

## 【総説】

## Fosfomycin の抗菌作用以外の薬理作用に関する基礎的・臨床的検討

渡部 宏 臣

明治製菓株式会社薬品総合研究所\*

(平成 10 年 12 月 14 日受付・平成 11 年 1 月 22 日受理)

Fosfomycin (FOM) はグラム陽性および陰生菌に幅広く有効な抗菌薬で他に類薬はない。1980 年に本邦で実用化されて以来その有用性と安全性は高く評価され、臨床で使用されてきた。長年にわり感染症治療薬として臨床で使用する過程で、難治性口内炎、アトピー性皮膚炎、重症喘息など難治性疾患の症状改善や治療効果、他剤によって惹起される腎毒性の軽減作用などの臨床例が蓄積されてきた。これらの成績は FOM 本来の薬理作用である抗菌作用では十分説明できず、FOM が免疫系など生体へ直接作用している可能性が考えられていた。最近の基礎研究により、FOM がヒトのリンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球などの免疫担当細胞の機能を修飾することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用など抗菌以外の薬理作用を有することが明らかになってきた。そして FOM のこれらの基礎研究の知見を前提に新たな視点で臨床応用が試みられている。HAM (HTLV-I-associated myelopathy)、肺線維症などの肺疾患、慢性副鼻腔炎などの疾患で FOM の有用性が検討され、症状の改善などの治療効果が認められている。しかし、FOM の抗菌作用以外の薬理作用に関する作用機序はまだ解明されておらず、今後の課題となっている。FOM の新たな臨床分野の可能性を探るためにもその作用機序を明らかにする必要がある。

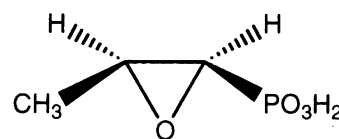
**Key words:** fosfomycin, 抗菌作用, 抗炎症作用

分子量 138 の fosfomycin (FOM) はその構造の中に安定なエポキシ環と C-P 結合を持ち、FOM 系としては唯一実用化された広範囲抗菌薬で、他に類薬はない (Fig. 1)。FOM は 1980 年に日本で発売になり、以来その有用性と安全性が高く評価され、長期にわたって臨床で使用されている薬剤の 1 つとなっている<sup>1,2)</sup>。一方、長年の臨床での使用経験から FOM が他剤によって惹起される毒性を軽減すること、難治性疾患の症状改善などの治療効果を有するなど本来の抗菌作用では説明することのできない作用を示唆する臨床成績が蓄積されてきた。そのような臨床経験がきっかけとなって基礎研究が進み、FOM が他剤の毒性軽減作用以外に抗炎症作用、免疫抑制作用、抗アレルギー作用をはじめとする免疫担当細胞の機能修飾作用など多彩な作用を持つことが明らかにされている。またそれらの基礎研究の成績を前提に新たな臨床分野の可能性も模索されている。本総説では FOM の本来の薬理作用である抗菌作用の特徴について簡単に触れ、次に最近研究が進展している FOM の抗菌作用以外の新しい薬理活性を中心に基礎研究と臨床の成績を示し、FOM の新たな可能性について紹介する。

## I. 抗菌薬としての FOM

FOM の抗菌薬としての特徴としては、1) 能動的に菌体内に取り込まれ、細胞壁合成の初期過程を阻害することによりグラム陽性および陰性菌に殺菌的に作用する

こと<sup>3)</sup>、2) 嫌気条件下で抗菌力が増強されること<sup>4)</sup>、3) 既存の抗菌薬とは構造および作用機序が異なるため、他の抗菌薬とは交差耐性がないこと<sup>5,6)</sup>、4) 白血球内に能動輸送で取り込まれ、細胞内殺菌作用を持つこと<sup>7-10)</sup>などがあげられる (Table 1)。また FOM は病原性大腸菌 O 157 による腸管感染症など種々の感染症に優れた治療効果を示すだけでなく<sup>11,12)</sup>、他の抗菌薬との併用により



L-1,2-epoxypropyl phosphonic acid

Fig. 1. Structure of fosfomycin.

Table 1. Antibacterial characteristics of fosfomycin

- Activity against gram positive and gram negative bacteria<sup>2,4)</sup>
- Synergism in combination with other antibacterial agents<sup>13,14)</sup>
- Uptake into bacterial cells by active transport<sup>1)</sup>
- Inhibition of the early stage of cell wall synthesis<sup>3)</sup>
- Increased antibacterial activity under anaerobic conditions<sup>4)</sup>
- Uptake into phagocytes, and activity against intracellular bactericidal<sup>10,13,16)</sup>
- No cross resistance to other antibiotics<sup>5,6)</sup>

難治性の感染症に対しても効果のある抗菌薬としてその使い方が見直されている<sup>13,14)</sup>。

直接的な殺菌作用以外に、FOMによる緑膿菌の菌体表層疎水性の上昇<sup>15)</sup>、食細胞の貪食や殺菌作用に対する緑膿菌、大腸菌および黄色ブドウ球菌の感受性の増大<sup>16-18)</sup>、黄色ブドウ球菌の莢膜産生の抑制<sup>19)</sup>、連鎖球菌の菌体表層 Sialyl-Lewis<sup>x</sup> 様構造の発現抑制<sup>20)</sup>および細胞への付着や侵入の抑制<sup>21)</sup>、単独あるいはキノロン系抗菌薬との併用により緑膿菌バイオフィルムの形成を抑制または破壊する<sup>22,23)</sup>などの作用が報告されている (Table 2) これらの成績は、FOMが細菌の表層構造を修飾することによって食細胞に対する感受性を高めたり、組織への付着や侵入を制御し、宿主の生体防御系と協力的に抗菌作用を発揮することを示している。

## II. 抗菌作用以外の薬理作用の発見

FOMの抗菌作用以外の作用に関しては今日まで多数の報告があるが、Ortsらによる1977年のADPによる血小板凝集に対するFOMの阻害作用の報告が薬理活性としては最初である<sup>24)</sup>。その後、BendirdjianらはFOMがラット腎臓由来のミトコンドリア内に担体輸送系で取り込まれ、ミトコンドリアの脂質代謝を活性化することを見出した<sup>25)</sup>。Bertelliらはラットの肥満細胞を用いて、FOMが細胞内cAMPを上昇させcGMPを減少させることを報告した。また、FOMが脱顆粒剤であるイオノホアによるcAMPの減少を回復し、cGMPの上昇を抑制することから、肥満細胞の脱顆粒抑制と膜安定化作用の可能性を示した<sup>26)</sup>。同グループはさらに、FOMがモルモットの肺器官培養法でイオノホアおよびアミノ配糖体抗菌薬によるヒスタミンの遊離を抑制することを示し、FOMのリソゾーム膜への作用を示唆した<sup>27,28)</sup>。これらの一連の研究は次に述べるFOMによる他薬剤の毒性軽減作用の研究へと展開していった。

## III. 他の薬剤によって惹起される副作用の軽減

FOMの抗菌作用以外の代表的な薬理作用の1つが他の薬剤によって惹起される毒性の軽減作用であり、基礎、臨床ともに幅広い研究がなされてきた。

1978年にMorinらは、ラット腎リソゾームのN-acetyl-β-D-glucosamidase (NAG)の遊離を指標にして、FOMがアミノ配糖体抗菌薬によるリソゾーム膜の障害に対して保護作用を有することを明らかにし、腎毒性軽減の可能性を示した<sup>29)</sup>。しかしその後、同グループのViotteらはラットを用いて、FOMは腎毒性の無い抗菌薬であるがgentamicin (GM)による腎毒性に対しては軽減作用も増強作用も認められないとし、FOMの毒性軽減作用の可能性を否定した<sup>30)</sup>。しかしながら、Morinらの研究がきっかけとなり、FOMによる他薬剤の毒性軽減に関する研究が精力的に展開され、特に腎毒性軽減作用については以下に述べるように基礎、臨床ともに多数の報告がある (Tables 3~5)。

Table 2. Non bactericidal pharmacological action of fosfomycin on bacteria

- Increased cell surface hydrophobicity of bacteria<sup>15)</sup>
- Enhancement of susceptibility of bacteria to phagocytosis<sup>16,17)</sup>
- Suppression of capsule formation<sup>19)</sup>
- Suppression of Sialyl-Lewis<sup>x</sup> like antigen expression, and inhibition of bacterial adherence to mammalian cells<sup>20,21)</sup>
- Inhibition of biofilm formation, and destruction of biofilm<sup>22,23)</sup>

Table 3. Reduction by fosfomycin of toxicity induced by various agents reported in animal experiments

Agent	Toxicity	Animal	Reference
1. Antibacterial agent			
Gentamicin	nephrotoxicity	rat	31, 32
Dibekacin	nephrotoxicity	rat	33~35
	ototoxicity	rat	35
Amikacin	nephrotoxicity	rat	38
Tobramycin	nephrotoxicity	rat	39
Arbekacin	nephrotoxicity	rat	40
Isepamicin	nephrotoxicity	rat	41
Vancomycin	nephrotoxicity	rat	40, 46, 47
Teicoplanin	nephrotoxicity	rat	39, 49
Polymyxin B	nephrotoxicity	chinchilla	50
2. Anticancer agent			
Cisplatin	nephrotoxicity	rat	39, 51~53
		guinea pig	54
	ototoxicity	rat	55
		guinea pig	54
3. Antimycotic agent			
Amphotericin B	nephrotoxicity	rat	84
4. Antiprotozoan agent			
Pentamidine	nephrotoxicity	rat	87
5. Immunosuppressant			
Cyclosporin A	nephrotoxicity	rat	90, 91
	pancreatic islet toxicity	rat	93

## 1. アミノ配糖体抗菌薬

### 1) 基礎研究

Viotteらの報告とは異なり、Bertelliらはラット尿管の病理観察でFOMにはGMによる尿管の障害に対する保護作用があることを示した<sup>31)</sup>。PalmieriらもNAGを指標にGMによるリソゾーム膜障害に対するFOMの保護作用を報告した<sup>32)</sup>。井上らは、ラットを用いてdibekacin (DKB)の腎毒性に対するFOMの作用について、尿中NAG, leucine aminopeptidase (LAP), lactate dehydrogenase (LDH)などを指標として検討し、腎障害に対する保護作用を確認した<sup>33)</sup>。毒性軽減の機序としては、Morinらと同様にFOMが腎リソゾーム膜を安定化することにより、DKBのリソゾームへのトランスポートを抑制したためであり、腎からのDKB排出促進作用によるものではないとしている<sup>34)</sup>。また井上らは、抗菌作用のないFOM類似化合物を用いて、腎毒性軽減にはエポキシ環構造とリン酸基が必須であり、毒

性軽減作用と抗菌作用とは異なる機序によることを示した<sup>34)</sup>。

大槻らは、ラットを用いてDKBによる内耳障害および腎障害に対するFOMの影響を蝸牛の外有毛細胞障害、NAG, blood urea nitrogen (BUN)などを指標として検討し、FOMが内耳および腎障害を軽減することを明らかにした<sup>35)</sup>。その作用機序として、FOMがDKBの腎への蓄積を抑制することにより、DKBの腎、血清および外リンパ中濃度がDKB単独よりも低くなり、その結果二次的に内耳障害(蝸牛の外有毛細胞に対する障害)が軽減されたとしている。一方、家兎を用いた実験成績では、FOM併用群ではDKB単独群で見られた外有毛細胞障害は認められないとする報告<sup>36)</sup>やFOMとの併用によりDKBやGMの腎障害が減弱するとの成績は得られず、むしろ増強されるとの相反する報告もあり<sup>37)</sup>、FOMの毒性軽減作用を検討するには種差を考慮する必要があると思われる。

藤田らはラットにamikacin (AMK)とFOMを併用投与し、FOMが腎細胞のリソゾームを主体とするlarge organelle分画へのAMKの取り込みを抑制する傾向があることを示した<sup>38)</sup>。KreftらもラットにTobramycin (TOB)とFOMを併用投与し、尿細管細胞の剥離による細胞尿を指標にして腎毒性軽減を確かめ、FOMによる尿細管のリソゾーム膜の安定化が毒性軽減の機序であると推察している<sup>39)</sup>。新里らはラットを用いて、arbakacin (ABK)による腎毒性がFOMとの併用で軽減されることを示した<sup>40)</sup>。吉山らはラットを用いて、isepamicin (ISP)の腎毒性が活動期に比べて強く出現する休眠期におけるFOMの腎毒性軽減について検討し、ISPの休眠期毒性が軽減されることを明らかにした<sup>41)</sup>。腎臓内ISP濃度の所見から、FOMによる毒性軽減は腎臓内へのISPの取り込み抑制の結果であると推察している。

## 2) 臨床

AMK, GMおよびDKBなどのアミノ配糖体抗菌薬とFOMとの併用は臨床的にも行われ、腎毒性の軽減が報告されている(Table 4)。Neumanは胆管性胆嚢炎症例と細菌感染を伴った肝硬変症例にAMKとFOM(2g/日)を併用し、AMK単独投与群に比べFOM併用群では尿中alanine aminopeptidase (AAP)の上昇が抑制されることを示した<sup>42)</sup>。Palmieriらは尿路感染症例にGMとFOM(1g×2/日)を併用し、併用群ではNAG, AAPの上昇が抑制され、腎障害を軽度抑えることができた<sup>32)</sup>。これらAMKまたはGMとFOMとの併用群では感染症の治療成績も単独群に比べ良好であった<sup>32,42)</sup>。

中野ら<sup>43)</sup>および溝口ら<sup>44)</sup>は尿路感染症例および術後感染予防が目的の非感染症例にDKBとFOM(2g×2/日または4g×2/日)を併用し、尿中NAGを指標に腎毒

Table 4. Diseases in which reduced aminoglycoside nephrotoxicity by fosfomycin was reported

Aminoglycoside	Disease	Major parameter of nephrotoxicity	Reference
Amikacin	Cholecystitis, Pyelonephritis, Angiocholitis, Hepatic cirrhosis with infection	AAP	42
Gentamicin	Urinary tract infection	NAG, AAP	32
Dibekacin	Urinary tract infection, Surgical prophylaxis	NAG	43~45

AAP: alanine aminopeptidase, NAG: N-acetyl-β-D-glucosamidase

性軽減を報告している。一方、大森らは尿路生殖器感染症例と非感染症例でFOM(2g×2/日)のDKB腎毒性軽減作用について、尿中NAGを指標として臨床検討を行ったが、有意な毒性軽減は認められなかったとしている<sup>45)</sup>。その原因として、DKBの投与量が近位尿細管に著明な障害がでる量ではなく、症例もさまざまな年齢や疾患からなり均一な対象群ではなかったためとしている。なお尿中NAG排泄量と尿中クレアチン濃度との比でみると、併用群ではDKB単独群に比べ低値となる傾向が認められた。

## 2. その他の抗菌薬

アミノ配糖体抗菌薬以外の抗菌薬によって惹起される毒性に対するFOMの軽減作用も報告されている。Marreらは、ラット尿中の尿細管上皮細胞数とmalate dehydrogenase (MDH)を指標として、グリコペプチド系抗菌薬vancomycin (VCM)の腎毒性に対するFOMの軽減作用を報告した<sup>46)</sup>。新里らもラットを用いてNAG, LAPなどを指標に、FOMとの併用でVCMの腎毒性が軽減されること、ABKとVCMとの併用による腎毒性もFOMとの併用により軽減されることを示した<sup>40)</sup>。最近、Nakamuraらはラットの摘出腎臓を用いてVCMの腎毒性に対するFOMの軽減作用を検討し、腎毒性軽減の機序の一部は尿細管へのVCMの蓄積を抑制することにあるとしている<sup>47)</sup>。実際、VCMは近位尿細管のリソゾームに分布蓄積することが知られている<sup>48)</sup>。またFOMはVCMと同系統の抗菌薬teicoplaninによる腎毒性を軽減することも報告されている<sup>39,49)</sup>。Leachらは、チンチラを用いて内耳迷路蝸牛の有毛細胞に対する障害を指標にポリペプチド系抗菌薬polymyxin Bによる聴器毒性に対するFOMの軽減作用を報告している<sup>50)</sup>。

## 3. 抗癌剤 cisplatin

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum, CDDP)は婦人科、泌尿器科、頭頸部領域などの悪性腫瘍に対し

て優れた効果を有する抗癌剤であるが、腎毒性、聴器障害、消化管障害、造血障害などの多彩な副作用を有している。特に腎毒性は最大の投与量規制因子となっており、臨床上の大きな問題となっている。FOMが、CDDPによって惹起される腎毒性や聴器毒性を軽減することについては基礎、臨床ともに多くの報告がある。

### 1) 基礎研究

大谷らのラットを用いた成績では、CDDP単独投与群に比べ、FOMとの併用群ではBUN、血清クレアチン(sCr)が有意に低下し、腎の病変は軽度であった。またFOMは、CDDPによるGOT、GPTの上昇を抑制し、肝障害を保護する可能性が示唆された<sup>51)</sup>。暮部らはラットを用いて、FOMとの併用群ではBUN、sCrの上昇抑制、尿細管上皮細胞の壊死抑制などが認められ、血液変化および血漿蛋白質減少なども予防できるが、GOTおよびGPTの上昇を抑制せず、肝障害を予防しないことを報告した<sup>52)</sup>。Kreftらはラットを用いて、CDDPによる尿細管上皮細胞の剥離がFOMによって抑制されることを報告した<sup>39)</sup>。小川らは、ラット腎臓を光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡および走査型電子顕微鏡で詳細に観察し、FOMとの併用群では近位尿細管のミトコンドリアの膨化・空洞化が抑制され、基底膜も保存されており、CDDPによる近位尿細管細胞の変性が軽減されていることを超微形態学的に示した<sup>53)</sup>。Schweitzerらはモルモットを用いて、FOMがCDDPによる急性の尿細管壊死を抑制することを報告している<sup>54)</sup>。

大谷らは、ラットを用いてCDDPによる内耳蝸牛の外有毛細胞の障害が、FOMとの併用により著明に軽減されることを報告した<sup>55)</sup>。CDDPの聴器障害に対するFOMの軽減作用の機序は、腎障害の軽減の結果、二次的に聴器障害が軽減されたものと推察している。Schweitzerらもモルモットを用いて、FOMがCDDPによる外有毛細胞の障害を抑制することを報告している<sup>54)</sup>。一方、Churchら<sup>56)</sup>とKaltenbachら<sup>57)</sup>はハムスターを用いて、FOMはCDDPによる外有毛細胞の障害を抑制せず、Auditory brainstem response (ABR)による電気生理学的な試験結果から、CDDPによる聴力障害を改善できないことを示し、FOMには聴器毒性軽減作用は認められないとしている。

### 2) 臨床

FOMはCDDPによる毒性軽減を目的に幅広い領域で悪性腫瘍の化学療法に併用されている (Table 5)。CDDPによる腎障害の主たる部位は近位尿細管であるため、腎障害の指標としてはNAGが妥当と考えられており、NAGの動態を指標にした腎毒性の軽減の報告が多いが、聴器毒性軽減の報告もある。

#### (1) 婦人科領域

1985年、岡村らは卵巣癌5例と子宮癌1例にTegafur、

acracinomycin (ACR) または cyclophosphamide (CPA) および CDDP の3剤に FOM (2g/日または 4g/日×4日) を併用し、NAGの上昇が併用群で抑制されることを認め、FOMによる腎毒性の軽減を報告した<sup>58)</sup>。松岡らは、卵巣癌18例のCDDP点滴投与または腹腔内投与時にFOM (4g×2/日×3日) を併用した症例ではいずれの場合にもNAGが有意に減少することを示した<sup>59)</sup>。長田らは、卵巣癌9例に対するCAP (CDDP+ACR+CPA) 療法にFOM (4g/日×5日) を併用し、明らかなNAGの抑制はないが、減少傾向は認められ、BUN、sCrの増加も抑制されることを示した<sup>60)</sup>。須賀らは子宮頸癌で術前動注化学療法を施行した12例にFOM (2g×2/日×5日) を併用し、非併用群と比較検討した。FOM併用群では動注後のNAGの増加が有意に抑制され、クレアチンクリアランス (Ccr) の低下も抑制されることを示した<sup>61)</sup>。Hayashiらも卵巣癌など婦人科癌11例に対するCAPF (CDDP+ACR+CPA+Tegafur-Uracil) 療法にFOM (4g×2/日) を併用し、FOM併用群ではNAG、尿中クレアチン (uCr)、尿中総蛋白の上昇が有意に抑制されたことを認め、CDDPによる近位尿細管の障害防止に有効であるとしている<sup>62)</sup>。

#### (2) 泌尿器科領域

吉田らは、膀胱癌などの悪性腫瘍10例のCDDP投与例で、尿中NAGおよび $\gamma$ GTPを腎障害の指標として検討した。CDDP投与前のNAGおよび $\gamma$ GTP値が正常値内であればFOMに腎毒性軽減作用が認められ、FOM (2g×2/日×11日) の併用はCDDP療法開始時から行ったほうが効果的であると述べている<sup>63)</sup>。また、尿細管細胞の刷子縁に存在する $\gamma$ GTPの尿中活性がFOMとの併用で減少することから、FOMは腎障害に対して広く保護作用を持つと考えている。斎藤らは、膀胱癌、前立腺癌など26例でCDDPの腎毒性に対するFOM (4g/日×3日) の軽減効果を検討した<sup>64)</sup>。同一症例でFOM併用週と非併用週の尿NAG総排泄量を比較し、併用週でNAGが有意に低値となることを示した。また、FOM常時併用群と非併用群では、併用群で尿NAGが有意に抑制されたが、非併用群では抑制されなかった。Ccrと尿 $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ MG) は併用群と非併用群の間で差は認められなかった。以上の成績から、斎藤らはFOMの臨床的位置づけとして、CDDP投与初期の一過性の尿細管障害に対して軽減効果はあるが、糸球体や尿細管の長期的な機能障害に対しては予防的効果は少ないと推察している。与儀らも尿路腫瘍、辜丸腫瘍、前立腺癌など32例のうち、CDDP投与前のCcr値が50ml/min以上の症例では、FOM (4g/日) の併用により尿NAGが有意に低下し、腎毒性軽減効果を認めている<sup>65)</sup>。

#### (3) 内科領域

Umekiらは切除不可能な非小細胞肺癌6例にFOM

(2 g×2/日) を併用し、併用群では尿 NAG の上昇が抑制されるが、Ccr, sCr, BUN には影響が無いことから、FOM は近位尿細管障害に対して軽減作用を有している<sup>66)</sup>。中積らは CDDP を含む化学療法を施行した原発性肺癌 13 例で CDDP の腎障害と血中動態に対する FOM の有用性について検討し、FOM (2 g×2/日) 投与群では尿 NAG の上昇が抑制され、腎障害の軽減を認めている<sup>67)</sup>。一方、CDDP 投与肺癌症例 6 例で FOM (2 g×2/日×8 日) 併用による腎毒性の軽減は認められなかったが、CDDP による末梢血 T リンパ球 (CD4<sup>+</sup>) の減少が解消されたとの報告がある<sup>68,69)</sup>。この現象が CDDP の造血系障害に対する毒性軽減作用の結果なのか、リンパ球に対する直接的保護作用なのかはわかっていない。

#### (4) 耳鼻咽喉科領域

安斎は CDDP を含む多剤併用療法を施行した頭頸部癌 35 例で FOM の腎毒性軽減と有用性について検討し、FOM (2 g×2/日×7 日) 併用群では BUN, sCr, Ccr の異常値発現率がすべて低値となることから、CDDP の副作用軽減に有用であるとしている<sup>70)</sup>。FOM 併用群と非併用群の治療効果を奏効率 (CR+PR) で比較すると前者は 75%、後者は 40% であったが、これは FOM 併用群では多剤療法を施行した症例が多いためと考えられている。久保田らも多剤併用療法を施行した頭頸部癌 57 例を対象に検討し、FOM (4 g×2/日) の併用によって CF (CDDP+5-FU) 療法による Ccr の低下を予防できることを示した<sup>71)</sup>。

#### (5) 小児科領域

村尾は神経芽細胞腫 1 例に CDDP を投与し、FOM (1 g×3/日×4 日) 併用により腎毒性と聴力障害に対する影響を検討した<sup>72)</sup>。FOM の併用によりオーディオグラム上では聴力障害の進行が防止され、臨床では電子体温計の音が聞こえるまでに聴力が回復したが、腎障害は FOM の併用後も進行した。したがって FOM 併用による聴力障害の軽減は、腎障害の軽減にもとづく二次的なもので

はなく、CDDP による内耳の外有毛細胞の障害に対して直接的に作用したものと推察している。谷口らは小児癌 10 例にのべ 27 回の CDDP 投与を行い、うち 8 回に FOM (50~100 mg/kg/日) を併用したが、腎障害、聴力障害、CDDP の血中濃度および尿中濃度は併用例と非併用例との間に差は認められなかったとしている<sup>73)</sup>。

#### 3) CDDP の抗腫瘍活性に対する影響

FOM は基礎、臨床ともに CDDP の毒性を軽減することをこれまでに述べてきたが、CDDP の抗腫瘍活性に影響をおよぼさないであろうか<sup>74)</sup>。

FOM は *in vitro* でヒト骨髄性白血病細胞株 K 562 の増殖には影響せず、CDDP との共存下では濃度依存的に CDDP の増殖抑制効果を増強するとの報告もあるが<sup>75)</sup>、一方では FOM はリンパ球性白血病細胞株 CCRF-CEM および K 562 に対する CDDP の作用に影響しないとの報告もある<sup>76)</sup>。同様に、FOM はヒト骨肉腫細胞株<sup>77)</sup>、扁平上皮癌株<sup>78)</sup>に対する CDDP の殺腫瘍活性に影響しないことが報告されている。

エールリッヒ癌細胞を皮下に移植したマウスに CDDP と FOM を併用投与しても CDDP の抗腫瘍効果の低下は認められない<sup>79)</sup>。ヒト肺腺癌由来株を皮下に移植したヌードマウスを用いた実験でも FOM との併用は CDDP の抗腫瘍活性に影響しないことが報告されている<sup>80)</sup>。一方、ヌードマウスの腎被膜下にヒトの泌尿生殖器系癌を異種移植したモデルでは、FOM との併用により CDDP の抗腫瘍活性の減弱が報告されている<sup>81)</sup>。しかし、これは腎被膜下という特殊な条件下での実験結果であることを考慮する必要がある。FOM は L-1210 接種マウスにおける CDDP の効果には影響しないが、S 180 接種マウスと吉田肉腫接種ラットにおける CDDP の効果を減弱する<sup>82)</sup>。また薬物動態学的研究から FOM は非蛋白結合型 Pt に影響はなく、抗腫瘍効果に影響しないことが示唆されている<sup>67)</sup>。

#### 4. その他の薬剤

##### 1) 抗真菌薬

Table 5. Neoplasms in which reduction of cisplatin toxicity by fosfomycin was reported

Department	Neoplasm	Toxicity	Major parameter of nephrotoxicity	Reference
Gynecology	cervical carcinoma ovarian carcinoma	nephrotoxicity	NAG, BUN	58~62
Urology	prostate cancer bladder tumor ureter tumor orchioncus	nephrotoxicity	NAG	63~65
Internal medicine	lung cancer	nephrotoxicity	NAG	66, 67
Otolaryngology	head and neck cancer	nephrotoxicity	NAG creatinine	70, 71
Pediatrics	neuroblastoma	ototoxicity	audiogram	72

NAG: N-acetyl-β-D-glucosamidase, BUN: blood urea nitrogen

抗真菌薬 amphotericin B (AMPH) はもっとも効果的な全身性真菌症の治療薬として広く使用されているが、その腎毒性が投与規制因子の1つとなっている<sup>83)</sup>。Kreftらはラットを用いて、FOMがAMPHによる尿細管上皮細胞の剥離を抑制することを報告した<sup>84)</sup>。AMPHは尿細管膜のイオン透過性を促進することにより腎毒性を惹起すると考えられており<sup>85)</sup>、FOMは膜安定化作用に加えてイオン透過にも影響を与える可能性がある。

#### 2) 抗原虫薬

トリパノソーマ感染症、レーシュマニア症、カリニ肺炎などの治療に使用される抗原虫薬 pentamidine は、肝障害などさまざまな副作用を引き起こす<sup>86)</sup>。Feddersen と Sack はラットを用いて、pentamidine 投与によりアミノ配糖体抗菌薬と同様に尿細管に障害が認められることを見出し、尿中細胞、MDHなどを指標に、pentamidine 腎毒性がFOMとの併用で軽減されることを報告した<sup>87)</sup>。pentamidine 投与24時間前にFOMを1回投与した場合にも毒性軽減が認められているが、FOMの生体内半減期から考えて、24時間後には生体内のFOMはほぼ消失しており<sup>88)</sup>、そのような条件下でも腎毒性軽減が認められることは興味深い。

#### 3) 免疫抑制薬

1978年に免疫抑制薬 cyclosporin A (CsA) が臨床で応用されて以来<sup>89)</sup>、臓器移植における生存率、生着率は著しく向上したが、その副作用として腎、肝毒性が問題となっている。Sackらはラットを用いて尿中細胞、MDHなどを指標にしてFOMのCsA腎毒性軽減作用を報告している<sup>90)</sup>。青木もラットを用いて、CsA単独投与群に比べFOM併用投与群では、有意なsCrの低下とCcr値の改善を認め、FOMがCsA腎毒性を軽減することを示した<sup>91)</sup>。

CsAの副作用として腎、肝障害以外に膵臓ランゲルハンス島B細胞への障害が知られている<sup>92)</sup>。中河らはラットを用いて、CsA膵臓ランゲルハンス島障害に対するFOMの予防効果について検討した<sup>93)</sup>。FOM併用投与群では、CsA単独投与で認められた空腹時血糖値の上昇が軽度ではあるが抑制され、血清インスリン値の低下も認められず、膵臓ランゲルハンス島B細胞の空胞変性や分泌顆粒の減少が軽減された。以上の成績はFOMにはCsAによる膵臓ランゲルハンス島障害に対する予防効果があることを示している。

#### 4) 腎移植とFOM

腎移植では、虚血による急性の尿細管壊死がCsAを使用する際に問題の1つとなっている。Hoyerらは、CsAによる腎毒性をFOMが軽減することに注目し、腎移植にFOMを使用した<sup>94)</sup>。移植用の腎臓をFOM灌流液で処理し、移植患者にFOMを投与しながら移植を行い、移植後はsCr値が200 $\mu$ mol/l以下になるまでFOMの投与を継続した。FOM非投与群10例に比べ、投与群

10例では入院日数も短く、移植後の腎機能も良好であった。

さらにHoyerらは、腎臓移植時にFOMを投与した患者24例と非投与患者27例の10年間の予後を追跡調査した<sup>95)</sup>。移植後1年間の拒絶は非投与群でやや多い傾向が認められ、移植3年後の生存率は投与群100%、非投与群96%であり、移植10年後の生存率は投与群77%、非投与群69%であった。sCrを指標とする移植腎の機能はFOM投与群の方が良好であった。CsAの尿細管やメサングニウム細胞への初期障害に対するFOMの保護作用が予後に良好な結果をもたらしていると考えられている。FOMは混合リンパ球反応の抑制など免疫抑制作用が報告されており<sup>96)</sup>、抗菌作用に加えて免疫抑制作用および腎毒性軽減作用をあわせもったFOMは臓器移植時の感染予防に理想的な抗菌薬であると思われる。

#### IV. 難治性疾患の症状改善・治癒

長年にわたる臨床での使用経験から、難治性の疾患に対するFOMの症状改善や治癒の成績が蓄積されている。

田中らは、FOMのステロイド様の作用に着目し、ベーチェット病の認定を受けた症例およびベーチェット病の疑いがある症例でステロイド療法が無効な難治性口内炎症例にFOMを静注投与し、病態の改善・治癒効果を認めている<sup>97)</sup>。

無江らは、アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎などを合併する重症喘息患者にFOMを静注投与し、ステロイド節減効果および治療期間の短縮などを検討した<sup>98)</sup>。ステロイドとFOMとの併用により、白血球数、血沈、CRPなどの炎症性反応および重症度の改善、ステロイド投与量の減少、治療期間が短縮等を認めている。気管支喘息患者ではインフルエンザ菌などの感染が喘息発作の誘因となり、症状を悪化させるので、喘息発作の予防と治療には抗菌薬による感染予防も有効である。その点、抗菌作用と後で述べるような抗炎症作用をあわせもち、薬剤アレルギーを起こしにくいFOMは理想的な抗菌薬であるとしている<sup>98)</sup>。

田中は、FOMの肥満細胞の脱顆粒抑制<sup>27)</sup>、好塩基球のヒスタミン遊離抑制<sup>99)</sup>などの作用に注目し、蕁麻疹症例とアトピー性皮膚炎症例に経口投与し、抗アレルギー薬としての臨床効果を検討した<sup>100-102)</sup>。蕁麻疹25例で著効が6/25例、有効が5/25例で有効率は44%であり、FOMが蕁麻疹に対して有効であることを示した<sup>100)</sup>。また、アトピー性皮膚炎17例に、FOMの経口投与とステロイド外用を併用し、臨床効果を検討した結果、著効6例、有効4例で有効率は59%であった。FOMとの併用によりステロイド外用量を減量することができ、抗アレルギー薬ケトフェチンとの併用では、FOM、ケトフェチンそれぞれ単独の場合よりも臨床効果は優れている

た<sup>101,102)</sup>。このように、FOM は抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬に反応しない蕁麻疹、細菌感染を併発した蕁麻疹やアトピー性皮膚炎に試みる価値のある薬剤であることが示されている。

HAM (HTLV-I-Associated Myelopathy) は 1986 年に納らによって発見された疾患で、成人細胞白血病ウイルス HTLV-I の感染によって引き起される免疫異常が関与した慢性炎症性の難治性疾患である<sup>103)</sup>。主症状は緩徐進行性の歩行障害、排尿異常、感覚障害などである。副腎皮質ステロイドホルモン薬の経口投与で症状の改善を認める場合が多いが、長期使用により副作用が発現する場合があること、また約 2 割の症例で改善効果が認められないなどの理由により、より優れた治療薬が望まれている。

中川らは、FOM のリンパ球機能調節作用<sup>96)</sup>に注目し、HAM 症例への使用を試みた。HAM 12 例に FOM を 1 日 4 g を 2 回に分け 2 週間点滴静注投与し、引き続いて 1 日 2 g を 2 回に分けて 2 週間経口投与し、有効例 3 例、やや有効 8 例、無効 1 例の成績を得た<sup>104)</sup>。綾部らも HAM 9 例に FOM を投与し、同様の治療成績を報告しており、HAM における FOM 療法は副作用の問題も少なく、HAM 治療法の 1 つとして有用であるとしている<sup>105)</sup>。HAM に対する FOM の作用機序についてはまだ十分には解明されていないが、FOM 投与後に歩行障害が改善した 7 例では炎症の指標となる髄液中のネオプテリン量が低下していることが報告されている<sup>106)</sup>。また、HAM 患者由来末梢血リンパ球の TGF- $\beta$  および MIP-1 $\alpha$  産生を FOM が *in vitro* で抑制することも報告されている<sup>107)</sup>。これらの成績は、FOM がマクロファージやリンパ球の活性化を抑制する方向に、すなわち抗炎症的に作用していることを示唆している。最近、森川らは FOM が *in vitro* で HTLV-I 感染細胞の TNF $\alpha$  産生を抑制することを報告した<sup>108)</sup>。

抗菌作用以外の多彩な作用が知られている erythromycin (EM) も HAM の治療に用いられ、歩行障害や排尿障害の改善が報告されている<sup>104,109)</sup>。EM やステロイドは *in vitro* で HAM 患者末梢血リンパ球の自己増殖を抑制するが、FOM には抑制作用が認められていない<sup>107,110)</sup>。したがって FOM の HAM 症例における作用機序はステロイドや EM とは異なるものと考えられており、FOM と EM の併用療法も試みられている<sup>104)</sup>。

長井らは FOM の免疫調節作用を前提に特発性肺線維症 10 例と慢性間接リウマチおよび全身性進行性強皮症に伴う膠原病性間質性肺炎 3 例を対象とし、安定期に FOM を静注で 2 g/日を 7 日間あるいは経口で 1.5 g/日を 14~27 日間投与し、種々の臨床的指標および生化学検査の指標を投与前後で比較し、FOM の効果を検討した<sup>111,112)</sup>。FOM の短期投与により、軽度の肺傷害改善効果が認められたが、予後不良の経過を大きく変える可

能性があるか否かについては今後の長期に渡る観察が必要であるとしている。

同グループは、サルコイドーシス症 4 例、特発性肺線維症 1 例、全身性強皮症 1 例に FOM を 1.5 g/日で 14 日間経口投与し、投与前後の末梢血単核球のサイトカイン産生を *ex vivo* で検討した<sup>113)</sup>。投与前に比べ投与後では LPS 刺激末梢血単核球培養上清中への IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  の遊離量がそれぞれ 5/6, 4/6, 5/6, 5/6, 3/6 例で減少が認められたが、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカイン遊離に対する FOM の有意な選択性は見い出せなかった。しかし、サルコイドーシス症 3/4 例と全身性強皮症例では IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  蛋白質モル比が上昇しており、サルコイドーシス症に対する FOM の選択的な抗炎症効果が示唆された。抗炎症作用を持つステロイドは投与中に副腎皮質機能の低下をもたらす。FOM の投与中にステロイドと同様に副腎皮質機能の低下をもたらすか否かについては検討されていない。三國谷らはサルコイドーシス症 5 例、特発性肺線維症 2 例および全身性強皮症 2 例に FOM を 1.5 g/日で 14 日間経口投与し、投与後に rapid ACTH 試験をおこなったが、合成 ACTH に対する副腎皮質の反応性の低下は認められなかった<sup>114)</sup>。

これまで述べてきた以外にも、細菌感染の有無にかかわらず難治性疾患に対する病態の改善・治療に関する報告は多い。慢性肺炎患者の再燃増悪期または疼痛発作時に FOM を投与することにより、疼痛の緩和と症状の改善が報告されており、ラットの急性肺炎モデルを用いて FOM が隣酵素逸脱抑制作用を持つことが報告されている<sup>115)</sup>。坂東らは緑膿菌による重症胆管炎を繰り返す難治性胆管炎 (Caroli 病) 症例に、他の抗菌薬が無効のため FOM を 27 か月間の長期にわたり連続経口投与し、著効を得ている<sup>116)</sup>。この症例では長期投与中に緑膿菌の FOM に対する感受性が減弱ないし消失したが臨床的には効果が認められ、FOM の抗菌以外の薬理作用が病態改善に寄与したものと推察される。重症胆管炎を併発した Lemmel 症候群の 1 例に FOM と latamoxef (LMOX) と免疫グロブリン製剤ベニロンを併用し、症状が改善している<sup>117)</sup>。緑膿菌の感染を伴い、抗生物質が無効であった重篤な嚢胞性繊維症 (cystic fibrosis) 8 例に FOM を平均 17 か月経口投与し、喀痰中の緑膿菌の消失は認められないが、FEV<sub>1</sub> の増加、喀血の減少、入院期間の短縮などの臨床効果が報告されている<sup>118)</sup>。

## V. ヒト免疫系細胞への作用

1980 年代半ばに小犬丸ら<sup>68)</sup>および Kumano らは<sup>69)</sup>、臨床成績から FOM が免疫系細胞へ作用する可能性を示していたが、その後の基礎研究により、FOM が直接免疫担当細胞へ作用し、その機能を修飾することが明らかにされてきた。

### 1. リンパ球



森川らは、扁桃由来 B リンパ球の機能に及ぼす影響を検討し、FOM は抗原提示機能には影響せず、高濃度で B リンパ球の増殖および抗体産生を抑制することを報告したが<sup>119)</sup>、FOM の臨床血中濃度から考えてこれらの反応は臨床的には起こりにくいものと思われる。一方、森は末梢血リンパ球を用いて、FOM は臨床血中濃度領域では培養リンパ球の IgG 産生には影響しないが高濃度では濃度依存的に抗体産生の増強を認めている<sup>120)</sup>。森川らは末梢血リンパ球を用いて、FOM が phytohemagglutinin 刺激 T リンパ球の増殖、IL-2 の産生および混合リンパ球反応を抑制し、さらに活性化 T リンパ球の IL-2 レセプター (CD 25) の発現を抑制するなど免疫抑制作用を持つことを示した<sup>96)</sup>。この免疫抑制作用は T リンパ球の IL-2 産生阻害によるものと推察されている。Concanavalin A で刺激した末梢血由来単核球の各種サイトカイン産生に対する FOM の影響を調べ、TNF  $\alpha$ 、IFN  $\gamma$  および IL-2 などの Th 1 型サイトカインと Th 2 型サイトカイン IL-4 の産生を抑制するが、他の Th 2 型サイトカイン IL-5、IL-6、IL-10 などの産生に対しては抑制効果は認められないことを示した<sup>121)</sup>。この結果は FOM が Th 1 型サイトカインが主体となる免疫反応を抑制する可能性を示しているが、さらに詳細な検討が必要である。また、ステロイド薬デキサメタゾン (DEX) は Th 1 型および Th 2 型サイトカイン両者を非選択的に抑制することから、FOM の抑制作用と DEX のそれとは明らかに異なる<sup>121)</sup>。

中川らは、FOM が末梢血リンパ球の LPS 刺激による IL-10 の産生を増強することから、IL-10 などの炎症性サイトカインの産生を亢進させることにより炎症作用を発揮する可能性を報告している<sup>122)</sup>。また、有川らは、FOM はヒト末梢血単核球の IL-1 $\beta$ 、IL-8 および TNF  $\alpha$  の mRNA レベルでの発現には影響しないが、全血法では IL-1 $\beta$  と IL-8 の mRNA 発現を抑制することを報告している<sup>123)</sup>。

## 2. 単球, マクロファージ

FOM は末梢血単球の貪食能、活性酸素産生能、抗原提示能などの機能には影響を及ぼさないが、LPS 刺激単球の炎症性サイトカインやケモカインなどの産生を修飾する<sup>124,125)</sup>。FOM は TNF  $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$  および GM-CSF などの産生を抑制するが、IL-6 と IL-10 の産生を増強するなど作用は選択的であり、すべてのサイトカインの産生を抑制する DEX とは異なっていた。Clarithromycin (CAM) も FOM と類似の作用を示したが、CAM には IL-6 の産生亢進は認められず、FOM とは作用が異なっていた。FOM は IL-8、GRO、MIP-1、RANTES などのケモカインの産生を抑制するが、抑制の強さはケモカインによって異なっていた<sup>124,126)</sup>。

三國谷らは、サルコイドーシス患者の気管支肺胞洗浄

液 (BALF) から調製した肺胞マクロファージのサイトカイン産生に対する FOM、EM およびブレドニソロン (PSL) の作用を比較検討した<sup>127)</sup>。PSL は LPS 非刺激下で IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-8 および TNF  $\alpha$  の産生を非特異的に抑制した。FOM と EM は IL-1 $\beta$  と TNF の産生を抑制するが、PSL とは異なり IL-1 $\alpha$  と IL-8 の産生を増強した。GM-CSF 産生に対する効果は 3 剤で変化がなかった。LPS 刺激下、FOM と EM は IL-1 $\beta$  産生を抑制し、IL-1 $\alpha$  の産生を増強する傾向が認められたが、PSL は LPS 無刺激下と同様に各種サイトカインの産生を抑制した。FOM と PSL はいずれも LPS 非刺激下肺胞マクロファージの IL-1 $\beta$  遺伝子発現には影響しないが、PSL が IL-1 $\alpha$  遺伝子発現を抑制するのに対し、FOM は発現を増強する傾向が認められた。LPS 刺激下では、PSL は IL-1 $\beta$  と IL-1 $\alpha$  両者の遺伝子発現を抑制するが、FOM は IL-1 $\beta$  遺伝子発現を抑制し、IL-1 $\alpha$  遺伝子発現を増強する傾向が認められた<sup>128)</sup>。以上の結果から、FOM は炎症性のメディエーター IL-1 $\beta$  とその調節物質である IL-1 $\alpha$  との間の不均衡を是正することにより、炎症の進展を抑制する可能性が示された。松本らは単球-マクロファージ系の培養細胞 U 937 を用いて、FOM が LPS 刺激下で U 937 の Ca<sup>2+</sup> 取り込みを抑制することを見出し、FOM の細胞レベルでの作用機序の 1 つとして Ca<sup>2+</sup> の取り込み制御が考えられている<sup>129)</sup>。

## 3. 好中球

1985 年 Höger らは、FOM はオプソナイズしたザイモサンまたは phorbol myristate acetate で刺激した好中球の酸素消費には影響しないが化学発光を増強すること、走化性や酵母の貪食には影響がないことを報告した<sup>130)</sup>。最近、本田らは FOM が好中球の活性酸素、ロイコトリエン B<sub>4</sub> およびトロンボキサン B<sub>2</sub> の産生を抑制することおよび貪食能を抑制することなどを見出し、FOM の好中球機能抑制作用を報告している<sup>131,132)</sup>。また本田らは FOM と EM は細胞外から好中球細胞内への Ca<sup>2+</sup> の流入を抑制すること、EM はイオノマイシン刺激によるヒト白血病細胞 HL-60 の細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度の上昇を抑制するが、FOM には抑制効果は認められないことを報告している<sup>133)</sup>。FOM の Ca<sup>2+</sup> 取り込み抑制の機序の詳細はまだわかっていないが、FOM は細胞膜の Ca<sup>2+</sup> チャンネルを通しての Ca<sup>2+</sup> の流入を抑制し、EM の作用機序とは異なっていると推察されている。また、FOM は好中球の機能抑制を介して単球の IL-8 mRNA の発現を抑制すると考えられている<sup>134)</sup>。

## 4. 好塩基球

1987 年 Ida らは、FOM が抗 IgE 抗体による好塩基球のヒスタミン遊離と IgE レセプターを介さずにヒスタミンの遊離を引き起こす Ca<sup>2+</sup> イオノフォア A 23187 や合成ペプチド fMLP (formyl-methionyl-phenylala-



nine) による好塩基球のヒスタミン遊離を抑制することを明かにした<sup>99)</sup>。

### 5. 好酸球

幸山らは、コントロールが良好でステロイドを使用していない気管支喘息患者の末梢血好酸球の IL-8 産生におよぼす FOM の影響を検討した<sup>135,136)</sup>。気管支喘息患者の好酸球は無刺激下で IL-8 を産生し、FOM は IL-8 の産生を有意に抑制した。しかし、FOM は IL-8 mRNA の発現には影響せず、その作用部位は転写以降であると考えられている。また FOM は培養気道上皮細胞 BEAS-2B 細胞の IL-8 産生を抑制する。これらの結果から、FOM は好酸球など炎症細胞の局所への遊走をおさえることにより抗炎症作用を発揮することが考えられる。

免疫系細胞のサイトカインおよびケモカイン産生におよぼす FOM の影響を Table 6 にまとめた。細胞によって FOM の影響は異なっているが、FOM は炎症性のサイトカインおよびケモカインの産生を抑制する傾向が認められ、サイトカイン産生のレベルで抗炎症的に作用することが考えられる。

### VI. マウス免疫系への作用

マウスマクロファージは細菌感染などの種々の刺激に対して直接的あるいは間接的に反応して活性化され、TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインや一酸化窒素 (NO) など多彩なメディエーターを産生し、宿主防御応答や病態形成に重要な役割を果たしている<sup>137,138)</sup>。

FOM は、LPS 刺激マクロファージの分泌型 TNF $\alpha$  の産生を抑制するが、膜結合型 TNF $\alpha$  の産生には影響しない。他方、DEX は、分泌型 TNF $\alpha$  と膜結合型 TNF

$\alpha$  の両者を抑制することから、FOM とは作用機序が異なることが示唆された<sup>139,140)</sup>。FOM は LPS 刺激マクロファージの細胞外への IL-1 $\alpha$  産生量を増加させるが、細胞内 IL-1 $\alpha$ 、膜結合型 IL-1 $\alpha$  および IL-1 $\alpha$  mRNA の発現量には影響しないことから、IL-1 $\alpha$  の細胞外への分泌過程に影響を与えているものと思われる<sup>141)</sup>。

FOM は、LPS 刺激マクロファージの一酸化窒素合成酵素 (iNOS) mRNA 発現を抑制し、iNOS 産生量を減少させることにより NO の産生を抑制するが、サイトカイン (TNF $\alpha$  と IFN $\gamma$ ) 刺激によって誘導される NO の産生を抑制しなかった<sup>142)</sup>。FOM は LPS 刺激開始時から iNOS mRNA 発現にいたる過程に選択的に作用していることが考えられるが、その詳細は今後の課題である。FOM は、LPS 投与マウスの NO 産生を抑制することも報告されている<sup>143)</sup>。また、FOM による NO 産生抑制作用は、黄色ブドウ球菌の死菌体および同菌由来のリポタイコ酸で刺激したマクロファージの場合にも観察される<sup>144)</sup>。これらの成績は、FOM がグラム陰性細菌のみならずグラム陽性細菌の感染によって起こる宿主の過剰な炎症反応を抑制する可能性を示している。

中川らは重症感染症、特に LPS による病態を想定し、サイトカイン産生におよぼす薬剤の影響を LPS 投与マウスを用いて検討した<sup>145)</sup>。コントロール群に比べ、FOM 投与群では血清中の TNF $\alpha$  が有意に抑制され、死亡率もコントロール群が 25% に対して FOM 投与群では 5% と有意に低下した。

松本らは、マウス緑膿菌内因性感染モデルを用いて FOM 投与群はコントロール群に比べ有意に生存率が上

Table 6. *In vitro* effect of fosfomycin on the production of cytokines and chemokines in human immune cells

Cells (Source)	Cytokine												Chemokine			
	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-1 $\alpha$	TNF $\alpha$	IFN $\gamma$	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	GM-CSF	TGF- $\beta$	IL-8	GRO $\alpha$	MIP-1 $\alpha$	RANTES
Monocytes <sup>124,125)</sup> (PB)	↓	↓	↓	↓					↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Macrophages <sup>127,128)</sup> (BALF)		↓	↑	↓					↓		→		↑			
Lymphocytes <sup>122)</sup> (PB)					↑					↑						
Mononuclear cells <sup>107)</sup> (PB of HAM)				↓		↑			→	→		↓				↓
Mononuclear cells <sup>96,121)</sup> (PB)					↓	↓	↓	→	→	→						
Whole blood <sup>123)</sup> (PB)		↓*		↓*									↓*			
Eosinophile <sup>135,136)</sup> (PB of asthmatic)													↓			

↓: down regulation, ↑: up regulation, →: no effect, ↓\*: down regulation of mRNA expression  
PB: peripheral blood, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, HAM: HTLV-I-associated myelopathy

昇すること、抗菌作用を持たない FOM 鏡像体投与群も生存率が上昇することを示した<sup>146)</sup>。この系は緑膿菌による敗血症であり、FOM の直接抗菌作用が期待できないこと、抗菌作用のない鏡像体でも同様の効果が認められることから、FOM の免疫調節作用が生体に有利に働いたものと考えられている。本モデルでは、FOM 投与群で血中 TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  および IL-6 などの炎症性サイトカインの濃度が有意に低下していた<sup>146)</sup>。

FOM が、マスト細胞依存型の遅延型アレルギーを抑制すること<sup>147)</sup>、TGF- $\beta$  様の作用をもつこと<sup>148)</sup>も報告されている。これまでに述べてきたようなマウス実験系で得られた結果を直ちにヒトに当てはめることはできないが、FOM の作用機序の解析や新しい有用性を考えていく上ではマウス実験系は有力な武器になると思われる。

### VII. 慢性副鼻腔炎の FOM 療法

慢性副鼻腔炎の病態においては、細菌感染が発症あるいは増悪の重要な因子であるが、慢性化には種々の炎症性サイトカインが重要な役割を担っていると考えられている<sup>149)</sup>。近年、慢性副鼻腔炎の治療にはマクロライド系抗菌薬の少量長期投与の有用性が確認され<sup>150,151)</sup>、マクロライド系抗菌薬が持つ抗炎症作用などの免疫調節作用が治療効果に関与していると考えられている<sup>152,153)</sup>。

1983 年横田らは、慢性副鼻腔炎 9 例に FOM 3g/日を 7 日~30 日間内服させ、有効例は 5 例 (56%) で重症 3 例のうち 2 例は無効であったことから、炎症の重症度によって FOM の効果が異なるものと推察していた<sup>154)</sup>。すでに述べたように FOM も炎症性サイトカインの産生抑制など抗炎症作用を持つことが明らかになり、そのような薬理作用を前提に慢性副鼻腔炎に対する臨床効果が新たな視点から再検討されている<sup>155~158)</sup>。菊島らは慢性副鼻腔炎患者 25 例に FOM のネブライザーによる単独療法を 4 週間施行したところ、著効が 37%、有効が 9%、やや有効が 27% で副作用は認められなかった<sup>155)</sup>。IgA 値を基準に治療前後における鼻腔洗浄液中の各種サイトカインの変動を比較したところ、FOM 治療後に IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 などの炎症性サイトカインの減少が認められ、FOM による炎症性サイトカイン産生の修飾が示唆された。マクロライド系抗菌薬でもサイトカインの変動が報告されている。鈴木らは、慢性副鼻腔炎症例にマクロライド系の RXM を少量長期投与し、鼻汁中の IL-8 と好中球の減少を認めている<sup>159)</sup>。吉田らは、慢性副鼻腔炎では健常例に比べ鼻汁中の IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 および TNF $\alpha$  が有意に高値であり、RXM の投与で鼻汁中の IL-1 $\beta$  および IL-8 が有意に減少することを報告した<sup>160)</sup>。藤田らも慢性副鼻腔炎では健常例や鼻アレルギー症例に比べ鼻汁中の IL-8 が有意に高値であり、CAM 投与により IL-8 の減少を報告している<sup>161)</sup>。

大塚らは 20 例の慢性副鼻腔炎患者に FOM を 1 日 1

~2g を 2 ないし 4 週間経口投与し、副作用として消化器症状が認められるが保存的治療の一手法として有用であると報告している<sup>156)</sup>。片岡らも 15 例の慢性副鼻腔炎患者に 1 日 1g を 1 か月ないし 3 か月間経口投与し、改善以上の症例が投与 1 か月では 5/12 例、2 か月で 5/7 例であり、3 か月の投与例では 4 例すべてが著明改善となり、投与期間が長いほど治療効果が良好となった。3 例で下痢などの副作用が認められたが、FOM 少量経口投与は、下痢などの副作用がなく長期投与可能な症例においては慢性副鼻腔炎の保存的な治療法として有用であると位置づけている<sup>157)</sup>。

慢性副鼻腔炎に対してマクロライド療法は有用な治療手段ではあるが、テオフィリンとマクロライドの併用による副作用などが報告されており<sup>162)</sup>、気管支喘息などのアレルギー性疾患を治療中の患者へのマクロライド系抗菌薬の投与は注意を要する。その点、FOM はアレルギーによる副作用が少ない抗菌薬であることが高く評価されており、薬剤アレルギーを有する感染症の患者にも安全に使用されている。杉村らは、喘息のためテオフィリンを投薬中の慢性副鼻腔炎患者に FOM を少量長期経口投与し、臨床効果と副作用を検討した<sup>158)</sup>。1/4 例で中等度改善、3/4 例で軽度改善が認められたが、循環器系の副作用は認められず、FOM は喘息を合併した難治性の慢性副鼻腔炎症例に有効であることが確認された。このように FOM はマクロライド系抗菌薬を投与できない慢性副鼻腔炎症例においても有効な治療法となることが期待される。

マクロライド療法にも限界のあることが最近の研究により明らかになってきた<sup>163~165)</sup>。好酸球や IgE の関与が深い I 型アレルギー性の炎症が主体である症例、長期投与中の急性増悪症例、中耳道が高度に閉塞している症例、大きな鼻茸を有する症例などではマクロライドで十分な効果が期待できないと考えられている。また近年、肺炎などの呼吸器系感染症患者から分離される菌の中にかかり高い頻度でマクロライド耐性菌が認められ、マクロライドの少量長期投与と耐性菌出現の関連が考えられている<sup>166)</sup>。

### VIII. 薬剤アレルギー患者の感染症治療薬としての FOM

FOM はヒト血清蛋白質との結合はきわめて弱く、しかもその結合は可逆的な吸着によるもので、抗原性の低い抗菌薬として評価されており<sup>167~169)</sup>、薬剤アレルギーやある種の基礎疾患、合併症を持った症例の感染症の治療薬として安心して使用できる広範囲抗菌薬として、外科領域<sup>170)</sup>、内科領域<sup>171~173)</sup>、泌尿器科領域<sup>174)</sup>、耳鼻咽喉科領域<sup>175)</sup>で有用と評価されている (Table 7)。

林は、ペニシリン系およびセファロスポリン系抗菌薬皮内反応陽性 6 例、皮疹発症した 1 例および他の薬剤を連用した 1 例の計 8 例に FOM 2g を 1 日 2 回、2.5

Table 7. Fosfomycin administration to the patients with allergies induced by other agents

Department	Drug allergy	Application	Reference
Surgery	$\beta$ -lactam	surgical prophylaxis (cancer, appendicitis etc. )	170
Internal medicine	$\beta$ -lactam, TC, JM, CP Aspirin, Indomethacin etc.	acute bronchitis upper respiratory inflammation cystitis	171
	$\beta$ -lactam, MINO, SM Aspirin, etc.	collagenosis	173
	$\beta$ -lactam	hemodyscrasia	172
Urology	$\beta$ -lactam, CP, ST	urinary infection prostatitis epididymitis	174
Otorhinology	$\beta$ -lactam	pharyngitis, bronchitis otitis media sinusitis surgical prophylaxis, etc.	175

TC: tetracycline, JM: jyosamycin, CP: chloramphenicol, MINO: minocycline, SM: streptomycin,  
ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

～15.5日間点滴静注し、有効性を検討した。有効例は6/8例の成績であり、いずれの症例でもFOMによる副作用はまったく認められなかった<sup>170)</sup>。

山口らは、気管支喘息、鼻アレルギー、PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) 症候群などのアレルギー性疾患を基礎疾患として持ち、薬剤アレルギー歴のある28症例にFOM 3g/日を5～17日間経口投与し、その効果と副作用について検討した<sup>171)</sup>。上気道炎、急性気管支炎および膀胱炎の症例で、それぞれ62.9%、52.4%および100%の有効率を得ている。FOM投与時の副作用は消化器症状(4.8%)であり、薬剤アレルギーと思われる副作用は認められず、安全性の高いことが確認された。

鈴木と玉井は主に $\beta$ -ラクタム系抗菌薬によって誘発されたアレルギーや薬剤アレルギー歴を持つ24例の尿路感染症例にFOMを経口(1～2g/日)または静注(4～8g/日)で投与し、有効性と有用性を検討した<sup>174)</sup>。急性単純性膀胱炎(6/6例, 100%)、慢性複雑性尿路感染症(8/11例, 72.7%)および副睾丸炎1例を含め評価し得た18例中15例83.3%の有効率であった。有効性判定では23例を評価し、21例91.3%が有用性ありと認められた。また、全例で自覚異常および臨床検査異常値は認められず、他の抗菌薬によるアレルギー症例に有効であると評価している。

白戸らも、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往歴をもつ血液疾患患者の重症感染症8例にFOM 1回4gを1日2ないし3回点滴静注で単独または併用投与し、その治療効果と安全性について検討した<sup>172)</sup>。全例有効でFOMによる副作用は認めず、FOM単独あるいは併用療法はこれらの疾患に対し、有用かつ安全な治療法であると報告している。

高須賀は、耳鼻咽喉科領域の症例を以下の5群に分け、FOMを静注で投与し、有用性を検討した<sup>175)</sup>。他の抗菌薬による副作用群では20症例全例が有効で、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬などによる発疹などのアレルギー症状を改善した。 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬などの薬剤に対する皮内反応陽性のアレルギー素因保持群7症例、およびアレルギー性疾患の合併または既往歴のある群12症例に対しても、FOMによる副作用はほとんど認められず、有効に働いた。肝障害、腎障害、糖尿病などの重症合併症または基礎疾患を持つ群の6症例は、全例で症状の増悪や副作用を招くことなく、有効に働いた。他剤が無効症例および再発感染症の群13症例では約50%の改善率であった。このようにアレルギー関連の39症例で38例(97.4%)の有用性を示すFOMは、アレルギー素因を持つ患者に対して有用な感染症治療薬と考えられる。FOMは本来の抗菌作用以外にヒスタミンの遊離や脱顆粒の抑制などの抗アレルギー作用を持ち<sup>27,28,100)</sup>、臨床的にも蕁麻疹やアトピー性皮膚炎に対して一定の治療効果が確認されている<sup>101-103)</sup>。また重症喘息患者への使用例では、ステロイド節減効果や治療期間の短縮が報告されている<sup>99)</sup>。これらの成績から、FOMは難治小児気管支喘息、びまん性汎細気管支炎にきわめて高率に合併する副鼻腔炎に対してアレルギー症状を抑えつつ感染を治療するのに適した抗菌薬であると思われる。

全身性エリテマトーデス(SLE)は薬剤アレルギーを起こしやすいと言われている。向井らは、他の抗菌薬の使用により、薬疹などの副作用を繰り返したSLEを含む膠原病患者3例にFOMを使用した<sup>173)</sup>。このようにFOMはSLEなどの膠原病患者の感染症に対しても、薬剤アレルギーの面から安心して使用できる抗菌

薬である。もちろん、FOMの場合にも抗原性発現の可能性が完全に否定されているわけではなく<sup>176)</sup>、数はきわめて少ないがアナフィラキシーショックの例も報告されており<sup>177)</sup>、注意を払って使用しなければならないの言うまでもない。

### IX. 新しい臨床分野の可能性

すでに述べてきたようにさまざまな難治性の疾患でFOMによる治療が試みられてきたが (Table 8), 多くの場合は基礎研究の諸成績を参考に行われたのではなく、臨床が先行し、むしろそれらの臨床成績をもとにFOMの抗菌作用以外の薬理活性の研究が進展してきた。FOMの免疫系調節作用を前提に臨床検討がなされた症例としては、特発性肺線維症および膠原病性間質性肺炎<sup>111,112)</sup>、HAM<sup>104,105)</sup>、慢性副鼻腔炎<sup>155-157)</sup>および喘息を合併している慢性副鼻腔炎<sup>158)</sup>などがある。以下に、これまでに基礎研究で明らかにされてきた成績を基に、新たに臨床の対象となる可能性のある疾患を考察する。

炎症性腸疾患ではIL-1 $\beta$ とIL-1ra産生の不均衡が重要な病原因子と考えられている<sup>178)</sup>。また慢性間接リウマチでは滑液中のIL-1 $\beta$ とIL-1raの比が予後を規定する因子の1つと考えられている<sup>179)</sup>。一方、FOMはサルコイドーシス症例の肺胞マクロファージのIL-1 $\beta$ とIL-1raの比の不均衡を是正し、抗炎症的に作用することが報告されている<sup>113)</sup>。

シェーグレン症候群は慢性唾液腺炎・乾燥性角結膜炎による乾燥症候群を主症状とする難治性の自己免疫疾患である<sup>180)</sup>。FOMは、シェーグレン症候群モデルマウス<sup>181)</sup>の $\alpha$ -fodrinに対する自己抗体の産生を抑制することにより、唾液腺・涙腺における自己免疫病変に対して抑制的に作用することが石丸らによって明らかにされた<sup>182)</sup>。

Table 8. Known or possible clinical uses of fosfomycin in the treatment of diseases other than infections

	Disease	Reference
Known therapeutic response or efficacy of fosfomycin on various diseases	stomatitis	17
	asthma	18
	urticaria	100
	atopic dermatitis	101, 102
	HTL V-I-associated myelopathy	104, 105
	idiopathic pulmonary fibrosis	111, 112
	sarcoidosis	113
	cystic fibrosis	118
	kidney transplantation	94, 95
Possible clinical uses of fosfomycin based on basic studies	rheumatoid arthritis	113, 179
	inflammatory bowel disease	113, 178
	Sjögren's syndrome	182

アトピー性皮膚炎に対するFOMの治療効果はすでに報告がある<sup>100-102)</sup>。アトピー性皮膚炎では多くの場合、黄色ブドウ球菌や化膿レンサ球菌の感染を伴い<sup>183)</sup>、これらの菌が産生するスーパー抗原などの毒素が病状を悪化させると考えられている<sup>184)</sup>。実際、FOMはアトピー性患者末梢血由来のリンパ球を*in vitro*でスーパー抗原で刺激した際のIL-4の産生を抑制する (松井勝彦, 私信)。

このように、FOMの薬理作用から考えて、新たな対象疾患として関節リウマチ、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患やアトピー性疾患などが考えられ、それらの疾患に対するFOMの有用性が期待される。

### X. おわりに

マクロライドをはじめとするいくつかの抗菌薬は、本来の抗菌作用以外に宿主の生体防御系の賦活化や抗炎症作用など多彩な薬理作用を持つことが多くの研究により明かにされ、感染症以外の疾患に対する有用性も臨床的に確かめられている<sup>185-188)</sup>。FOMの場合も難治性疾患での臨床成績など抗菌作用以外の作用を示唆する臨床例がきっかけとなり、その後の基礎研究が展開されてきた。その結果、FOMが抗炎症作用、抗アレルギー作用など抗菌作用以外の生体機能修飾作用を持つことが明らかになり、それらの成績を前提に新たな臨床例での検討がなされるようになった。しかし、FOMの抗菌作用以外の薬理作用に関しての詳細はまだ十分には解明されていない。新たな薬理活性の作用機序を解明することは、FOMの感染症以外の疾患への適応を考えるうえで不可欠である。FOMの感染症以外の疾患に対する効果を眺めて見ると、免疫系を介した作用が強く示唆される。今後は、ヒト免疫担当細胞に対する作用機序を解明するとともに、感染症以外のどのような病態を有する疾患がFOMによる治療の対象となるかを、疾患の成立の機序や病態の増悪の機序と基礎研究の知見とを照らしあわせて、合目的に考えていく必要があると思われる。

感染症治療の視点から眺めたとき、安全性が高く免疫修飾作用をもつFOMは、薬剤アレルギー、喘息、膠原病など免疫系の異常を伴う基礎疾患を持つ患者の感染症の治療に有用な抗菌薬であると思われる。また高齢者の感染症では何らかの基礎疾患を有する場合が多く、各種臓器の機能も低下しており抗菌薬の投与により思わぬ副作用が生じることも知られている。FOMはこのように何らかの基礎疾患を有する高齢者などの感染症の治療にも有用な抗菌薬であると思われる。

### 謝 辞

本総説の作成に際してご指導ご鞭撻を頂いた帝京大学名誉教授今野昌俊先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 鶴岡 勉, 岩沢博行, 入子祥子, 他: ホスホマイシ

- ンナトリウムの物理的・化学的性質と製剤の安定性。化学療法の領域 12: 2075~2078, 1996
- 2) 鶴岡 勉, 入子祥子, 高杉益充: ホスホマイシンナトリウムの臨床薬理。化学療法の領域 12: 1873~1881, 1996
  - 3) Kahan F M, Kahan J S, Cassidy P J, et al.: The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 235: 364~386, 1974
  - 4) Inouye S, Watanabe T, Tsuruoka T, et al.: An increase in the antimicrobial activity *in vitro* of fosfomicin under anaerobic conditions. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 657~666, 1989
  - 5) Suárez J E, Mendoza M C: Plasmid-encoded fosfomicin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 791~795, 1991
  - 6) 小原康治, 橋本 一: 臨床分離株を中心としたホスホマイシンの耐性機構。 *Jpn. J. Antibiotics* 49: 533~543, 1996
  - 7) Traub W H: Interactions of antimicrobial drugs and combined phagocytic/serum bactericidal activity of defibrinated human blood against *Serratia marcescens*. III.  $\beta$ -lactam antibiotics and fosfomicin. *Chemotherapy* 29: 48~57, 1983
  - 8) Seger R A, Mühlebach T: Interaction of phagocytic cells with antibiotics: uptake and intracellular killing activity. *Acta Paediatrica Hungarica* 29: 153~158, 1988~1989
  - 9) 田吹和雄: サルモネラ下痢症に対する化学療法剤の基礎的並びに臨床的検討。 *感染症学雑誌* 65: 61~76, 1991
  - 10) Trautmann M, Meincke C, Vogt K, et al.: Intracellular bactericidal activity of fosfomicin against Staphylococci: a comparison with other antibiotics. *Infection* 20: 350~354, 1992
  - 11) 森口直彦, 八木和郎, 山本 隆, 他: 腸管出血性大腸菌の薬剤感受性と抗菌剤投与について一堺市での集団中毒から一。 *Jpn. J. Antibiotics* 50: 591~596, 1997
  - 12) 佐藤 肇, 中西好子, 鈴木博之, 他: Fosfomicin 内服による感染性腸炎に対する有用性の検討—*Campylobacter jejuni* 腸炎を中心に—。 *小児科臨床* 37: 2189~2204, 1984
  - 13) 林 泉, 塩谷讓司, 高橋みゆき, 他: ホスホマイシン。化学療法の領域 12 (S-1): 126~138, 1996
  - 14) 林 泉, 桜井雅紀, 唐渡敦也, 他: MRSA, *P. aeruginosa* の複数菌感染症に対する Fosfomicin+Sulbactam/Cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討。II. 時間差攻撃療法と最強療法。 *Jpn. J. Antibiotics* 47: 991~1005, 1994
  - 15) 菅野由美子, 高田利彦, 菅野利恵, 他: *Pseudomonas aeruginosa* に対する各種抗菌薬の殺菌力におよぼす fosfomicin の影響。 *日化療会誌* 43: 735~741, 1995
  - 16) 領木忠男: 抗緑膿菌作用に対する抗生物質とヒト好中球の協力効果。 *大阪医大誌* 50: 60~72, 1991
  - 17) Pérez P, Herrera I, Martín M, et al.: Enhanced susceptibility of *Escherichia coli* pretreated with RP 7293 to leukocyte activity: Comparison with other antimicrobial agents. *Chemotherapy* 40: 99~103, 1994
  - 18) Fernández P P, Herrera I, Martínez P, et al.: Enhancement of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to phagocytosis after treatment with fosfomicin compared with other antimicrobial agents. *Chemotherapy* 41: 45~49, 1995
  - 19) 大友俊充, 碓井之雄, 一番良利, 他: 莢膜保有黄色ブドウ球菌のホスミシンによる細胞表層の変動と莢膜産生阻害について。 *日化療会誌* 43: 994, 1995
  - 20) Hirota K, Murakami K, Nemoto K, et al.: Fosfomicin reduces CD 15 s-related antigen expression of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1083~1087, 1998
  - 21) 弘田克彦, 村上欣也, 村上圭史, 他: A 群レンサ球菌の KB 細胞への付着性と細胞侵入性に及ぼす FOM の影響。 *日化療会誌* 46: 36, 1998
  - 22) 原 哲郎, 荒明美奈子, 小林宏行: *In vitro* における緑膿菌バイオフィルムに対する Fosfomicin (FOM) の影響。 *日化療会誌* 45: 374, 1997
  - 23) Kumon H, Ono N, Iida M, et al.: Combination effect of fosfomicin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1038~1044, 1995
  - 24) Orts A, Vila J, Vialón J M, et al.: Effect of fosfomicin on the thrombocytal aggregation induced by ADP. *Chemotherapy* 23 (Suppl.1): 227~233, 1977
  - 25) Bendirdjian J P, Morin J P, Foucher B, et al.: Effect of fosfomicin on respiration by rat kidney mitochondria. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 4: 57~62, 1978
  - 26) Bertelli A, Schinetti M L, Greco R M: Effect of fosfomicin on cyclic nucleotides of rat mast cells. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 4: 49~51, 1978
  - 27) Schinetti M L, Greco R, Giovannini L, et al.: *In vitro* effects of phosphomycin on intracellular cyclic nucleotides and histamine releases. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 5: 363~365, 1979
  - 28) Bertelli A, Giovannini L: Fosfomicin inhibition of pulmonary histamine release induced by aminoglycosides. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 6: 329~332, 1980
  - 29) Morin J P, Bendirdjian J P, Fillastre J P, et al.: Interference of fosfomicin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 4: 63~66, 1978
  - 30) Viotte G, Morin J P, Bendirdjian J P, et al.: The effects of increasing doses of fosfomicin, gentamicin and their association on the rat kidney. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 6: 317~324, 1980
  - 31) Bertelli A, Giovannini L, Paparelli A: Reduced gentamicin nephrotoxicity by fosfomicin association. *Future Trends in Chemotherapy* 4: 429~432, 1981
  - 32) Palmieri L, Cioni L, Puccini R, et al.: A study on reduced gentamicin nephrotoxicity and increased antibacterial action by a gentamicin-fosfomicin association *in vitro* and *in vivo*. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 9: 537~543, 1983
  - 33) Inouye S, Niizato T, Takeda U, et al.: Protective effect of fosfomicin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin. *J. Pharm. Dyn.* 5: 659~669, 1982
  - 34) Inouye S, Niizato T, Komiya I, et al.: Mode of protective action of fosfomicin against dibekacin-induced nephrotoxicity in the dehydrated rats. *J.*

- Pharm. Dyn. 5: 941~950, 1982
- 35) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 他: アミノ配糖体抗生剤による聴器障害に対する Fosfomycin の軽減作用とその機序に関する研究。日耳鼻 86: 1488~1496, 1983
- 36) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他: アミノ配糖体薬剤の聴器毒性に対する Fosfomycin の影響について。Ear Res. Jpn. 13: 115~119, 1982
- 37) 武田 元, 和田光一, 田中 容, 他: 抗生剤の腎毒性に関する研究 (第13報) 一家兎における fosfomycin と aminoglycoside 併用時の腎障害について一。日化療誌 30: 588, 1982
- 38) 藤田公生, 藤田弘子, 阿曾佳郎: アミノ配糖体系抗生物質の腎蓄積に対するホスホマイシンの効果。Jpn. J. Antibiotics 36: 3392~3394, 1983
- 39) Kreft B, Marre R, Schulz E, et al.: Experimentelle untersuchungen zur nephroprotektiven wirkung von fosfomycin. Wien. Med. Wochenschr. 4: 83~88, 1987
- 40) 新里鉄太郎, 大西正敏, 西山省二, 他: Arbekacin と Vancomycin の腎毒性に関する基礎的検討。Jpn. J. Antibiotics 47: 664~675, 1994
- 41) 吉山友二, 菅家甫子, 小林輝明: ホスホマイシンまたはラタモキシセフ併用によるイセパマイシンの腎毒性軽減効果。化学療法の領域 14: 10324~1037, 1998
- 42) Neuman M: Comparative study of the renal toxicity of amikacin alone and combined with fosfomycin. Int. J. Clin. Pharm. Res. 2: 9~20, 1982
- 43) 中野修道, 加藤正和, 山中雅夫, 他: 泌尿器疾患に対する Fosfomycin, アミノ配糖体の単独および併用による腎機能への影響—特にパラメーターとしての NAG 活性値について—。西日泌尿 46: 815~824, 1984
- 44) 溝口裕昭, 酒本貞昭, 有田 慈, 他: 尿中 NAG 活性よりみた Fosfomycin のアミノ配糖体腎毒性軽減作用についての検討。西日泌尿 49: 127~131, 1987
- 45) 大森正志, 横田武彦, 香川県 TEKK グループ: Fosfomycin の Dibekacin 腎毒性軽減作用について—併用投与による尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase 排泄の検討—。西日泌尿 47: 59~64, 1985
- 46) Marre R, Schulz E, Hedtke D, et al.: Influence of fosfomycin and tobramycin on vancomycin-induced nephrotoxicity. Infection 13: 190~192, 1985
- 47) Nakamura T, Hashimoto Y, Kokuryo T, et al.: Effects of fosfomycin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats. Pharmaceutical Research 15: 734~738, 1998
- 48) Beauchamp D, Gourde P, Simard M, et al.: Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 2204~2210, 1992
- 49) Marre R, Schulz E, Graefe H, et al.: Teicoplanin: renal tolerance and pharmacokinetics in rats. J. Antimicrob. Chemother. 20: 697~704, 1987
- 50) Leach J L, Wright C G, Edwards L B, et al.: Effect of topical fosfomycin on polymyxin B ototoxicity. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 116: 49~53, 1990
- 51) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究。癌と化学療法 11: 2400~2407, 1984
- 52) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 他: Cisplatin の腎毒性に対す Fosfomycin の予防効果。Jpn. J. Antibiotics 38: 62~68, 1985
- 53) 小川隆嗣, 領家和男, 浜田 驥: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果に関する形態学的観察。J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 23: 84~91, 1988
- 54) Schweitzer V G, Dolan D F, Abrams G E, et al.: Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin. Laryngoscope 96: 948~958, 1986
- 55) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他: 抗悪性腫瘍剤 Cisplatin の聴器毒性に対する Fosfomycin の軽減作用に関する実験的研究。日耳鼻 87: 833~840, 1984
- 56) Church M W, Kaltenbach J A, Blakley B W, et al.: The comparative effects of sodium thiosulfate, diethyldithiocarbamate, fosfomycin and WR-2721 on ameliorating cisplatin-induced ototoxicity. Hearing Research 86: 195~203, 1995
- 57) Kaltenbach J A, Church M W, Blakley B W, et al.: Comparison of five agents in protecting the cochlea against the ototoxic effects of cisplatin in the hamster. Otolaryngol. Head Neck Surg. 117: 493~500, 1997
- 58) 岡村州博, 中嶋正明, 山田和徳, 他: 婦人科癌患者への cis-platinum 投与およびホスホマイシン同時併用時における尿中 N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミンダーゼ (NAG) の変動。臨婦産 39: 345~348, 1985
- 59) 松岡 良, 井上哲朗, 宮村研二, 他: シスプラチンの腎障害の指標としての尿中 N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) 排泄量の測定の意義と Fosfomycin (FOM) 併用による腎毒性軽減効果。日本産科婦人科学会雑誌 38: 2037~2044, 1986
- 60) 長田久文, 根岸達郎, 小清水勉, 他: 卵巣癌に対する CAP 療法時の尿中 N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) 値の変動。産科と婦人科 10: 1907~1910, 1987
- 61) 須賀清博, 中桐善康, 錦織恭子, 他: 子宮頸癌 CDDP 動注化学療法における FOSFOMYCIN 併用の腎毒性軽減について。産婦中四会誌 39: 112~117, 1990
- 62) Hayashi M, Numaguchi M, Watabe H, et al.: Cisplatin-induced nephrotoxicity and the protective effects of fosfomycin on it as demonstrated by using a crossover study of urinary metabolite levels. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 76: 590~595, 1997
- 63) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 他: 尿中 NAG および  $\gamma$ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害: Fosfomycin 併用投与の効果について。泌尿紀要 32: 1237~1245, 1986
- 64) 斎藤雅昭, 政木貴則, 加藤弘彰, 他: CDDP 腎毒性に対する FOM の軽減効果に関する臨床的検討。泌尿紀要 34: 782~789, 1988
- 65) 与儀実夫, 池内隆夫, 甲斐祥生: CDDP 腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果の検討。泌尿紀要 35: 615~621, 1989
- 66) Umeki S, Watanabe M, Yagi S, et al.: Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. Am. J. Med. Sci. 295: 6~10, 1988
- 67) 中積泰人, 藤村政樹, 金森一紀, 他: Cisplatin の腎

- 障害と血中動態における Fosfomycin の有用性の検討。肺癌 35: 287~293, 1995
- 68) 小犬丸貞裕, 熊野伸子, 大泉耕太郎, 他: 肺癌に対するシスプラチンとホスホマイシン併用の試み。肺癌 25: 921, 1985
- 69) Kumano N, Koinumaru S, Oizumi K, et al.: *cis*-Diamminedichloroplatinum (CDDP) —Fosfomycin (FOM) combination in lung cancer patients with respect to the peripheral T lymphocyte subsets. *Tohoku J. exp. Med.* 148: 333~334, 1986
- 70) 安斎友博: Cisplatin の副作用に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的・臨床的研究。耳鼻臨床補 10: 1~24, 1987
- 71) 久保田彰, 吉田豊一, 佃 守, 他: Creatinine Clearance (Ccr) と尿中  $\beta$ -D-n-acetyl-glucosamidase (NAG) とを指標とした CDDP 腎障害の検討。癌と化学療法 16: 2599~2605, 1989
- 72) 村尾正治: Cisplatin の聴力障害に対し Fosfomycin の併用を試みた神経芽細胞腫の 1 例。癌と化学療法 14: 1172~1174, 1987
- 73) 谷口洋子, 澤 立子, 軽部敏昭, 他: CDDP 投与による副作用軽減の試み。小児がん 23: 138~140, 1987
- 74) Weitman S D, Kamen B A: Fosfomycin—friend or foe? *Pediatric Hematology and Oncology* 8: VII~VIII, 1991
- 75) 菅原俊一, 熊野伸子, 本宮雅吉: ホスホマイシンによるシスプラチンの効果修飾。Biotherapy 5: 499~502, 1991
- 76) 暮部 勝: 抗菌薬による抗腫瘍薬の副作用の軽減。臨床医 12: 270~276, 1986
- 77) Bührer C, Atzpodiën J, Öz S, et al.: Fosfomycin does not reduce cytostatic activity of *cis*-platinum against human osteosarcoma cell lines *in vitro*. *Pediatric Hematology and Oncology* 8: 243~249, 1991
- 78) Olson J J, Truelson J M, Street N: *In vitro* interaction of cisplatin and fosfomycin on squamous cell carcinoma cultures. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120: 1253~1257, 1994
- 79) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 他: Cisplatin の抗腫瘍効果に対する Fosfomycin の影響について。耳鼻臨床補 10: 25~29, 1987
- 80) 相良憲幸, 中野敬次, 相澤真澄夫, 他: CDDP の抗腫瘍活性に及ぼす Fosfomycin 併用の実験的検討。癌と化学療法 15: 97~100, 1988
- 81) 村橋 勲, 細谷吉克, 迎圭一郎, 他: スードマウスの腎被膜下に異種移植したヒト泌尿生殖器系癌に対する Fosfomycin と Cisplatin の単独または併用投与の結果について。癌と化学療法 18: 211~214, 1991
- 82) Wagner T, Kreft B, Bohlmann G, et al.: Effects of fosfomycin, mesna, and sodium thiosulfate on the toxicity and antitumor activity of cisplatin. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 114: 497~501, 1988
- 83) Fisher M A, Talbot G H, Maislin G, et al.: Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am. J. Med.* 87: 547~552, 1989
- 84) Kreft B, de Wit C, Marre R, et al.: Experimental studies on the nephrotoxicity of amphotericin B in rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 28: 271~281, 1991
- 85) Schell R E, Tran N V, Bramhall J S: Amphotericin B-induced changes in renal membrane permeation: a model of nephrotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 159: 1165~1170, 1989
- 86) Andersen R, Boedicker M, Ma M, et al.: Adverse reactions associated with pentamidine isethionate in AIDS patients: recommendations for monitoring therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 20: 862~868, 1986
- 87) Feddersen A, Sack K: Experimental studies on the nephrotoxicity of pentamidine in rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 28: 437~446, 1991
- 88) 柳沼恵一, 早坂洋司, 村田信二郎, 他: Fosfomycin・ナトリウム塩のラット静脈内投与後における体内挙動。薬剤学 35: 190~198, 1975
- 89) Calne R Y, White D J G, Thiru S, et al.: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 23 & 30: 1323~1327, 1978
- 90) Sack K, Schulz E, Marre R, et al.: Fosfomycin protects against tubulotoxicity induced by *cis*-diaminodichloroplatin and cyclosporin A in the rat. *Klin. Wochenschr.* 65: 525~527, 1987
- 91) 青木明彦: Cyclosporin 腎毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的検討。移植 25: 157~162, 1989
- 92) Schlumpf R, Largiadèr F, Uhlschmid G K, et al.: Is cyclosporine toxic for transplanted pancreatic islets? *Transplant. Proc.* 18: 1169~1170, 1986
- 93) 中河宏治, 山下隆史, 大平雅一, 他: Cyclosporin 投与による臍ラ島障害に対するホスホマイシンおよびニコチン酸アミドの予防効果について。移植 24: 558~564, 1989
- 94) Hoyer J, Sack K, Schulz E, et al.: Improvement of initial graft function after renal transplantation by fosfomycin. *Transplant. Proc.* 19: 4043~4044, 1987
- 95) Hoyer J, Winterhoff R, Fricke L, et al.: Influence on the long-term outcome of renal allografts by fosfomycin. *Transplant. Proc.* 29: 2948~2950, 1997
- 96) Morikawa K, Oseko F, Morikawa S, et al.: Immunosuppressive activity of fosfomycin on human T-lymphocyte function *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2684~2687, 1993
- 97) 田中廣一: 難治性口内炎に対する検討。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編), p.173~177, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 98) 無江季次, 大津 浩, 谷口幸彦, 他: 重症喘息の抗生剤治療。—ホスホマイシン (FOM) 投与の臨床的効果—。Prog. Med. 3: 1582~1588, 1983
- 99) Ida S, Shindoh Y, Takishima T: Effect of antibiotics on immediate hypersensitivity reactions *in vitro*: Suppression of IgE-mediated histamine release from peripheral blood basophils by fosfomycin. *Microbiol. Immunol.* 31: 975~984, 1987
- 100) 田中 信, 高槻 覚: じんま疹に対するホスホマイシンカルシウム (ホスミン) の臨床効果。基礎と臨床 23: 593~596, 1989
- 101) 田中 信: アトピー性皮膚炎に対する検討。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編), p.178~184, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995



- 102) 田中 信: アトピー性皮膚炎に対する FOM の効果。一ケトフェチンとの比較検討日治療会誌。43: 996, 1995
- 103) 納 光弘: HAM (HTLV-I-associated myelopathy). *Current Concepts in Infectious Diseases* 10: 16~17, 1991
- 104) 中川正法, 丸山芳一, 納 光弘: HAM/TSP, AIDS の治療。日本臨牀 52: 3019~3025, 1994
- 105) 綾部光芳, 合原るみ, 飯島浩之, 他: HAM 患者におけるホスホマイシン投与による免疫能の変化。第 37 回日本神経学会総会プログラム, p.100, 1996
- 106) 川畑政治, 山野嘉久, 町頭幸一, 他: HAM に対する検討。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編), p.185~187, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 107) Yamano Y, Machigashira K, Ijichi S, et al.: Alteration of cytokine levels by fosfomycin and prednisolone in spontaneous proliferation of cultured lymphocytes from patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J. Neurological Sciences* 151: 163~167, 1997
- 108) 森川景子, 鳥井郁子, 森川 茂: HTLV-1 virus 感染細胞に対するホスホマイシンの作用。日治療会誌 46: 115, 1998
- 109) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al.: Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. NeuroVirol.* 2: 345~355, 1996
- 110) 杉本峯晴, 松本充博, 今村文哉, 他: HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 患者のリンパ球機能に及ぼすエリスロマイシンの影響。炎症 10: 387~391, 1990
- 111) 長井苑子, 三國谷 雄, 泉 孝英: 肺線維症に対する検討。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編), p.188~190, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 112) 長井苑子, 三國谷 雄, 泉 孝英: 肺線維症症例に対するホスミンの投与の臨床的検討。日治療会誌 43: 995, 1995
- 113) 三國谷 雄, 長井苑子, 泉 孝英: FOM 投与後における間質性肺疾患 (ILD) 症例由来末梢血単核球のサイトカイン産生。日治療会誌 46: 37, 1998
- 114) 三國谷 雄, 長井苑子, 泉 孝英: ホスホマイシンの呼吸器疾患に対する効果。臨床と微生物 25: 443~446, 1998
- 115) 原田 昇, 高林ふみ代, 本多由美子, 他: 急性膵組織障害に対するホスホマイシン投与の効果。長崎医学会雑誌 65: 475~481, 1990
- 116) 坂東隆文, 豊島 宏: 難治性胆管炎 (Caroli 病) にホスミンを長期投与した 1 例。外科診療 26: 533~536, 1984
- 117) 笠岡千孝: 重症胆管炎を併発した Lemmel 症候群の一例—ペニロン。抗生物質の併用療法にて症状改善をみた症例—。Prog. Med. 7: 385~388, 1987
- 118) Katznelson D, Yahav Y, Rubinstein E: Fosfomycin in the treatment of cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3: 213, 1984
- 119) Morikawa K, Oseko F, Morikawa S: Immunomodulatory effect of fosfomycin on human B-lymphocyte function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 270~275, 1993
- 120) 森 健次: 抗生剤の培養ヒトリンパ球抗体産生能に及ぼす影響。久留米医学会雑誌 56: 1314~1326, 1993
- 121) 森川景子, 鳥井郁子, 森川 茂: ヒト T リンパ球による Th 1 型および Th 2 型サイトカイン産生に及ぼす fosfomycin (FOM) の作用。日治療会誌 45: 373, 1997
- 122) 中川朋幸, 井上 玄, 杉原徳彦, 他: ホスホマイシンのリンパ球に対する影響。日治療会誌 46: 37, 1998
- 123) 有川圭介, 本田順一, 大窪恭光, 他: Fosfomycin のサイトカイン産生に及ぼす影響—IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF  $\alpha$  を中心に—。日治療会誌 43: 992, 1995
- 124) 森川景子, 渡部宏臣, 荒明美奈子, 他: Fosfomycin のヒト単球による chemokine 産生能に及ぼす効果。日治療会誌 43: 992, 1995
- 125) Morikawa K, Watabe H, Araake M, et al: Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 1366~1370, 1996
- 126) 森川景子: ヒト T, B リンパ球, 単球に対する作用。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編), p.159~164, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 127) 三國谷 雄, 長井苑子, 泉 孝英: サイコイドーシス症例肺胞マクロファージのサイトカイン産生に及ぼすエリスロマイシン, ホスミン, プレドニンの影響。Jpn. J. Antibiotics 48: 111~113, 1995
- 128) 三國谷 雄, 長井苑子, 泉 孝英: サルコイドーシス症例肺胞マクロファージの IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra) 遺伝子発現, タンパク質産生に及ぼすホスホマイシンの影響。日治療会誌 43: 993, 1995
- 129) 松本哲哉, 館田一博, 古谷信彦, 他: U 937 細胞の LPS 刺激後の Ca 取り込みに及ぼすホスホマイシンの影響。日治療会誌 46: 211, 1998
- 130) Höger P H, Seger R A, Schaad U B, et al.: Chronic granulomatous disease: uptake and intracellular activity of fosfomycin in granulocytes. *Pediatric Reseach* 19: 38~44, 1985
- 131) 猿渡直子, 本田順一, 杉原栄一郎, 他: Fosfomycin の好中球機能抑制作用について。日治療会誌 44 (Suppl.-B): 86, 1996
- 132) 本田順一, 杉原栄一郎, 草場珠郁子, 他: Fosfomycin の好中球機能に及ぼす影響について。日治療会誌 45: 372, 1997
- 133) 草場珠郁子, 本田順一, 大窪恭光, 他: Fosfomycin の好中球細胞内 Ca<sup>2+</sup>代謝に及ぼす影響。日治療会誌 46: 37, 1998
- 134) Honda J, Ohkubo Y, Kusaba M, et al.: Fosfomycin (FOM: 1 R-2 S-epoxypropylphosphonic acid) suppress the production of IL-8 from monocytes via the suppression of neutrophil function. *Immunopharmacology* 39: 149~155, 1998
- 135) 幸山 正, 滝沢 始, 山本一彦: ヒト好酸球, 気道上皮の IL-8 産生に対するホスホマイシンの効果検討。日本感染症学会第 46 回東地方総会抄録, p 71, 1997
- 136) 幸山 正, 滝沢 始, 河崎 伸, 他: アレルギー性炎症におけるヒト好酸球の IL-8 産生, 制御に関する各種薬剤の影響。Jpn. J. Antibiotics 51 (Suppl.A): 131~133, 1998
- 137) 進士ひとみ, 小林和夫: 細菌感染症。臨床免疫 30:

- 207~213, 1998
- 138) MacMicking J, Xie Q, Nathan C: Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.* 15: 323~350, 1997
- 139) 渡部宏臣: マウス免疫系細胞に対する作用。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉孝英, 橋本一, 林泉編), p.155~158, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 140) 渡部宏臣, 小林香, 山本彰彦: マウス腹腔マクロファージのサイトカイン産生に及ぼすホスホマイシンの影響。日化療会誌 43: 991, 1995
- 141) 三國谷雄, 渡部宏臣: LPS 低応答性 C3H/HeJ マウスマクロファージの IL-1 $\alpha$  産生に及ぼすホスホマイシンの影響。日化療会誌 46(Suppl.-A): 211, 1998
- 142) 渡部宏臣, 小林香, 三國谷雄: ホスホマイシンは iNOS 遺伝子発現を抑制することにより一酸化窒素産生を抑制する。日化療会誌 45: 372, 1997
- 143) 渡部宏臣, 三國谷雄, 村瀬えるみ: エンドトキシン投与マウスの一酸化窒素産生に対するホスホマイシンの抑制作用。日化療会誌 46: 35, 1998
- 144) 渡部宏臣, 村瀬えるみ, 三國谷雄: 黄色ブドウ球菌およびリボタイコ酸刺激マクロファージの一酸化窒素産生に対するホスホマイシンの抑制作用。日化療会誌 46: 35, 1998
- 145) 中川明幸, 河合伸, 酒寄亨, 他: LPS 病態における内因性サイトカインにおよぼす各種薬剤の影響。日化療会誌 46 (Suppl. -A) : 212, 1998
- 146) Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, et al.: Immunomodulating effect of fosfomycin on gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 41: 308~313, 1997
- 147) 鳥井郁子, 森川茂: マウス遅延型アレルギーに対する作用。ホスホマイシン—新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉孝英, 橋本一, 林泉編), p.149~154, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 148) 木本誠, 斎藤真実, 石坂重昭: TGF- $\beta$  様作用を示すホスホマイシンの作用機構の解析。日化療会誌 46 (Suppl.-A): 208, 1998
- 149) 岡本美孝, 松崎全成, 更級則男, 他: 鼻疾患におけるサイトカイン・細胞接着分子の動態とウイルス抗原の関与。日本鼻科学会誌 32: 293~303, 1994
- 150) 羽柴基之, 洲崎春海, 吉田茂, 他: 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン (試案)。Jpn. J. Antibiotics 51 (Suppl. -A) : 86~89, 1998
- 151) 宮本直哉, 羽柴基之, 馬場駿吉: 慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン長期投与療法の用量設定試験。Jpn. J. Antibiotics 51(Suppl.-A): 96~99, 1998
- 152) 洲崎春海, 菊地茂, 大氣誠道, 他: 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン少量長期投与療法—炎症性サイトカインに対する効果—。Therapeutic Research 15: 4733~4734, 1994
- 153) 岡本美孝, 更級則夫, 松崎全成, 他: 慢性副鼻腔炎へのロキシシロマイシン療法—単独投与の有効性と作用機序について—。耳鼻臨床 87: 997~1005, 1994
- 154) 横田雅司, 和田廣己, 木村洋: 慢性中耳炎・慢性副鼻腔炎に対する Fosfomycin 経口投与の臨床効果について。Prog. Med. 3: 1357~1362, 1983
- 155) 菊島一仁, 松崎全成, 荻野純, 他: 慢性副鼻腔炎に対する Fosfomycin (FOM) ネブライザーの有効性についての検討。日化療会誌 46: 47, 1998
- 156) 大塚三和子, 一川聡夫, 河合信孝, 他: 慢性副鼻腔炎に対するホスホマイシン少量長期投与の臨床効果検討。日化療会誌 46: 47, 1998
- 157) 片岡真吾, 渡邊光一郎, 川内秀之: 慢性副鼻腔炎におけるホスホマイシンの少量長期投与の有用性の検討。日化療会誌 46: 47, 1998
- 158) 杉村浩美, 市村恵一, 竹内直信, 他: 喘息合併難治性副鼻腔炎症例の Fosfomycin による治療成績—Preliminary study—。第99回耳鼻咽喉科学会総会, 要旨 #79, 1998
- 159) 鈴木秀明, 池田勝久, 下村明, 他: 慢性副鼻腔炎における好中球動員および IL-8 産生に対するマクロライド少量長期投与の効果。日化療会誌 48: (Suppl.-A): 108~110, 1995
- 160) 吉田和秀, 渡辺徳武, 分藤準一, 他: 慢性副鼻腔炎におけるマクロライド系抗生物質の有効例について。Jpn. J. Antibiotics 50 (Suppl. -A): 12~14, 1997
- 161) 藤田健一郎, 清水猛史, 臼井智子, 他: 慢性副鼻腔炎の鼻汁中の好中球数および IL-8 値とマクロライド系抗生物質の効果。Jpn. J. Antibiotics 51 (Suppl. -A): 124~127, 1998
- 162) Weinberger M, Hudgel D, Spector S, et al.: Inhibition of theophylline clearance by troleandomycin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59: 228~231, 1977
- 163) 平野浩二, 池田勝久, 下村明, 他: 慢性副鼻腔炎におけるニューマクロライドの有効例・無効例の検討。耳展 38 (補3) : 251~257, 1995
- 164) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫: マクロライド療法の有効性と副鼻腔粘膜病理。耳展 38 (補3) : 269~273, 1995
- 165) 石戸谷淳一, 小口直彦, 王娜亜, 他: マクロライド療法に対する慢性副鼻腔炎の有効例と無効例の特徴。Jpn. J. Antibiotics 48(Suppl. -A): 11~13, 1995
- 166) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: 薬剤耐性肺炎球菌の臨床的意義と対策。耐性菌出現の背景と現状。化学療法の領域 14: 1327~1338, 1998
- 167) 小枝武美, 柴田右一, 浅岡宏康, 他: Fosfomycin-Na 塩に関する一般薬理学的研究。Jpn. J. Antibiotics 32: 180~190, 1979
- 168) 柴田右一, 井沢正典, 柴崎義明, 他: Fosfomycin の抗原性に関する検討。Jpn. J. Antibiotics 34: 16~20, 1981
- 169) 竹内良夫, 栗山純一, 西村葉子, 他: Fosfomycin のアレルギー誘発能に関する基礎的研究 (1)。日化療会誌 36: 397~402, 1988
- 170) 林尚彦: 外科領域におけるホスホマイシンの使用経験—PCs・CEPs アレルギー, 他剤無効症例を中心に—。基礎と臨床 16: 5391~5396, 1982
- 171) 山口道也, 相原浩, 佐久間文男, 他: 薬剤アレルギー患者に対する Fosfomycin (FOM) 投与の影響。薬理と治療 12: 2117~2123, 1984
- 172) 白戸りさ, 阿多雄之, 和田秀穂, 他:  $\beta$ -lactam 系抗生物質にアレルギーを持つ血液疾患患者における重症感染症に対する Fosfomycin の使用経験。診療と新薬 24: 1322~1327, 1987
- 173) 向井正也, 佐川昭, 藤咲淳, 他: 膠原病患者における Fosfomycin (FOM) の使用経験—薬剤アレルギーとの関連について—。薬理と治療 12: 387~393, 1984
- 174) 鈴木恵三, 玉井秀亀: 抗菌剤により誘発されたアレルギー患者に対する Fosfomycin の有効性と有用性の検討。Jpn. J. Antibiotics 39: 141~153, 1986
- 175) 高須賀信夫: 耳鼻咽喉科領域におけるホスホマイシ

- ン (FOM) の有用性—特に薬物アレルギーに関連して—。基礎と臨床 27: 1106~1118, 1993
- 176) 竹内良夫, 西村葉子, 栗山純一, 他: Fosfomycin のアレルギー誘発能に関する基礎的研究 (2)。日化療会誌 37: 426~431, 1989
- 177) 小笠原由法, 外岡立人, 松本隆任, 他: ホスホマイシン (FOM) 投与によりアナフィラキシーショックを生じた 1 例。小児科 30: 109~111, 1989
- 178) Casini-Raggi V, Kam L, Chong Y J T, et al.: Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. J. Immunol. 157: 2434~2440, 1995
- 179) Miller L C, Lynch E A, Isa S, et al.: Balance of synovial fluid IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist and recovery from Lyme arthritis. Lancet 341: 146~148, 1993
- 180) 林 良夫, 浜野弘規, 羽地則雄: Sjögren 症候群疾患モデルの現状と展望。医学のあゆみ 163: 109~112, 1992
- 181) Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al.: Identification of  $\alpha$ -fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. Science 276: 604~607, 1997
- 182) 石丸直澄, 林 良夫: シェーグレン症候群モデルマウスにおけるホスホマイシン投与の影響。日化療会誌 46 (Suppl.-A): 209, 1998
- 183) 秋山尚範, 神崎寛子, 多田謙治, 他: アトピー性皮膚炎と細菌感染症。化学療法の領域 11: 465~471, 1995
- 184) 夏秋 優: 細菌性スーパー抗原と皮膚。化学療法の領域 11: 473~478, 1995
- 185) Labro M T: Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? J. Antimicrob. Chemother. 41 (Suppl. B): 37~46, 1998
- 186) Barrett J F: The immunomodulatory activities of antibacterials. Exp. Opin. Invest. Drugs 4: 551~557, 1995
- 187) Shalit I: Immunological aspects of new quinolones. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10: 262~266, 1991
- 188) Tilley B C, Alarcón G S, Heyse S P, et al.: Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 122: 81~89, 1995
- (Fosfomycin の新作用に対しては「効能・効果」の承認はなされていない)

## Non-antibacterial pharmacological activities of fosfomycin: a clinical perspective

Hiroomi Watabe

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.,  
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama, 222-8567, Japan

Fosfomycin (L-*cis*-1,2-epoxypropyl phosphonic acid, MW 138), a small molecule, is a broad-spectrum bactericidal antibiotic, which is structurally unrelated to all other classes of antimicrobial agents. In 1980 fosfomycin was introduced to clinics in Japan. Since then it has been used in the treatment of various infections, and its usefulness and low toxicity have been confirmed. During the past 18 years, therapeutic efficacy and response to fosfomycin in the treatment of various diseases other than infections have been described. These diseases include stomatitis, asthma, atopic dermatitis and pancreatitis. Fosfomycin has a protective effect against nephrotoxicity induced by other agents such as aminoglycosides and cisplatin. However, these newly found pharmacological activities of fosfomycin can not be explained by only the antibacterial mechanism itself. Recent advances in *in vitro* and *in vivo* research on fosfomycin have demonstrated that fosfomycin affects the host immunological response. Fosfomycin has direct immunomodulatory activities on host immune cells such as lymphocytes, monocytes, macrophages, neutrophils, basophils and eosinophils. So far the major immunological effect of fosfomycin seems to be anti-inflammatory. Based on these observations, fosfomycin was administered to patients with HTLV-I-associated myelopathy, pulmonary disease and other diseases, and improvement in these patients was observed. However, the mechanism of the non-antibacterial action of fosfomycin requires further elucidation. Further detailed studies are required to clarify the mechanisms of the new pharmacological activities and to determine appropriate applications of the antibiotic to diseases other than infections. The major emphasis of this review has been to present newly discovered pharmacological activities of fosfomycin, and to discuss the known and possible therapeutic uses of the antibiotic in a clinical setting.