

眼科領域における経口用 Fosfomycin の検討

徳田久弥・葉田野博

杏林大学眼科 (主任: 徳田久弥教授)

萱場忠一郎

いわき常磐市立病院眼科

I. はじめに

Fosfomycin (FOM と略) はアメリカの Merck 社とスペインの CEPA 社の共同開発によって、登場した新しい抗生物質である。本剤は、広領域抗生物質であり、殺菌的に作用し、その作用機序は細菌細胞壁合成の初期段階を阻害するとされ、抗原性がなく、安定性も高く、毒性が低い、等の多くの特長を有している。

本剤の Ca 塩は吸湿性が弱いので経口剤と用いられ、その構造は簡単で分子量 194.2 の白色の結晶または結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

私共は、経口剤である FOM-Ca 塩を眼科領域に関して検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 実験方法および成績

1) 細菌学的検討

1973 年に当眼科を訪れた眼感染症の患者から分離した coagulase 陽性ブドウ球菌 30 株に対する FOM の感受性および MIC 分布 CP, ABPC と比較検討した。実験方法は従来から行なっている化学療法学会標準法によ

Table 1 MIC distribution against 30 strains of pathogenic Staphylococci

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
FOM							5	6	11	8
CP				4	12	7	1		6	
ABPC	1	1	3	6	4	4	7	1	1	2

Table 2 Concentration of fosfomycin in the serum and aqueous humor after oral administration of 100mg/kg in rabbits

hour	$\mu\text{g/ml}$		Aqueous humor/Serum (%)
	Serum	Aqueous humor	
0.5	19.2	4.5	23.4
1	22.0	6.3	28.6
2	13.8	4.3	31.1
3	9.0	3.8	42.2
4	8.7	3.6	41.3
6	5.7	2.7	47.3

って行なった。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の検討

実験はすべて 3kg 前後の成熟白色家兎を用い FOM 100mg/kg を経口投与し、その後一定時間毎に房水およ

Table 3 Serum concentration of fosfomycin after oral administration of 1.0g of human

Name, sex, age, body weight (kg)	hour					
	1	2	3	4	5	6
♀, 20, 60	1.9		1.2		0.7	
♀, 20, 48	1.2		7.0		5.8	
♀, 20, 50	5.0		5.8		2.9	
♀, 20, 53		3.0		2.1		2.9
♀, 20, 45		6.1		5.8		2.2
♀, 20, 47		9.5		2.7		1.1
Average	2.7	6.2	4.6	3.5	3.1	2.0

Fig. 1 Concentrations of fosfomycin in the aqueous humor and serum after oral administration of 100mg/kg in rabbits

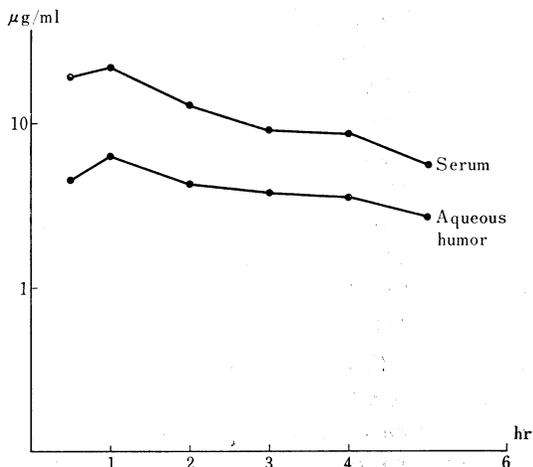


Table 4 Clinical results of fosfomycin

Case	Name, Sex, Age, Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Drugs combinedly used
1	♀, 9, 24	External stye	500 × 2 250 × 1	1 2	+	—	—
2	♂, 9, 31	"	500 × 3	3	+	—	—
3	♀, 17, 50	"	"	3	+	—	—
4	♀, 11, 39	"	"	6	+	—	—
5	♀, 23, 42	Internal stye	"	4	+	—	—
6	♀, 55, 49	"	"	3	+	—	—
7	♂, 16, 55	"	"	4	+	—	—
8	♂, 39, 56	"	"	6	+	—	—

び血液を採取し、その移行濃度を測定した。測定方法はホスホマイシン体液濃度測定小委員会の測定方法に準じ、薄層カップを用いて測定した。その成績は Table 2, Fig. 1 のとおりである。

#### 3) 1g 1日経口投与による人の血清内濃度

健康なる成人6名に FOM を、1g 1日服用させ、6名中3名には投与後 1, 3, 5 時間に採血し、他の3名には 2, 4, 6 時間後に採血し、その血清内濃度を測定した。その測定方法は、前記と同様である。その成績は Table 3 のとおりである。

#### 4) 臨床成績

眼科外来を訪れた麦粒腫の患者8症例について、1日量 1.5g 3回分服を原則として投与、その効果を検討した。その効果判定基準は、本剤投与により症状の軽快または治癒したものを有効<sup>+</sup>、病状の悪化したものを無効<sup>-</sup>とした。その成績は Table 4 のとおりである。

### III. 考按および小括

FOM の抗菌力測定には本剤特有の測定法が FOM MIC 測定小委員会から明示されたが、私共は従来から行なわれている化学療法学会標準法に従って FOM の抗菌力を測定した。また広域スペクトラムを有する CP, ABPC の抗菌力も同一方法で測定し、MIC 分布を検討した。これによれば FOM は 12.5~100 μg/ml に MIC が分布し、50 μg/ml に集中した。いっぽう、CP は 1.56~50 μg/ml の間に MIC 分布があり、3.12 μg/ml に集中した。他方、ABPC は 0.2~100 μg/ml の広い間に MIC が分布し、1.56 μg/ml と 12.5 μg/ml に集中する 2 峰性を示した。この測定方法によれば病原性細菌に対する FOM の感受性は、CP や ABPC よりも低く、

100 μg/ml の MIC を示す菌が 8 株もあり、さほど高い感受性があるとは思われない。

次に本剤 100 mg/kg 経口投与後の家兎の血清内および房水内移行をみると、血清内濃度のピークは 1 時間で 22.0 μg/ml を示し、6 時間でも 5.7 μg/ml と持続し、房水内濃度のピークはやはり 1 時間で 6.3 μg/ml を示し、6 時間には 2.7 μg/ml を示した。房水内濃度がピークとなる 1 時間の房血比は 28.6% となり、眼内移行は CP 等より悪く PC 系、TC 系<sup>3)</sup> より良いと思われる。

次に健康な成人6名に 1回 1g を服用させその血清内濃度を測定した。6名中3名には投与後 1, 3, 5 時間に採血し、他の3名には 2, 4, 6 時間に採血し、その血清内濃度を測定した。これら6名の血清内濃度を平均し、その推移をみると投与後 2 時間にピークがあり 6.2 μg/ml を示し、6 時間にもなお 2.0 μg/ml を示した。家兎の実験から得られた 1 時間後の房血比 28.6% および 2 時間後の房血比 31.1% から人の房水内濃度を推定すると、投与後 1 時間で約 0.8 μg/ml、2 時間では約 1.9 μg/ml 房水内に移行すると思われる。1回 1g 服用後の人の血清内濃度および房水内推定濃度は病原性細菌 30 株に対し、有効な濃度とは思えない。しかし抗生剤の臨床成績に関しては *in vitro* の成績だけでは論じ得ない点が多々あり、宿主側の条件により左右されることも多い<sup>4)</sup>、そこで私共は 8 名の麦粒腫の症例に 1日 1.5g、3 回分服を原則として投与し、その成績を検討した。効果判定基準は本剤の投与により病状の軽快または治癒したものを有効とし、病状の悪化したものを無効とした。この判定基準によると、8 例中すべて有効であったが投与期間をみると、4 日以上症例が半数を示した。症例数

が少ないため断言はできないが効果の点では病状の消褪の状態や、投与期間の延長<sup>5)</sup>などからみて、シャープなものではない。副作用については自覚的には服用後なんらの忌むべき病状は発現しなかったが肝機能、腎機能の検査は行っていないので、その点については明らかでない。

### 結 論

1. 眼感染症から分離した病原性ブ菌 30 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って検討したが殺菌性物質といわれる本剤の MIC 分布は、CP や AB-PC より高いところに集まる傾向を示した。

家兎に 100mg/kg 経口投与したばあい、血清内および房水内濃度は、投与後 1 時間にあり、その房血比は 28.6% であった。この値は、CP 等より低く、TC や PC 等より高い。すなわち眼内移行は従来の抗生剤の眼内移行と比較すると、その程度は中等度である。

2. 人の血清内濃度を 1 回 1.0g 服用させ、検討したが、そのピークは投与後 2 時間で 6.2 $\mu$ g/ml を示し、6 時間でも 2.0 $\mu$ g/ml と測定可能で持続は良好であった。しかし、標準法によって、測定した病原性ブ菌の MIC

分布をみると、移行濃度は有効濃度に達しない。いっぽう房水内移行を推定すると投与後 1 時間で約 0.8 $\mu$ g/ml、2 時間で約 1.9 $\mu$ g/ml となり、やはり有効濃度に達しない。

3. 麦粒腫 8 例に 1 日 1.5g 3 回分服を原則として投与しその成績をみると、すべて有効であった。しかし、その投与期間は、その半数が 4 日以上であり、本剤の効果はシャープなものではない、また角膜感染症、重篤な眼感染症に対して、本剤を使用するならば病原性ブ菌の MIC 分布、人の房水内推定濃度値、麦粒腫に対する効果の切れ味の点からみて大量に投与する必要があると思われる。

4. 副作用については、服用後、自覚的にはなんら病的な症状は認めなかったが、肝機能、腎機能の検査は行っていないので、この点については不明である。

### 文 献

- 1) Fosfomycin, 明治製菓
- 2) Fosfomycin の評価, 第 22 回日本化学療法学会総会
- 3) 桐沢長徳: 日眼 72: 1966, 1968
- 4) 桐沢長徳: 日眼 58: 1237, 1954
- 5) 徳田久弥, 他: 眼科 14(8): 635, 昭 47

## USES OF FOSFOMYCIN IN OPHTHALMOLOGY

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University, Mitaka

(Director: Prof. H. TOKUDA)

TYUICHIRO KAYABA

Joban Hospital, Iwaki City

A new antibiotic, fosfomycin (FOM) was studied to evaluate this possible uses in ophthalmology.

1. Sensitivity of human clinical materials isolated organism: All staphylococci *in vitro* studies were sensitive to 12.5~100 $\mu$ g/ml of FOM.

2. The FOM concentration in serum showed a peak of 22.0 $\mu$ g/ml 1 hour after oral administration of 100mg/kg in rabbits, and it exhibited 5.7 $\mu$ g/ml even after 6 hours. The FOM concentration in aqueous humor showed a peak of 6.3 $\mu$ g/ml 1 hour after the administration in rabbits and it was 2.7 $\mu$ g/ml even after 6 hours.

3. The average of FOM concentration in human serum showed a peak of 6.2 $\mu$ g/ml 2 hours after oral administration of 1.0g in a dose, and it showed 2.0 $\mu$ g/ml even after 6 hours.

4. Eight patients with hordeolum were treated with FOM at doses 1.5g/day, and proved effective in all cases.