 回となり便, 咽頭, 鼻腔から大腸菌を多数検出した。CRP は陰性であったが体重増加が悪く, FOM が投与された。150mg/kg/日 投与されたが便の回数は第 1 日目から 8, 9, 9, 8, 6, 10, 10, 10, と全く変わらず, 臨床的に無効と思われた。しかし FOM 投与後大腸菌は全く検出されず, 代って便中から *Klebsiella* が検出された。投与前後の体重は 1,215g から 1,340g となり, 1 日平均 18g の増加であった。副作用は認めていない。本例で果した FOM の役割は菌交代現象であったようにみえる。

考 案

FOM の臨床効果は目的とする病原菌の FOM に対する感受性とよく一致するという印象を第 1 にうける。効果の特徴は, 経口投与によって尿路感染を起した緑膿菌に有効であることで従来の抗生物質に期待できなかった点である。次に GM にだけの Ⅲ 感受性を示す多剤耐性の黄色ブドウ菌に本剤が有効であったことは, その独立した耐性機構を示すものとして興味ある問題である。いっぽう, ここに経験した範囲では *Klebsiella* に対する効果が悪く, 本剤による新たな菌交代症の発現が注意されなければならない問題となろう。これに対しては従来の経口抗生物質と本剤との相互補完の併用療法が, 試みられる方向であると思われる。

病型については, 感受性があるにもかかわらず MCI-PC で成功しなかった黄色ブドウ菌による骨髄炎の治療が, 本剤の経口投与で確実な効果を見たことで, 骨または骨髄の病巣への薬剤の移行性によるものと推定される。胆道感染症においても, 病原菌は不明であったが, 著効を示したことは興味深く, 本剤が炎症巣に血行を介して移行したのか, 胆汁中に移行して効果を現わしたものかは不明であるが今後試用されるべき対象の病型と思われる。

このように深在性感染症にも皮膚感染症にも有効であるが, 炎症の明らかでない鼻腔の菌には必ずしも効果は及ばない。このことは未熟児の 2 例の下痢の場合にも問題となる便性の変化をみた例は, 便に潜血があり CRP+ であるのに対し, 便に変化のみられなかった例は炎症を示す所見が明らかでない。後者では目的とした菌は消失しており FOM の移行がなかったとは言えないが, 単純に起炎菌の相違による症状の変化の差というより, 炎症の有無によって粘膜表面の菌の消長に差の出ることが, FOM 投与においても起りうるものと思われる。

副作用では重大なものは認めていないが GOT, GPT 上昇はどのように解釈すべきであろうか。肝障害とみるには transaminase の著明な上昇に比べあまりにも他の症状, 検査所見の変化を伴わず, その原因は不明である。重篤な肝障害のある小児には何の影響もみられていないけれど, 今後 FOM 使用に当たって充分注意して監視すべき問題である。

結 語

ホスホマイシンを経口的に試用し, 緑膿菌による尿路感染症, 黄色ブドウ菌による他剤難治性骨髄炎, 胆道感染症, 皮膚化膿症に秀れた効果が得られた。いっぽう本剤非感受性の細菌による交代現象は容易に認められるが, 従来の経口剤では期待できない効果を, それらと本剤の併用によって果しうる可能性を示唆する所見を得た。

副作用に重篤なものは認めなかったが, 単純な下痢 1 例と, GOT, GPT だけの上昇を 1 例に認めた。成因は今後検討すべきものである。

(細菌の分離同定は本学中検 竹森紘一氏により, FOM の MIC 測定は歯学部 小池聖淳教授による, 謝意を表する。)

文 献

- 1) STAPLAY, E. O. *et al.* : Phosphomycin, I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 284~290, 1969
- 2) FOLTZ, E. L. *et al.* : Pharmacodynamics of phosphomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~326, 1969
- 3) HOLLOWAY, W. J. & CLARK, J. : Preliminary clinical trials with phosphomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 327~331, 1969
- 4) Fosfomycin の評価: 第 22 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム資料, 1974

CLINICAL TRIALS OF FOSFOMYCIN IN CHILDREN

TADASU NUNOUE and NAGAHIDE GOYA

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyushu University

In 12 cases of children, including 2 cases of low birth weight infant, fosfomycin was given orally, and the efficacy was examined clinically. The dosage was 100mg/kg/day to 200mg/kg/day, divided 3 times daily respectively.

Excellent effects were obtained in a case of staphylococcal osteomyelitis, which had been delayed to heal over during 60 days since onset in spite of injections with sensitive MCI-PC for 6 weeks, a case of staphylococcal scald skin syndrome, a case of biliary tract infection, which findings showed the complete obstructive jaundice, a case of diarrhea with *E. coli* and 2 cases of urinary tract infection, one of which was due to *E. coli* and the other with sensitive *Pseudomonas* bacilli. Urinary findings of the last case were relapsed with an alternated of resistant *Klebsiella*. Furunculosis with *Staphylococcus aureus* resistant to many antibiotics responded well to fosfomycin. Although the cocci on skin were eradicated, they were isolated from nostrils after 17 days administration of the drug. Generally the clinical response seems to be consistent with the sensitivity of pathogenic bacteria to fosfomycin. In this trials, *Klebsiella* infections were the most inadequate objects to give the new antibiotic.

No serious side effect was recognized. Any unfavourable sign was not found in 2 low birth weight neonates, though no desirable effect expected was gotten. As a minor one mild diarrhea was accompanied in an infant. The remarkable elevation of serum transaminase was occurred in a case of osteomyelitis, without any other abnormal findings in liver function test. The mechanism has been obscure, whether it was happened due to the damage of liver with the drug, or due to other cause. That is a problem to be clarified.