

眼科領域における静注用 Fosfomycin の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次
 本山まり子・小川武
 新潟大学眼科教室

Fosfomycin (FOM) は、アメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社との共同研究によって開発された抗生物質である。その抗菌作用はグラム陽性および陰性菌にわたって、広域性スペクトルを示し、他剤との交叉耐性がなく、高い安定性と低毒性を有する。

本剤には経口剤としてカルシウム塩(以下、FOM-Ca)が、注射剤としてナトリウム塩(以下、FOM-Na)の2製剤がある。FOM-Ca の経口剤についての眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床的検討成績は、すでに私どもが報告したところである。

今回は、FOM-Na について検討してえられた成績を報告する。

1. 血中濃度

健康成人3名に、FOM-Na 1.0g 1回静注して血中濃

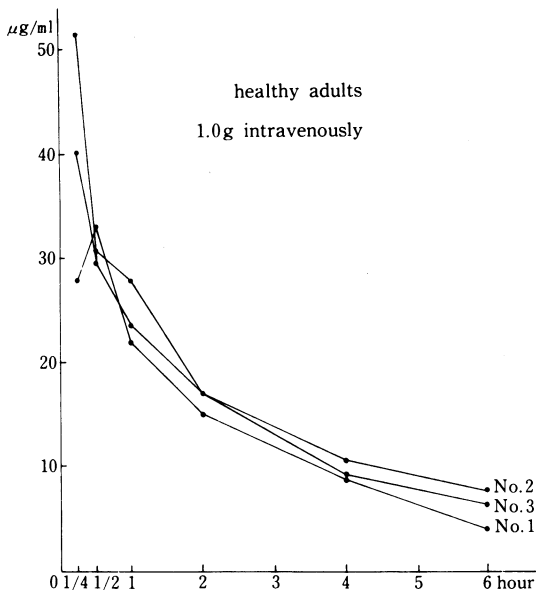
度の推移を検査した。濃度測定はFOM 体液濃度測定小委員会の方法により、*Proteus sp.* (MB 838) を検定菌とし、NA (Difco) 5ml 平板による cup method を用いた。Standard curve および検体希釈には、0.05 M Tris buffer (pH 7.0) によった。

成績は Fig.1 に示すとおりである。

3名中2名は静注後1/4時間ですでに peak 値 40.0, 51.5 $\mu\text{g/ml}$ がえられ、他の1名では1/2時間後に 33.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達している。以後は3名とも比較的すみやかに減少するが、6時間後もなお 4.1~7.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が証明されている。

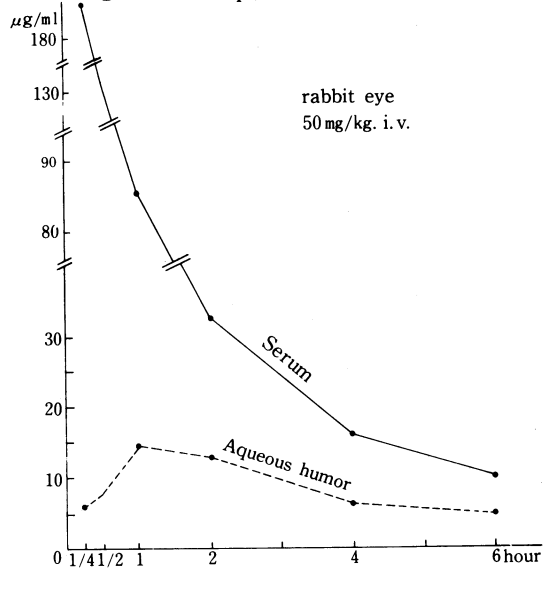
3名の平均血中濃度は、1/4時間 39.8 $\mu\text{g/ml}$, 1/2時間 31.2 $\mu\text{g/ml}$, 1時間 24.4 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 16.4 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 9.4 $\mu\text{g/ml}$ および6時間 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 1 Blood level of FOM-Na



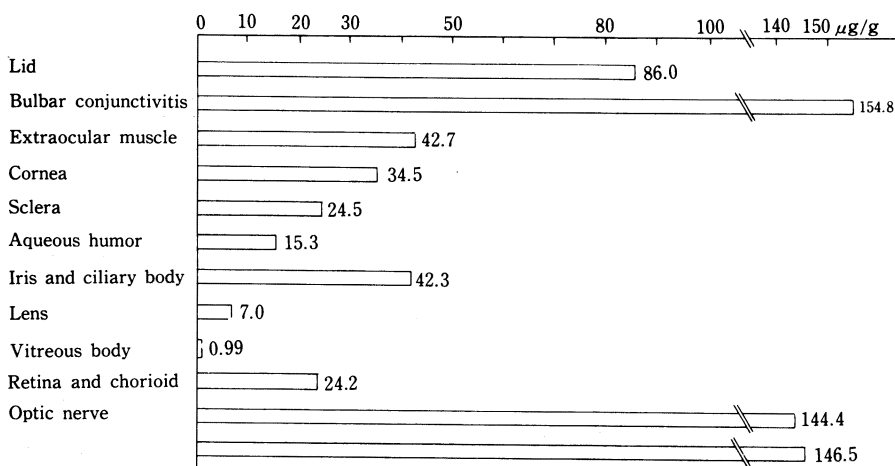
No.	Age.	Sex	Body weight (kg)	Hour					
				1/4	1/2	1	2	4	6
1	20	♀	51	27.8	33	22	15	8.6	4.1
2	20	♀	54	51.5	29.5	23.3	17.1	10.5	7.6
3	20	♀	48	40	31	28	17	9.2	6.3
Average(mg/ml)				39.8	31.2	24.4	16.4	9.4	6.0

Fig. 2 Ocular penetration of FOM-Na



Hour	1/4	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor	6.7	7.8	14.6	13.0	7.0	4.5
Serum	188	132	8.6	33	16	9.8
A/S ratio(%)	3.56	5.9	17.0	39.4	43.8	45.9

Fig. 3 Ocular tissue concentration of FOM-Na
rabbit eye 50 mg/kg i.v., one hour value



2. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.0~3.0 kg)にFOM-Naを静注して、本剤の眼内動態を検討した。すなわち、FOM-Na水溶液の50 mg/kgを耳静脈に静注した後、経時的に前房水および血液を採取して前房内濃度の推移を調べた。次いで前房内濃度のpeak時における眼組織内濃度も検討した。なお、濃度測定法は前記血中濃度のばあいと同様に行なった。

成績は2~3眼の平均値であらわした。

1) 前房内濃度

前房内濃度の成績はFig.2に示すとおりである。

前房内へは静注後1/4時間ですでに6.7 µg/mlの移行濃度を示し、以後漸増してpeakは1時間後に14.6 µg/mlに達し2時間後も13.0 µg/mlであるが、4時間後には半減して7.0 µg/mlとなり、6時間後4.5 µg/mlである。

同時に測定した血中濃度は、1/4時間でpeak値188 µg/mlがえられ、以後急減して6時間後は9.8 µg/mlであった。

房水/血清比をみるに、3.56~45.9%であり、房水濃度のpeak時、すなわち、1時間後のそれは17.0%であった。この成績は従来の抗生剤の眼内移行のうち、比較的良好な移行を示すものと考えられる。

2) 眼組織内濃度

FOM-Na静注後1時間で眼球を摘出して、眼組織への移行分布を調べた(Fig.3)。

球結膜にもっとも高濃度がえられ、次いで視神経、眼瞼、外眼筋の順で、虹彩毛様体、網脈絡膜など眼球内部へもかなりの高い移行が認められた。

この成績を先に私どもが報告したFOM-Caにおけるものと比較すると、FOM-Ca 100 mg/kg経口投与時より外眼部組織濃度は高値を示したが、眼球内部へは経口時より低い移行濃度であった。

以上の眼内移行の成績は、FOMの静注ならびに経口剤を眼感染症に臨床応用する際に、充分参考にすべきものと考えられた。

3. 人眼における組織内濃度

左眼角膜葡萄腫の患者で、眼球内容除去術を施行する際に術後感染防止のために術前にFOM-Naを1回2.0 g, one shotで静注して眼組織内濃度を測定する機会をえたので、その成績をTable 1に示した。

FOM-Na静注後20分で眼球内容除去が行なわれたが、その組織濃度を測定するに、球結膜でもっとも高濃度124.2 µg/gがえられ、網脈絡膜に58.4 µg/g、角膜には23.1 µg/gが証明されたが、虹彩毛様体、硝子体への移行は認められなかった。

4. 臨床成績

症例は、外麦粒腫2例、内麦粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍各1例および眼内炎2例の計8例である。検出菌は*Staph. aureus* 2, *Staph. epidermidis* 1, *Ps. aeruginosa* 2およびGNB3であった。

投与量は、1日1回1.0 g one shotが2例、うち1例は

FOM-Ca 内服を併用, 1日 2.0 g 1回 one shot 4例, うち 2例 FOM-Ca 内服併用, 1日 2.0 g one shot に 4.0 g 点滴 静注例が 2例, これはすべて FOM-Ca を内服させている。

投与日数は 2~8 日間にわたっており, 投与総量は FOM-Na として 2.0 g から 42.0 g の大量までである。one shot については 1回 1g を生食 10 ml あるいは 2g を 20 ml に溶解し, いずれも 5分かけて静注した。いっぽう点滴については, 4g を生食 200~500 ml に溶解し, 2時間かけて静注した。

疾患別の臨床効果は Table 3 のとおりであり, 著効 1, 有効 6, やや有効 1 の成績であった。

Table 1 Human ocular tissue concentration of FOM-Na

Case: 37 y, ♂, Body weight 53 kg

Diagnosis: Staphyloma cornea o.s.

Operation: Exenteratio bulbi

FOM-Na, 2.0g, i.v. 20 minutes value

Ocular tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)
Bulbar conjunctivitis	124.2
Cornea	23.1
Iris and ciliary body	0
Lens	0
Vitreous body	0
Retina and chorioid	58.4
Serum	132.0

起炎菌別の効果では, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Ps. aeruginosa*, GNB などグラム陽性, 陰性菌群にそれぞれ有効に作用していることがわかる (Table 4)。

自覚的な副作用としては, 8例全例とも静注によるものはみられず, 症例 7(総量 42.0 g 静注)および症例 8(総量 30.0 g 静注)における GOT, GPT, Al-P-ase, BUN などに異常値を示したものはなかった。

以上, 症例数は少ないがいちおう眼感染症に対する FOM-Na の臨床的評価を加えるならば, 静注剤の性格上, 眼感染症でも重篤な症例が対象となるべきで, 今回眼内炎の 2例に本剤を 1日 6.0 g, すなわち 4.0 g 点滴静注と 2.0 g one shot の静注を行ない, いずれも有効に作用していることから, 今後このような重篤な眼内炎に対して副作用の点を充分考慮しながら, 本剤の大量注射療法が可能であるならば, きわめて有用性の高い抗生剤の 1つであろうと思われる。さらに FOM-Ca の内服を併用するならばいっそうの効果を期待できるものと考えられた。

む す び

FOM-Na 静注剤の眼感染症に対する臨床応用のために行なった基礎的ならびに臨床成績を要約すれば, 以下のとおりである。

1) 健康成人に 1回 1.0 g 静注した際の血中濃度は, 1/4 時間で peak 値 39.8 $\mu\text{g/ml}$ に達して以後比較的すみやかに減少して, 6 時間後 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 1回静注した際の前房

Table 2 Clinical effects of FOM intravenously

Case	Age Sex	Diagnosis	Organism	Dosis daily	Duration (days)	Total dosis (g)	Effect	Side effect
1	34, ♂	Right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	1.0g×1	3	3	Excellent	—
2	29, ♂	"	"	1.0g×1 2.0 g p.o.	2 3	2 6	Good	—
3	26, ♀	Left internal hordeolum	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.0g×1	4	8	Good	—
4	64, ♀	Left acute dacryocystitis	"	2.0g×1	8	16	Fair	—
5	46, ♂	Right corneal infiltrate	<i>Staph. epidermidis</i>	2.0g×1 2.0 g p.o.	4 4	8 8	Good	—
6	36, ♀	Left corneal ulcer	GNB	2.0g×1 2.0 g p.o.	4 5	8 10	Good	—
7	69, ♀	Left endophthalmitis	GNB	4.0g×1 i.v. drip 2.0g×1 2.0 g p.o.	7 10	42 20	Good	—
8	45, ♂	Right endophthalmitis	GNB	4.0g×1 i.v. drip 2.0g×1 2.0 g p.o.	5 5	30 10	Good	—

Table 3 Clinical effects of FOM-Na

Ocular infections	No.	#	+	±	-
External hordeolum	2	1	1		
Internal hordeolum	1		1		
Acute dacryocystitis	1			1	
Corneal infiltration	1		1		
Corneal ulcer	1		1		
Endophthalmitis	2		2		
Total	8	1	6	1	

Table 4 Clinical effects of FOM-Na

Organisms	Ocular infections	No.	#	+	±	-
<i>Staph. aureus</i> <i>Saph. epidermidis</i>	External hordeolum	2	1	1		
	Corneal infiltration	1		1		
<i>Ps. aeruginosa</i>	Internal hordeolum	1		1		
	Acute dacryocystitis	1			1	
GNB	Corneal ulcer	1		1		
	Endophthalmitis	2		2		

内移行は、1時間後 14.6 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、6時間後には 4.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水/血清比は、房水濃度の peak 時で 17.0% であった。

3) 家兎に同様静注後、1時間の眼組織内濃度は、球結膜にもっとも高濃度がえられてその他外眼部組織に高い移行が認められた。眼球内部組織にも視神経、虹彩毛様体、網脈絡膜などにかんがりの高濃度を証明した。

4) 外麦粒腫、内麦粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍には FOM-Na 1回 1.0~2.0 g を 1日 1回静注、眼内炎の症例には 1回 4.0 g を点滴静注に 2.0 g を静注して、全 8例中 1例著効、6例有効、1例やや有効の臨床効果がえられた。

5) 副作用として特記すべきものはなく、治療前後に行なわれた GOT, GPT, Al-P-ase および BUN にとく

に異常を示したものは 1例にもみられなかった。

拙筆に臨み、供試剤の提供をうけた明治製薬 k. k. にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 大石正夫、西塚憲次、本山まり子、小川武：Fosfomycin calcium の眼科臨床応用のための基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 23 : 2040~2044, 1975
- 2) FOLTZ, E. L. & H. WALLICK : Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. Antimicrob. Agents & Chemother. - 1969 : 316~321, 1970
- 3) KWAN, K. C. ; D.A. WADLKE & E. L. FOLTZ : Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I : Intravenous administration. J. Pharm. Sci. 60 (5) : 678~685, 1971

OPHTHALMIC APPLICATION OF INTRAVENOUS FOSFOMYCIN

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA,
MARIKO MOTOYAMA and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Basic and clinical experiments were performed on intravenous fosfomycin (FOM-Na) in ophthalmological field, and the results were summarized as follows.

1. Blood level :

After intravenous injection of 1.0 g FOM-Na, in a single dose, in 3 healthy adults, the peak of average blood level (39.8 $\mu\text{g/ml}$) was attained at 15 minutes, then decreased quickly to 6.0 $\mu\text{g/ml}$ by 6 hours.

2. Ocular penetration in rabbit eye :

1) Aqueous humor concentration

The peak level of aqueous humor (14.6 $\mu\text{g/ml}$) was obtained at 1 hour after intravenous injection of 50 mg/kg, in a single dose. Aqueous/serum ratio was 17.0%.

2) Ocular tissue concentration

The ocular tissue concentrations at 1 hour after intravenous injection of 50 mg/kg FOM-Na were high into the outer parts of the eye, such as in bulbar conjunctivitis (154.8 $\mu\text{g/g}$), followed by lid, extraocular muscle, cornea and sclera in that decreasing order. Into the inner parts of the eye, the high tissue levels were also recognized 144.4 $\mu\text{g/g}$ in optic nerve, then iris and ciliary body, retina and chorioid.

3. Clinical results :

Intravenous administration of FOM-Na revealed excellent or good effects in 7 of 8 cases, such as external and internal hordeolum, corneal infiltration, corneal ulcer and endophthalmitis.

4. Side effects :

No severe side effects like allergic reactions were observed, and no abnormal findings in hepatic and renal functions tests were observed.