

静注用 Fosfomycin の眼科領域における基礎的検討

徳田 久弥・葉田野 博

杏林大学眼科学教室

I. はじめに

Fosfomycin (FOM) はアメリカ Merck 社とスペインの CEPA 社の共同開発によって生まれた抗生物質で *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌から産生される新しい抗生物質である。

そしてグラム陽性菌および陰性菌に対し有効とされ殺菌作用があるとされている。

我国では、FOM の経口剤については 1974 年、第 22 回日本化学療法学会総会においてシンポジウムが行なわれ各方面にわたり検討された。

今回、登場した新抗生物質は FOM-Na で静注用として使用されるもので、その特長はやはり経口剤と同様に広域スペクトラムを有する抗生物質で殺菌性物質であり、水にとけやすく、分子量 182.0 と分子量は低く、安定性が高く毒性の少ないものとされている¹⁾。我々はこの FOM-Na を眼科領域に関して基礎的検討を行なったのでその成績を報告する。

II. 実験方法および成績

1. 病原性ブドウ球菌に対する抗菌力

1974 年 10 月から 1975 年 1 月まで眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性ブドウ球菌 20 株に対する FOM の抗菌力を MIC 測定改訂案²⁾に準じ検討した。ただし 2 点法は行っていない。その成績は Table 1 のとおりである。

2. 家兎の血清内および房水内濃度

3 kg 前後の成熟白色家兎 6 羽に FOM-Na を 50 mg/kg 静注し、その後一定時間ごとに、1 羽 2 時点ずつ血液および房水を採取し、その移行濃度を測定した。濃度の測定には *Proteus* sp. (MB838) を検定菌とする薄層カップ法により行ない標準液は tris buffer pH 7.0 を使用した。その成績は Fig. 1 のとおりである。

3. FOM-Na 5% 液 0.2 ml 結膜下注射後の家兎房水内濃度

次に FOM-Na の 5% 液を生食水でつくり、6 羽の家

兎の結膜下(上直筋の付着部)に 0.2 ml を投与し、1 羽 2 時点につき、一定時間後に房水を採取し、その移行濃度を測定した。その成績は Fig. 2 のとおりである。

Fig. 1 Concentrations of FOM-Na in serum and aqueous humor of rabbits after intravenous injection of 50 mg/kg

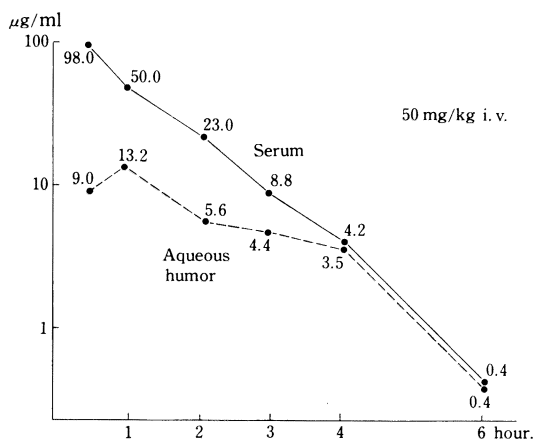


Fig. 2 Concentration of FOM-Na in aqueous humor of rabbits after subconjunctival injection (5% solution 0.2 ml)

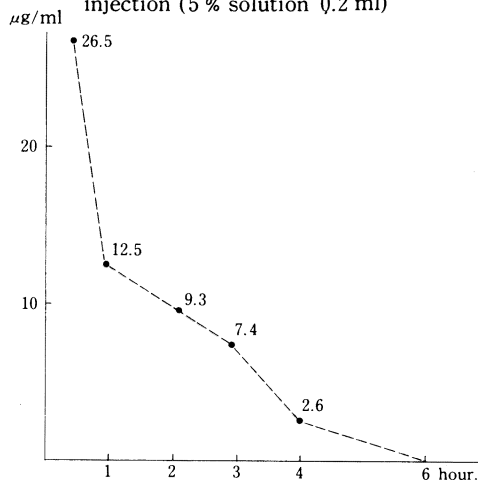
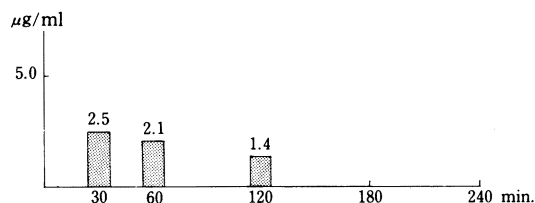


Table 1 Sensitivity of 20 strains of *Staphylococcus aureus*

µg/ml	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	0	0	0	0	0	0	9	7	1	2	1

(*Staph. aur.* 209P 0.78 µg/ml)

Fig. 3 Concentration of FOM-Na in aqueous humor of rabbits after eye drops (5% solution)



4. FOM-Na 5% 液 1 分ごと 5 回点眼後の家兔房水内濃度

生食水でつくった 5% 液の FOM-Na を 8 羽の家兔の 1 眼にだけ 1 分ごと 5 回点眼し、1 羽 1 時点で一定時間後に房水を採取し、その移行濃度を測定した。その成績は Fig. 3 のとおりである。

III. 考按および小括

FOM-Na の抗菌力について眼病巣から分離した *Staph. aureus* 20 株に対する MIC 分布をみると、12.5 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ にその 80% が集中し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すものも認められた。いっぽう、我々とは異なる方法、すなわち 30 μg を含有するディスクによる agar-diffusion-test によって FOM-Ca の感受性テストを行なった HOLLOWAY³⁾ によると、*Staph. aureus* に対する感受性はその 96% が FOM に対し感受性があり、4% が耐性であると述べ Ca 塩と Na 塩のちがいがあるが我々の成績とはほぼ同様の成績を示している。また FOM の Na 塩と Ca 塩の間には抗菌力に差のないことが知られており^{4),1)} 本剤の *Staph. aureus* に対する MIC は 12.5 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高いところにあるものと思われる。

次に家兔に 50 mg/kg を静注し、その血清内濃度および房水内濃度を測定すると、血清内濃度のピークは 30 分で 98.0 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、4 時間後には 4.2 $\mu\text{g/ml}$ と急減し、6 時間には 0.4 $\mu\text{g/ml}$ を示すにすぎない。いっぽう、房水内濃度は投与後 60 分でピークとなり 13.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後には 3.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後にはやはり 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。したがって、本剤の血清内および房水内移行濃度が持続が短いことを示すものと思われる。また、眼組織移行のひとつの指標とし、本剤の房血比を検討すると、血清内濃度のピークとなる 30 分では 9.1% と少ないが房水内濃度のピークとなる 60 分における房血比は 26.4% を示した。この値は 50 mg/kg 家兔に静注した時の房水内濃度ピーク時における、KM の房血比 16.0% より大きく CET の房血比 60.2% より小さい。また 100 mg/kg 静注した TC の房血比 5.0% よりはるかに大きい⁴⁾。このことから FOM の眼内移行の程度は TC、KM、よりすぐれ、CET より劣るものと思われる。

次に FOM-Na の局所療法に関する応用として 5% 液

0.2 ml の結膜下注射における房水内濃度を測定すると投与後 30 分では 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 2.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間では測定不能であった。50 mg/kg 静注にくらべ房水内移行の持続は若干劣るが投与後 30 分の房水内濃度は結膜下注射のばあい 26.5 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、静注後の房水内濃度の約 2 倍移行することが知られ、このことは FOM-Na の結膜下注射が眼感染症に対しに有意義なことであることを示すものである。なお FOM-Na 5%, 0.2 ml の結膜下注射後の結膜の刺激状態をみると、投与後 1 時間では結膜下に残留し、2 時間で吸収され、その注射部位は充血が認められ、多少とも結膜下注射後には刺激症状がのこるものと思われる。

次に 5% 液を家兔の右眼だけに 1 分ごと 5 回点眼し、その房水内濃度を測定すると、30 分で 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分で 2.1 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分で 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と移行し、180 分になると移行は認められなかった。FOM-Na の 5% 液の点眼は頻回点眼でも房水内には 3 時間すぎると移行せず、点眼後 30 分で 2.5 $\mu\text{g/ml}$ と移行量も少ない。いっぽう、点眼による結膜の刺激状態を 4 羽の家兔の瞬目回数で検討してみると、1 回だけの点眼で 2 ~ 5 分間は閉眼したままその後 (点眼後 5 分から 10 分の間) 5 分間で 2 ~ 3 回瞬目を行ない、さらにその後 5 分間 (点眼後 10 ~ 15 分の間) では瞬目は 0 回となった (2 家兔)。コントロールとして、生食を点眼すると、点眼後 5 秒間ほど閉眼し、その後 5 分間までは瞬目は 1 回だけで (2 家兔)、FOM-Na の 5% 液は生食水より刺激のあることは明らかであるが、とくに結膜には充血は認めなかった。

これらの検討成績からみて、FOM-Na の局所療法における応用は、眼感染症に対し有効と思われるが使用後の眼組織障害の有無に関してはなお検討の要があると思われる。

IV. 結 論

1. FOM-Na の病原性菌 20 株に対する MIC 分布は 80% が 12.5 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ に集中した。
2. FOM-Na 50 mg/kg 静注したさいの房血比は房水内濃度のピーク時 (60 分) で 26.4% である。
3. FOM-Na 5% 液 0.2 ml の結膜下注射は 30 分で 26.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、50 mg/kg 静注時の房水内濃度ピーク時の約 2 倍である。
4. FOM-Na 5% 液、1 分ごと 5 回点眼によると 120 分までは房水内に移行が認められるが、若干の刺激症状が認められる。

文 献

1. 静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価, 22 回日本化学療法学会西日本支部総会。Chemotherapy 23: 3226 ~ 3231, 1975

2. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。
Chemotherapy 22: 1041~1132, 1974
3. HOLLOWAY W. J., *et al.*: Preliminary clinical trials
with phosphonomycin. Antimicrob. Agents &
Chemother. 1969: 327~331, 1970
4. 桐沢長徳: 眼科薬剤治療に関する 2~3 の問題。日眼 72
: 1966~1980, 1968

LABORATORY STUDIES ON FOSFOMYCIN-NA IN OPHTHALMOLOGIC FIELD

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

(Director: Prof. HISAYA TOKUDA)

From the laboratory studies on fosfomycin-Na, the following results were obtained.

1. MIC of *Staph. aureus* of 17 out of 20 strains distributed from 12.5 to 25 $\mu\text{g/ml}$.
2. With 50 mg/kg intravenous injection, the blood concentration in the rabbits reached to the maximum level in 30 minutes, 98.0 $\mu\text{g/ml}$, and aqueous humor concentration in the rabbits reached to the maximum level in 1 hour, 13.2 $\mu\text{g/ml}$.
3. When 5% solution of FOM-Na, 0.2 ml administrated subconjunctivally, aqueous humor concentration in the rabbits reached to the maximum level in 30 minutes, 26.5 $\mu\text{g/ml}$.