

緑膿菌による尿路感染症および表皮ブドウ球菌とセラチアの混合感染による膿胸例にたいする Fosfomycin (FOM-Na) の治療効果

富永 薫・阪田保隆・西山 亨・中島哲也・石本耕治・本廣 孝
久留米大学医学部小児科学教室 (主任：山下文雄教授)

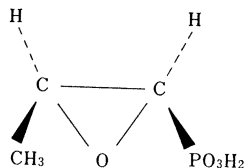
(昭和 51 年 11 月 11 日受付)

はじめに

次々と新しい化学療剤が出現する中で、*Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌から産生される 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid, すなわち Fosfomycin (FOM と略) はアメリカの Merck 社とスペインの CEPA 社で共同開発された抗生物質で、簡単な化学構造で、各種細菌の細胞壁の合成を阻害し、広範囲スペクトラムをもつ薬剤である^{1,2)}。本剤は経口用にカルシウム塩 (FOM-Ca と略)、静注用にはナトリウム塩 (FOM-Na と略) がある。FOM-Ca については 1974 年 6 月の第 22 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで、本剤の有効性について論じられた³⁾。また FOM-Na は 1974 年 12 月の日本化学療法学会西日本支部総会で、ラウンドテーブルディスカッションがおこなわれ下記のように評価された⁴⁾ (Fig. 1)。

1. 簡単な化学構造、低分子量
2. 特異な C-P 結合
3. 広領域抗生物質
4. 殺菌性物質
5. 作用機序 (Peptidoglycan の合成第 1 過程の阻害)
6. Active transport system による取込み
7. 耐性機構
8. 交差耐性がない
9. *in vitro* より *in vivo* がより有効
10. 安定性が高い
11. 毒性が低い
12. 分解産物は単純な glycol である
13. 抗原性がない
14. 特殊な薬理作用がほとんどみられない

Fig. 1 Structure of fosfomycin



15. 内服剤 (Ca 塩) との使いわけが可能

小児の尿路感染症の起炎菌としては *Escherichia coli* が、成人と同様に最も多く、*Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa* と略) による比率は少ないが、本菌による尿路感染症は基礎疾患を有したり、尿路奇型をともなっている例が多いことから治療が困難であり、外来通院で経口剤を投与して治療が望めない場合に私たちは入院させ、注射用製剤による治療をおこなってきた。注射用製剤としては静注用と筋注用があり、静注用製剤には Carbenicillin (CBPC と略)、Sulbencillin (SBPC と略) の 2 剤があるが、緑膿菌にたいする抗菌力は強いとはいいがたく、筋注用製剤である Gentamicin, Dibekacin (DKB と略), Colistin (CL と略) などは抗菌力の面ではよいが、腎障害や聴力障害などの副作用を有し使用にあたっては注意が必要である。いっぽう、1976 年の小児科学会総会や、新聞、ラジオ、テレビなどによって伝えられているように、今日筋注による大腿四頭筋短縮症が問題になり、筋肉注射の使用はできるだけさなければならぬ。

そこで、*Ps. aeruginosa* にたいして抗菌力をもち、抗原性が少なく、大量静注可能な FOM-Na が小児の *Ps. aeruginosa* による尿路感染症にたいしての有効性の有無を知る意味で、わずか 4 例ではあるが投与し、また *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis* と略) と *Serratia marcescens* (*S. marcescens* と略) による膿胸の 1 例にも本剤を使用し、その臨床効果、分離株の FOM にたいする感受性および副作用の検討をおこなったので、その成績を報告する。

I. 対象

対象児は 1975 年 12 月から 1976 年 4 月までに入院した 1 才、3 才、6 才の男児 3 名、2 才女児 1 名の尿路感染症 4 例と 13 才女児の膿胸 1 例に本剤を投与した。

II. 投与方法

全症例に本剤 1g を 5% ブドウ糖 20 ml, すなわち 5% 溶解液を 2~3 ml/分かけて one shot 静注し、尿路感染症児には 100~330 mg/kg/日, 分 4, 1 日量 1.6~5.1g, 平均 3g, 9~16 日, 平均 13 日間, 膿胸例に

は 300 mg/kg/日, 分 4, 1 日量 4.8 g, 22 日間の投与をおこなった。

III. 菌 検 索

尿の採取は 1 才の男児および 2 才の女児では外陰部消毒後に滅菌採尿パックにより全尿, 3 才および 6 才の男児は, 外陰部消毒後の中間尿を採取し, ハートインフュージョン寒天培地を使用して混積定量培養を実施し, 菌数の測定後に菌種の同定をおこなった。膿胸例には胸腔穿刺液を採取ごとにカルチャーボトル 1 および 2 号, 血液寒天培地, スタヒロコッカス 110 培地, DHL 寒天培地に培養, 菌種の同定をおこなった。

IV. 薬剤の効果判定基準

尿路感染症にたいする薬剤の効果判定は, 本剤投与時 4 例ともに臨床症状がなかったことから, 臨床症状からの効果は不明で, 細菌からみた効果を下記のような基準で判定した。

効果判定基準

著効(+) : 投与中に *Ps. aeruginosa* が消失し, 投与中止まで陰性化の状態であったもの。

有効(+) : 有意の細菌数減少, すなわち 10^8 /ml 以下に減じたもの。

無効(-) : 前記のいずれにも該当しないもの。

V. 臨 床 成 績

症例 1 T. S. 1 才 7 ヶ月, 男児

主 訴 発熱。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1975年6月24日から37.7から38.2°Cの発熱だけが持続し, 27日当科を受診。*Proteus* による尿路感染症の診断で, Piromidic-acid(PA と略)の経口投与を受け, 28日に解熱, 同薬剤による治療を続けていたが, 10月31日から *Ps. aeruginosa* が出現し, 外来で PA, SBPC の坐薬の投与で経過をみていたが菌の消失がみられず, 1976年1月27日入院。

入院時所見 体格, 栄養中等度, 咽頭, 胸部, 腹部に異常所見はないが, 包茎があり, 表在リンパ節不触, 病的反射なし。

入院時検査所見 貧血はなく, 白血球数および赤沈は正常で, CRP は陰性, 血液生化学検査でも異常は認められず, 尿蛋白は陰性, 沈渣では異常はなかったが, 細菌数は *Ps. aeruginosa* が 1.9×10^8 /ml, 腎盂撮影は異常なく, Vesico-ureteral reflux(VUR と略)は認められなかった (Table 1)。

入院後経過 入院3日後から FOM-Na 1日量 330 mg/kg, 分 4, one shot 静注を開始したところ10日後には菌陰性化し, 11, 13日も菌数0で本剤は著効し, PA の維持療法に変更した。

Table 1 Laboratory examination of Case 1

RBC	423 × 10 ⁴	ALP	20.2 unit
Hb	10.5 g/dl	GOT	39 unit
Ht	34.2%	GPT	24 unit
WBC	7,500	LDH	372 unit
Stab.	1%	BUN	13.0 mg/dl
Seg.	28%	Creatinine	1.4 mg/dl
Eosino.	1%	Na	148 mEq/l
Lympho.	69%	K	4.5 mEq/l
Mono.	1%	Cl	110 mEq/l
ESR	10 mm/h	Urine	
CRP	—	Protein	—
T. protein	6.4 g/dl	RBC	0~1/F
Albumin	61.0%	WBC	0~2/F
α ₁ -gl.	4.0%	Epithel	0/F
α ₂ -gl.	12.5%	Cast	0/F
β-gl.	12.9%	Bacterial count	
γ-gl.	9.4%	<i>P. aeruginosa</i>	1.9×10^8 /ml
IgA	53 mg/dl	IVP	abnormal findings
IgM	104 mg/dl		—
IgG	700 mg/dl	VUR	—

Fig. 2 Case 1. T. S. Male 1 y. 7 m. 75-1697

Day (Feb.)	5	10	15	20
FOM(330mg/kg/day)	—————			
PA(50mg/kg/day)	—————			
Bacterial count (/ml)	1.9 × 10 ⁸	2.1 × 10 ⁸	(-)(-)	(-)
Na (mEq/l)	148	144	141	
BUN (mg/dl)	13.0	10.5	14.5	
ALP (Units)	20.2	19.6	20.5	
GOT (Units)	39	20	20	
GPT (Units)	24	15	15	

Effectiveness : (+)

Table 2 Laboratory examination of Case 2

RBC	427×10 ⁴	ASO	500 Todd unit
Hb	12.4 g/dl	Urine	
Ht	40%	Protein	±
WBC	8,150	RBC	1~2/F
Stab.	5%	WBC	6~8/F
Seg.	49%	Epithel	0~1/F
Eosino.	3%	Cast	0/F
Baso.	1%	Bacterial count	
Lympho.	38%	<i>P. aeruginosa</i>	1.7×10 ³ /ml
Mono.	4%	IVP abnormal findings	—
ESR	3 mm/h	VUR	—
CRP	—		

本剤は Na を高濃度に含有していることから投与前、中、後に血清の Na を測定したが、異常値は示さず、腎、肝への影響をみるために BUN (Diacetyl monoxim 法)、GOT、GPT (REITMAN-FRANKEL 法) を検査したが正常であった (Fig. 2)。

症例 2 T. Y. 6才2ヵ月, 男児

主訴 発熱。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 1974年肺炎に罹患以外は著患なし。

現病歴 1975年3月13, 14日 37.3°C の微熱があり、他に病状はないが心配のため同日当科を受診、*E. coli* による尿路感染症の診断で PA および SBPC 坐薬の投与をうけていたが、10月20日から *Ps. aeruginosa* が出現し、12月1日入院した。

入院時所見 体格、栄養中等度、咽頭、胸部、腹部に異常所見はなく、両頸部に小豆~大豆大のリンパ節 2, 8個、鼠蹊部に同大のリンパ節 4個触知、病的反射なし。

入院時検査所見 貧血や白血球数の増多はなく、赤沈は正常で CRP は陰性、血液生化学検査では ASO が 500単位と上昇している以外は異常値を呈した項はなく、検尿では蛋白(±)、沈渣で白血球が 6~8 個みられ、細菌数は *Ps. aeruginosa* が 1.7×10³/ml、腎盂撮影では

Table 3 Laboratory examination of Case 3

RBC	490×10 ⁴	IgM	140 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	IgG	700 mg/dl
Ht	35%	ALP	19.0 unit
WBC	8,100	GOT	18 unit
Stab.	2%	GPT	11 unit
Seg.	48%	LDH	328 unit
Eosino.	2%	Urine	
Lympho.	45%	Protein	±
Mono.	3%	RBC	1/F
CRP	—	WBC	3~4/F
T. protein	6.8 g/dl	Epithel	0/F
Albumin	60.5%	Cast	0/F
α_1 -gl.	3.6%	Bacterial count	
α_2 -gl.	7.1%	<i>P. aeruginosa</i>	2.9×10 ⁴ /ml
β -gl.	8.3%	IVP abnormal findings	—
γ -gl.	20.4%	VUR	—
IgA	110 mg/dl		

異常はなく、VUR は認められなかった (Table 2)。

入院後経過 入院翌日から、FOM-Na を1日量 200 mg/kg、分4 one shot 静注を開始し翌日には *Ps. aeruginosa* が 1.2×10⁴/ml と増多したが、3日後には陰性化した。しかし本剤の投薬中止日には再度 9.0×10³/ml の同菌が検出され、無効であった。副作用としては自覚的訴えはなく、血清 Na、BUN、GOT および GPT への影響は認められなかった (Fig. 3)。

症例 3 Y. M. 3才1ヵ月, 男児

主訴 発熱。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1974年3月 38~39°C の発熱が7日間持続し、尿路感染症の診断で治療をうけていたが、1975年5月再発、7月には *Ps. aeruginosa* が検出され、PA、Amoxicillin および SBPC 坐薬の投与で経過をみていたが細菌はみられず、1976年3月3日入院した。

入院時所見 体格大、栄養普通、咽頭、胸部、腹部には異常所見はなく、包茎が認められ、表在リンパ節は不触、病的反射なし。

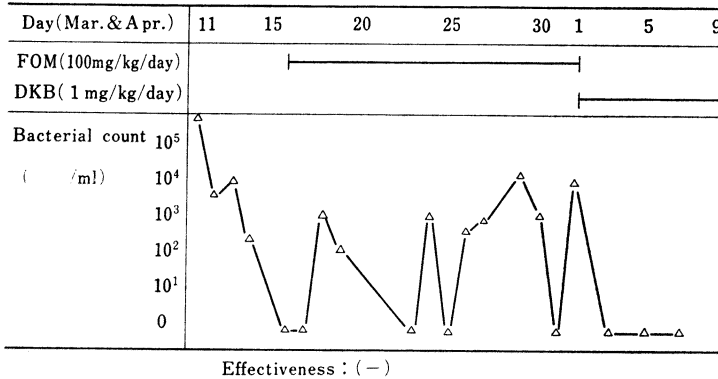
入院時検査所見 一般検血では異常はなく、CRP は陰性、種々の血液生化学検査は正常で、検尿では蛋白(±)、沈渣では白血球 3~4 個、細菌数は *Ps. aeruginosa* が 2.9×10⁴/ml、腎盂撮影では異常はなく、VUR は認められなかった (Table 3)。

Fig. 3 Case 2. T. Y. Male 6 y. 2m. 75-676

Day (Nov. & Dec.)	30	1	5	10	14			
FOM (200mg/kg/day)		—————						
PA (50mg/kg/day)		—————						
Bacterial count (/ml)	1.7	1.8	1.2	(-)	9.0	3.0	3.5	3.9
	×10 ³	×10 ³	×10 ⁴		×10 ³	×10 ²	×10 ⁴	×10 ²
Na (mEq/l)		138		141				
BUN (mg/dl)		10		11				
GOT (Units)	24	36						
GPT (Units)	15	22						

Effectiveness: (-)

Fig. 4 Case 3. Y. M. Male 3 y. 1 m. 75-2061



入院後経過 3月5日から9日までの尿中 *P. aeruginosa* は $2.0 \times 10^2 \sim 8.0 \times 10^3$ /ml で、11日には 10^5 /ml 以上に増加、化学療法剤は使用せずその後減少の傾向を示し、16、17日は陰性であったが、16日から FOM-Na を1日量 100 mg/kg、分4、one shot 静注で投与開始、16日間、25.6g の投与をおこなったが、Fig. 4 のように同菌の菌数は0から 3.8×10^4 /ml の変動を示し、効果はなく、DKB を1日量 1 mg/kg の筋注をおこなったところ2日後に陰性化し、Na, BUN, GOT, GPT は測定していないが、自覚的な副作用は訴えなかった (Fig. 4)。

症例 4 C. K. 2才5カ月、女児

主訴 膿尿。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 1才頃から1カ月に 39°C の発熱が1~3日間出現し、その都度かぜの診断。

現病歴 1971年2月発熱をきたし、検尿で膿尿を指摘され、Ampicillin (ABPC と略) の投与を受けていたが、尿所見は改善されず、3月31日当科受診、無治療のまま経過を観察し、4月16日腎盂撮影をおこなったところ、右腎の造影遅延があり、21日入院した。

入院時所見 体格、栄養普通、咽頭、胸部には異常所見なく、腹部、肝、脾および腫瘍は不触、表在リンパ節の腫大はなく、腱反射は正常。

入院時検査所見 貧血はなく、白血球数は11,600と軽度増多がみられたが、核左方移動はなく、赤沈は正常、種々の血液生化学検査は正常で、検尿では蛋白(±)、沈渣は白血球無数、細菌数は *Ps. aeruginosa* が 8.8×10^8 /ml であった (Table 4)。

入院後経過 5月7日から FOM-Na を1日量 100 mg/kg、分4で、

one shot 静注を開始したところ、翌日には菌陰性化、

Table 4 Laboratory examination of Case 4

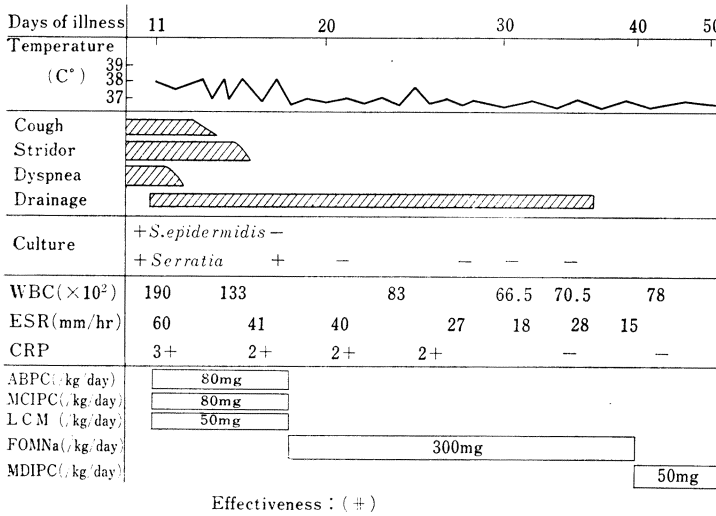
RBC	528×10^4	IgG	930 mg/dl
Hb	14.0%	BUN	17.3 mg/dl
WBC	11,600	Creatinine	1.0 mg/dl
Stab.	0.5%	Na	140 mEq/l
Seg.	17.5%	K	4.8 mEq/l
Eosino.	1.0%	Cl	109 mEq/l
Baso.	0.5%	Urine	
Lympho.	73.5%	Protein	±
Mono.	7.0%	RBC	0/F
ESR	4 mm/h	WBC	numerous/F
T. protein	6.6 g/dl	Epithel	0/F
Albumin	58.4%	Cast	0/F
α_1 -gl.	5.2%	Bacterial count	
α_2 -gl.	11.7%	<i>P. aeruginosa</i>	8.8×10^8 /ml
β -gl.	12.0%	IVP	abnormal findings
γ -gl.	12.7%		—
IgA	98 mg/dl	VUR	—
IgM	162 mg/dl		

Fig. 5 Case 4. C. K. Female 2 y. 5 m. 76-682

Day (May)	10	15	20	25
FOM (100mg/kg/day)	[Treatment bar]			
PA (50m/kg/day)	[Treatment bar]			
Bacterial count (/ml)	$10^5 < 10^6 < (-)(-)(-)$	$(-)(-)(-)$	$(-)$	$(-)$
Na (mEq/l)	140	145		
BUN (mg/dl)	17.2			
ALP (Units)		18.2	15.3	
GOT (Units)		250	37	
GPT (Units)		150	15	

Effectiveness : (+)

Fig. 6 Case 5. H. K. Female 13 y. 1 m. 75-3282



Effectiveness : (#)

沈渣は残念ながらみられていないが著効を示し、11日間、17.6gの投与で中止し、PAの維持に変更した。なお入院時の精査で右腎水腫があったが、本剤投与期間中は不変であり、副作用は認められなかった (Fig. 5)。

症例 5 H. K. 13才1ヵ月、女児

家族歴 特記すべきことなし。

前病歴 脳性小児麻痺。

現病歴 1975年11月11日発熱 39°C、その後も発熱は持続し、14日咳嗽および喘鳴が出現、Cephalexin 1日量 1,000 mg の経口投与で16日解熱。17日再度発熱 39~40°C、Cefazolin 1日量 1,600 mg の one shot 静注を開始、19日の胸写で膿胸の診断、同じ薬剤を使用した。発熱、咳嗽および喘鳴は不変のため21日入院した。

入院時所見 体格、栄養普通、顔面やや蒼白、呼吸困

難軽度、咽頭発赤、背柱左側彎、胸部は右、前後全域に濁音と呼吸音減弱、腹部肝、脾不触、四肢は痙性麻痺を呈し、腱反射亢進。

入院時検査所見 感染による低色素性の貧血があり、白血球数は19,000と増多し、核左方移動が著明で、赤沈は1時間 60 mm と亢進、CRP は 3+、血液生化学的検査では総蛋白はやや低値で、アルブミンは 31.6% と著しく減少、α₂-globulin および γ-globulin は各々 18.3, 31.5% と増加していた (Table 5)。

入院後経過 入院後ただちに酸素テントに収容し、ABPC, Cloxacillin

(MCI-PC と略) を各々 1日量 80 mg/kg, 分 4, ont shot 静注、Lincomycin (LCM と略) 50 mg/kg, 分 4, 点滴静注の 3 剤併用で治療を開始するとともに drainage をおこない、7 日後に一般症状は改善し、起炎菌である *S. epidermidis* は消菌したが、*S. marcescens* は陰性化しないことから、FOM-Na 単独で 1日量 300 mg/kg, 分 4, one shot 静注に変更したところ、末梢血白血球数は 6 日後に 8,300 と正常化、赤沈は 13 日後に 1時間 18 mm と正常化、17 日後に 28 mm はと再度亢進したが、本剤投与中止翌日には 15 mm と正常化、CRP は 18 日以後は陰性化し、胸部レントゲン所見では Fig. 7 は使用前で右全肺野に濃厚陰影があり本剤中止時の Fig. 8 では正常化し 25 日間、計 120 g の投与で著効を示した。その後、*S. epidermidis* が本剤投与前に ABPC と MCI-PC で消菌していたことから、本菌による再発を防ぐ意味で Dicloxacillin を 1日量 50 mg/kg, 分 4 の経口投与に変更した。副作用としては脳性小児麻痺児ではあるが自覚的訴えはなく、本剤使用前の ALP, GOT, GPT, LDH は各々 8.5, 16, 15, 155 単位、Na は 129 mEq/l、投与中止時は各々 14.9, 29, 16, 185 単位、141 mEq/l を呈し異常値を示さなかった (Fig. 6, 7, 8)。

VI. 副作用

5 例ともに前述したように自覚的に異常を訴えた患児はなく、本剤は Na を高濃度に含有していることから、4 例に血清中の Na を投与前、後に測定したが異常値は呈せず、肝、腎への影響とを考慮し ALP 3 例、GOT, GPT, BUN を各 4 例に検査したが正常域であった (Fig. 2, 3, 4, 5, 6)。

VII. 薬剤感受性試験

FOM の Minimum inhibitory concentration (MIC

Table 5 Laboratory examination of Case 5

RBC	415 × 10 ⁴	IgA	394 mg/dl
Hb	8.7 g/dl	IgM	165 mg/dl
WBC	19,000	IgG	1,920 mg/dl
Stab.	47%	GOT	17 unit
Seg.	44%	GPT	13 unit
Lympho.	9%	LDH	240 unit
ESR	60 mm/h	BUN	4.0 mg/dl
CRP	3+	Creatinine	1.6 mg/dl
T. protein	6.1 g/dl	Na	129 mEq/l
Albumin	31.6%	K	3.9 mEq/l
α ₁ -gl.	9.1%	Cl	94 mEq/l
α ₂ -gl.	18.3%	Ca	8.2 mg/dl
β-gl.	9.6%		
γ-gl.	31.5%		

Fig. 7 Chest X ray (before treatment)



と略) 測定小委員会の寒天平板希釈測定法, すなわち試験菌を普通ブイヨン (栄研) に 37°C, 24 時間培養後の菌液を, 滅菌生理食塩水で 1,000 倍希釈し, その 1 白金耳量を FOM-Na を各濃度含有する Nutrient agar (Difco) 上に 2 cm の長さに塗抹し, 37°C, 20 時間培養後に MIC を測定し, 対照菌株として *E. coli* NIHJ JC-2 を使用した。

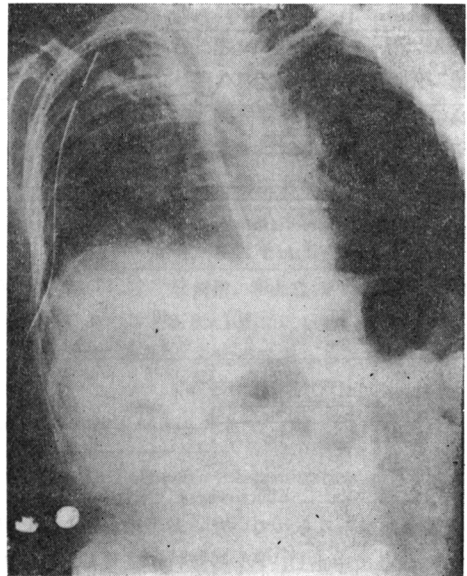
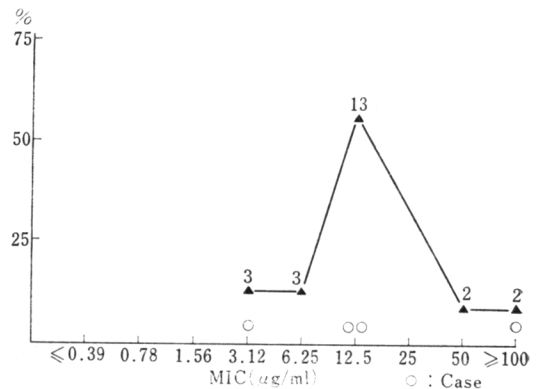
被検菌は 1976 年 1 月から 5 月の 5 カ月間に尿中細菌数の測定を依頼された尿から分離された *Ps. aeruginosa* 23 株についての MIC 分布では 3.12 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に各々 3 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 域に 13 株, 50 および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に各々 2 株と, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 57% を占めた。Fig. 9 の○印は FOM-Na 投与 4 例の MIC で, 症例 1 の分離株の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 症例 4 は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ で, 症例 2, 3 の無効例は各々 125, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を呈し, 膿胸例の *S. epidermidis* と *S. marcescens* にはいずれも MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9)。

考 按

尿路感染症は難治性の場合, 種々の化学療法剤に抵抗性の *Proteus* や *Ps. aeruginosa*, 時に *Serratia* などに菌交代がみられ, その治療に苦慮している現状である。

Ps. aeruginosa が起炎菌の場合の経口薬剤には CL, Carindacillin があるが, 前者は腎障害, 後者は最近発売されたが, 小児にたいする安全性の検討はまだであることから, これら 2 剤の使用は慎重でなければならない。そこで注射剤の使用になるが, いずれの薬剤も副作用は皆無ではなく, 筋注製剤は大腿四頭筋短縮症のこともあって, できるだけその使用はさけるがよく, 静注製

Fig. 8 Chest X ray (after treatment)

Fig. 9 Distribution of sensitivity of clinical isolates (*Ps. aeruginosa* 23 strains)

剤である CBPC や SBPC の使用になるが, *Ps. aeruginosa* にたいする MIC は決してよいとはいえない。

FOM は本菌にたいして抗菌力はよいことから 1975 年 12 月から 1976 年 4 月までの 1~6 才の包莖を有する 2 例のほかに 1 例の単純性尿路感染症, 右腎水腫を有する複雑性尿路感染症 1 例, 計 4 例と *S. epidermidis* と *S. marcescens* の混合感染による 13 才膿胸例に FOM-Na を one shot 静注し, その臨床効果および副作用について検討し, 分離株にたいする薬剤感受性を実施した。

尿路感染症 4 例中包莖を有する以外尿路異常を認めなかった例に 1 日量 330 mg/kg を投与したところ, 10 日後の尿培養では菌は陰性化し, その後も菌は検出されず, 13 日間の投与で PA へ変更, 著効し, 尿路異常のない例に 1 日量 200 mg/kg を投与し一時菌陰性化がみられたが, 投与中止時に再度 *Ps. aeruginosa* が検出され

無効、包莖のある例に1日量 100 mg/kg, 16日間の投与をおこなったが、菌数は0から 3.8×10^4 /ml の変動を示し消菌はみられず無効、右腎水腫を有する複雑性尿路感染症にたいして1日量 100 mg/kg の投与では治療開始翌日に菌は陰性化し著効を示した。

基礎疾患に脳性小児麻痺があり、*S. epidermidis* と *S. marcescens* の混合感染による膿胸例では、ABPC, MCI-PC, LCM の3剤併用で一般症状は改善したが、*S. marcescens* の陰性化はみられず、本剤を単独で1日量 300 mg/kg を投与開始したところ、*S. marcescens* は陰性化し、胸部レントゲン所見は正常化し、著効であった。

副作用としては自覚的な訴えはなく、本剤はNaを高濃度に含有していることから、血清Na, 肝, 腎への影響としてALP, GOT, GPT およびBUNを投与前、後に測定したが異常値を示さなかった。

薬剤感受性では本剤投与児から分離された*Ps. aeruginosa* のMICは3.12 μ g/ml 1株, 12.5 μ g/ml 2株, 100 μ g/ml 以上1株で、1976年1月から5カ月間に尿中細菌数を依頼された尿から分離された*Ps. aeruginosa* 23株のMICは3.12~100 μ g/ml 以上を示し、57%が12.5 μ g/ml 域で、膿胸から分離された*S. epidermidis* と *S. marcescens* にたいしてはいずれもMIC 3.12 μ g/ml を呈した。

おわりに

Ps. aeruginosa による尿路感染症4例と *S. epidermidis* と *S. marcescens* の混合感染による膿胸の1例にFOM-Naをone shot 静注で投与し、その臨床効果および副作用を検討し、分離株の薬剤感受性を実施した。

尿路感染症では本剤投与時自覚症状はなかったことから菌数面から効果を見たところ、包莖を有したが、他に尿路異常の認められなかった単純性尿路感染症1例と右腎水腫をともなった複雑性尿路感染症1例には著効、包莖を有する1例とはかの単純性尿路感染症1例には無効で、膿胸例は臨床的、細菌学的にも著効であった。

副作用としてはなんら自覚的な訴えはなく、血清NaやALP, GOT, GPT およびBUNへの影響はなかった。

Ps. aeruginosa の感受性分布はMIC 12.5 μ g/ml 域に57%と集中がみられ、*S. epidermidis* と *S. marcescens* には3.12 μ g/ml を呈した。

以上から、*Ps. aeruginosa* による尿路感染症、*Serratia* を起炎菌とする呼吸器疾患への有用性が期待されることから、今後症例を増し検討を続けたい。

文 献

- 1) CLARK, H.; N. K. BROWN, J. F. WALLACE & M. TURCK: Evaluation of phosphonomycin, a new cell wall-active antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. -1969: 338~342, 1970
- 2) HENDLIN, D.; E. O. STAPLEY, M. JACKSON, H. WALLICK, A. K. MILLER, F. J. WOLF, T. W. MILLER, L. CHAIET, E. L. FOLTZ, H. B. WOODRUFF, F. M. KAHAN, J. M. MATA, S. HERNANDEZ & S. MOCHALES: Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. Science 166: 122~123, 1969
- 3) 第22回日本化学療法学会総会, シンポジウム「Fosfomycinの評価」。Chemotherapy 22: 1546~1554, 1974
- 4) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 23: 3226~3231, 1975

THERAPEUTIC EFFECT OF FOSFOMYCIN (FOM-Na) IN URINARY TRACT INFECTION DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND EMPYEMA DUE TO MIXED INFECTION OF *S. EPIDERMIDIS* AND *SERRATIA*

KAORU TOMINAGA, YASUTAKA SAKATA, TOHRU NISHIYAMA,
TETSUYA NAKAJIMA, KOHJI ISHIMOTO and TAKASHI MOTOHIRO
Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine
(Director: Prof. FUMIO YAMASHITA)

A study was undertaken in 4 cases of urinary tract infection due to *Ps. aeruginosa* and 1 case of empyema due to mixed infection of *S. epidermidis* and *Serratia marcescens* to observe therapeutic effects and side effects of fosfomycin (FOM-Na) given by one shot i. v. injection. In addition, organisms isolated from patients were determined for their susceptibility to FOM-Na.

- 1) In cases of urinary tract infection, since subjective symptoms were not observed before the

trial began, response to FOM-Na was assessed only bacteriologically on the basis of the number of organisms and classified as excellent in 2 and ineffective in 2 cases. In one case of empyema the response to treatment was evaluated as excellent both clinically and bacteriologically.

2) In regard to side effects, no one complained of any symptoms related to the treatment, and laboratory findings including serum Na, ALP, GOT, GPT and BUN remained unaffected during the study.

3) Determinations of susceptibility of isolated *Ps. aeruginosa* to FOM-Na revealed that 57% of MICs distributed in the range of 12.5 $\mu\text{g/ml}$. On the other hand, MICs for *S. epidermidis* and *Serratia marcescens* were found to be 3.12 $\mu\text{g/ml}$.

The number of cases included in the study was small, but our findings suggest that FOM-Na is an antibiotic expected to be valuable in the treatment of urinary tract infections due to *Ps. aeruginosa* and respiratory tract infections due to *Serratia*.