

皮膚科領域における Fosfomycin (capsule)

荒田 次郎・谷 奥 喜 平

岡山大学皮膚科 (主任: 谷奥喜平教授)

野 原 望・三 好 薫

川崎医科大学皮膚科 (主任: 野原 望教授)

藤 田 慎 一

岡山赤十字病院皮膚科 (藤田慎一郎長)

徳 丸 伸 之

新居浜住友別子病院皮膚科 (徳丸伸之部長)

Fosfomycin は、1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid で従来の抗生物質に比し極めて簡単な構造をもった新しい抗生物質である。今回われわれは、その Ca 塩を経口剤として臨床する機会を得たので、以下に報告する。

1. 方法と材料

1) 試験管内抗菌力: 皮膚感染症から最近採取した 31 株の coagulase 陽性ブ菌に対する MIC を検討した。方法は Fosfomycin 小委員会で検討された方法¹⁾に従がい、Difco の Nutrient agar に 1 白金耳画線塗抹した。接種菌液にはニッサン普通グイヨンに 20 時間培養したものを滅菌生理食塩液で 1,000 倍に希釈した液を用いた。画線塗抹後 20 時間で判定した。Standard には Fosfomycin Na 塩を用いた。

2) 臨床応用: 岡山大学皮膚科, 川崎医大皮膚科, 岡山日赤皮膚科, 新居浜住友別子病院皮膚科において皮膚感染症, 計 21 例に用いた。内訳は, 癰 8 例, 癰腫症 6 例, 毛包炎 2 例, 蜂窩織炎 1 例, 集簇性座瘡 2 例, 頭部毛包周囲炎 1 例, 感染粉瘤 1 例であった。投与方法は, 500mg のカプセルを用い, 16 例では 1 回 1 カプセル 1 日 4 回, 4 例では 1 回 2 カプセル 1 日 3 回, 1 例で 1 回 2 カプセル 1 日 4 回であった。

2. 結 果

1) 試験管内抗菌力: 結果は Fig. 1 に掲げられる。MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し, $0.8 \mu\text{g/ml}$ 4 株, $3.2 \mu\text{g/ml}$ 15 株, $6.3 \mu\text{g/ml}$ 4 株, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 5 株, $25 \mu\text{g/ml}$ 3 株であり, 分布のピークは $3.2 \mu\text{g/ml}$ にあった。

2) 臨床成績: 急性感染症では, 5 日以内の経過により著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Failure) とした。頭部毛包周囲炎, 集簇性座瘡, 感染粉瘤などでは, それぞれの経過により判断して判定した。結果は一括して Table 1 に掲げられる。症例 1~16, および 21 のように原因菌の感染が直接発症にむ

すびついているものを第 1 群とすると合計 17 例中, 著効 7 例 (41.2%), 有効 7 例 (41.2%), やや有効 2 例 (11.7%), 無効 1 例 (5.6%) であった。症例 17~20 は, 生体側の因子の関与が大きいもので, これを第 2 群とすると計 4 例中やや有効 3 例, 無効 1 例であった。全例 21 例について見ると, 著効 7 例 (33.3%), 有効 7 例 (33.3%), やや有効 5 例 (23.8%), 無効 2 例 (9.5%) となる。

3. 考 按

全国集計のデータ¹⁾によると黄色ブ菌に対する Fosfomycin の MIC の分布のピークは $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり, われわれのデータは 1 段階低いほうにずれている。しかし大多数の株が $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布してい

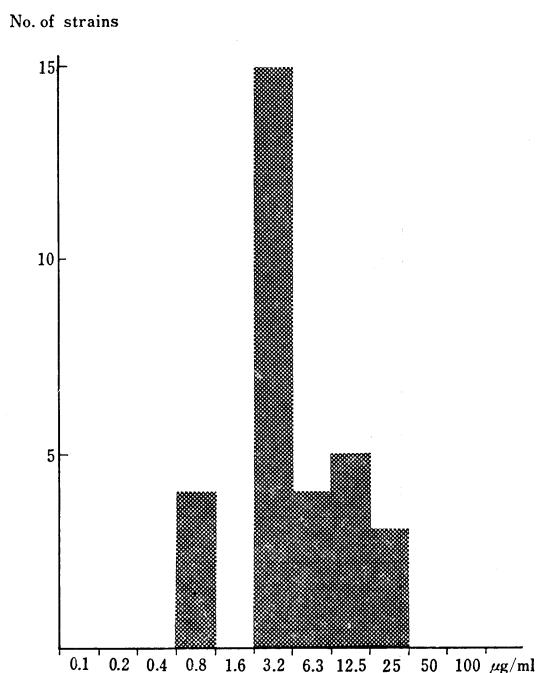
Fig. 1. Fosfomycin MIC against *Staph. aureus*

Table 1 Clinical use of fosfomycin in dermatology

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage mg × times/day	Duration (days) & Total (g)	Organism and sensitivity						Result	Adverse reaction	Laboratory tests
							Organism	PCG	MPI- PC	ABPC	CER	KM			
1	K. K.	19	F	Furuncle	500mg × 4/day	3days 6g							Excellent	none	ND
2	Y. S.	54	F	"	1000mg × 3	7 21g							Good	"	"
3	N. T.	38	F	"	"	5 15g							Excellent	"	"
4	Y. J.	54	M	"	"	7 21g	Staph. aur.				(##)	(-)	Good	"	"
5	U. K.	60	F	"	500mg × 4	7 14g	"	(##)	(##)	(##)	(#)	(#)	Fair	Diarrhea	Urinalysis n.p. Liver function n.p. Blood count n.p.
6	F. Y.	24	F	"	"	7 14g							Good	none	ND
7	K. I.	22	M	"	"	4 8g							Excellent	"	"
8	S. T.	17	M	"	"	6 12g							Good	"	"
9	G. K.	29	F	Furunculosis	"	4 8g	Staph. aur.	(+)	(-)	(+)	(#)	(#)	"	Stomach trouble	"
10	K. G.	66	M	"	"	6 12g							Excellent	none	"
11	H. T.	53	M	"	"	7 14g	GNB	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	Failure	"	Liver function n.p. Blood count n.p.
12	S. M.	49	M	"	"	4 8g	Staph. aur.	(##)	(#)	(#)	(#)	(#)	Fair	"	ND
13	S. K.	25	F	"	"	4 8g	"	(+)	(##)	(-)	(#)	(-)	Good	"	Liver function n.p. Renal function n.p.
14	W. F.	30	M	"	1000mg × 3	6 18g	"						Excellent	"	ND
15	K. M.	16	M	Folliculitis	500mg × 4	4 8g							"	Diarrhea	"
16	N. Y.	18	M	"	1000mg × 4	9 36g							Good	none	Liver function n.p.
17	I. S.	39	M	Perifolliculitis	500mg × 4	6 12g	Staph. epid.						Fair	"	ND
18	U. K.	23	M	Acne conglobata	"	14 28g	"						"	Stomach trouble	"
19	H. A.	51	F	"	"	8 16g	"						"	none	"
20	K. U.	25	F	Infected cyst	"	3 6g							Failure	"	"
21	K. Y.	30	F	Cellulitis	"	8 16g	Staph. aur.						Excellent	"	Liver function n.p.

ることは確かである。Fosfomycin 経口投与時の血中濃度は、全国集計¹⁾によれば、0.5g 内服時のピークは2時間目にあり、3.3 μ g/ml、1g 内服時のピークはやはり2時間目にありその値は5.5 μ g/ml となっている。皮膚内濃度は通常血中濃度より低い、病巣には炎症があるため正常皮膚より濃度は高くなるので、血中濃度から推察して考えると、理論的には MIC 3.13 μ g/ml 以下の株により起された疾患が対象となることになる。

しかし実際臨床的に抗生物質を使った場合、血中濃度(あるいは皮膚内濃度)と MIC から推察されるよりも高率の有効率の得られることが多い。Fosfomycin の場合にもこれはあてはまる。この理由としては、1つは炎症病巣には抗生物質の移行がよいこと、さらに炎症病巣の pH は酸性側に傾くので使用された抗生物質が酸性側で抗菌力が強まれば有利になること (Fosfomycin も酸性側で抗菌力がややよくなるとされる²⁾ ので、本剤の場合にもこれがいえるかもしれない)、また何よりも皮膚は修復能力の大きい臓器であるから MIC 以下の濃度でも菌の発育がある時間抑制されることによって皮膚の修復力が勝つことが考えられるし、また排膿すれば自然に治癒に向う傾向が強いことなどが挙げられる。

本剤で、第1群の疾患に対して有効以上 82.4%、やや有効以上 94% の成績は、MIC から考えてよい成績と

いえる。

副作用としては胃障害2例、下痢2例であった。臨床検査の行なわれた5例に関しては異常は認められなかった。全国集計¹⁾の中では下痢はかなり多い副作用(中山の集計では896例中48例)になっている。

投与量としては、通常の皮膚感染症に対しては、われわれの成績から考えて1回 500mg 1日4回でよいと考えられ、やや重症の場合には1回 1,000mg 1日3~4回を用いるのがよいと思われる。量の多く、かつ長期にわたる場合には副作用(肝機能、腎機能、血液等)のチェックを忘れぬことは、広く薬剤が用いられて副作用の頻度が確立されるまでは、当然である。

重篤な感染症の場合には、本剤には静注剤があるのでそれとの併用も考えられよう。

4. ま と め

1) 皮膚科領域から採取した黄色ブドウ菌に対する Fosfomycin の抗菌力を検討した。

2) 皮膚感染症例に本剤を使用した。

文 献

- 1) 藤井良知, ほか: 新薬シンポジウム「Fosfomycin の評価」, 第22回化学療法学会総会, 昭49, 東京。
- 2) 藤井良知, ほか: Fosfomycin 小委員会記録, 明治製薬。

USE OF FOSFOMYCIN (CAPSULE) IN DERMATOLOGY

JIRO ARATA, KIHEI TANIOKU

Department of Dermatology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. KIHEI TANIOKU)

NOZOMI NOHARA, KAORU MIYOSHI

Department of Dermatology, Kawasaki Medical Hospital
(Director: Prof. NOZOMI NOHARA)

SHINICHI FUJITA

Okayama Red Cross Hospital

SHINJO TOKUMARU

Niihama Sumitomo Besshi Hospital

1. The distribution of MICs of fosfomycin against *Staph. aureus* strains obtained from skin infections was studied. The result was as follows: 0.8 μ g/ml against 4 strains, 3.2 μ g/ml against 15 strains, 6.3 μ g/ml against 4 strains, 12.5 μ g/ml against 5 strains and 25 μ g/ml against 3 strains.

2. Fosfomycin was used clinically in 21 cases of skin infection. The cases were divided into two groups. The first consisted of 17 cases where the bacterial infection plays the first role. In this group the result was as follows: excellent in 7 cases, good in 7, fair in 2 and failure in 1. The second group, in which the host factors contribute in association with infection to the development of the disease, consisted of 4 cases. Of these 4 cases, the following result was obtained: fair in 3 cases and failure in 1 case.