

眼科領域に於ける Fosfomycin (経口剤) の使用経験

大橋 孝治・松井 久和・横山 裕美

川崎市立川崎病院眼科

緒 言

現在抗生物質として実際に臨床に用いられているものの種類はひじょうに多いが、今回著者等は眼科領域ではまだあまり使用されていない Fosfomycin (以下、FOM と略称) を試用する機会を得た。

FOM は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌が産生する新しい抗生物質として発見されたが、その構造が極めて簡単なため、現在では合成され製剤化されている。低分子の簡単な化学構造(1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid) であるが、広い抗菌スペクトルを持ち、現存のいかなる抗生物質とも交叉耐性を示さず、安定性は高く、また体内で分解されると単純な glycol に分解してしまうもので、毒性も極めて低く、他にも種々の長所を備えている。

今回は外眼部感染症に FOM を用いた成績から若干の知見を得たので、ここに報告したい。

臨 床 試 験

1) 使用薬剤

FOM には現在カルシウム塩としての経口薬と、ナトリウム塩とした注射剤があり、経口剤もカプセルとドライシロップの2種がある。今回著者らはカルシウム塩である経口剤についてだけ試用してみた。

カプセルは1カプセル中、力価 500mg のものを使用、ドライシロップは細粒 100g 中力価 20g のものを投与した。

2) 使用方法

カプセル剤は通常成人にだけ用い、1日量 2.0g (力価) を4回に分けて経口投与した。つまり1カプセル(力価 500mg) を1回に1カプセルずつ、1日4回内服させた。

ドライシロップは、乳児(1才未満)の場合は、3カ月児で 200mg を1日3回(1日量 600mg)、6カ月児で 500mg を1日3回(1日量 1,500mg) を用い、1才から7才までは1日量を大約 100mg/kg 前後となるように、これを1日3回に分けて経口投与した。つまり

200mg×3回(1日量 600mg) 1例

400mg×3回(1日量 1,200mg) 1例

500mg×3回(1日量 1,500mg) 8例

600mg×3回(1日量 1,800mg) 2例

として用いてみた。そしてドライシロップは細粒のまま

処方した。

併用薬剤に関しては、カプセル投与例、ドライシロップ投与例ともに単独投与で、他の化学療法剤を全身投与したものは1例もない。

3) 臨床効果の判定基準

まづ薬剤の効果を著効、有効、無効、不明の4つに分けることとした。

抗生物質は消炎剤ではないので、その臨床効果を単に炎症減弱の程度で判定してよいかという疑問はあるが、今回はきめ細かい細菌学的検索を行なわなかったので、やむを得ず次のような判定基準を考え、これに従って判定分類した。そして併用療法に関しては、切開排膿を行なったものは「著効」を示しても1段階下げて「有効」と判定評価した。

麦粒腫、眼瞼膿瘍の場合は

著効：発赤、腫脹、疼痛が薬剤投与後4日以内に著明に消失したもの

有効：薬剤投与後4日目に発赤、腫脹疼痛が著明に減少しているもの

無効：炎症症状の改善を見ないもの

もちろん、視診、触診はともかくとして、疼痛などというものは、かなり主観の介入するものであるが、今回の場合、判定困難な症例は幸いにして無かった。

次に涙囊炎についての判定基準は、

著効：投与後4日以内に排膿が全く消失して治癒したもの

有効：4日以内に排膿が減少しても、その後まだ排膿が続いたもの

無効：薬剤使用開始後7日目になっても排膿が同程度に続き、薬物投与効果の認められぬもの

不明：2日以内に副作用等の理由で投与を中止したもので、薬効の見られなかったもの

と以上のように定めて、判定評価を行なった。

4) 症例と臨床成績

カプセルを投与した症例は全部で16例、男4例、女12例で、15才から60才までであった。その内訳は、麦粒腫11例、眼瞼膿瘍1例、慢性涙囊炎4例であり、Table 1, 3 のとおり麦粒腫は著効5例、有効6例、無効0、不明0。眼瞼膿瘍は著効を示した。慢性涙囊炎に関しては、著効を示した症例は無く、有効2例、無効1例、不明1例で不明例とは、薬剤投与後2日目から、食

Table 1 Case composition (Capsule)

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Dosage per day	Duration of administration	Culture	Evaluation of improvement	Side effect
1	T. D.	26	♀	52 kg	Hordeolum	2.0 g (38.5 mg/kg)	10days	<i>Staph.</i> (++) <i>Strept. viridans</i> (++)	Moderate	(-)
2	A. F.	30	♀	50	"	2.0(40.0)	6	<i>Diplococ.</i> (+) <i>Enterococ.</i> (+)	"	(-)
3	T. N.	60	♀	46	"	2.0(43.5)	4	(-)	"	(-)
4	N. F.	46	♂	55	"	2.0(36.4)	10	<i>Staph.</i> (+)	"	(-)
5	S. K.	30	♀	52	"	2.0(38.5)	4	<i>Diplo.</i> (+)	Considerable	(-)
6	T. H.	35	♂	69	"	2.0(29.0)	4	(-)	Moderate	(-)
7	K. K.	20	♂	60	"	2.0(33.3)	4		Considerable	(-)
8	Y. H.	23	♀	45	"	2.0(44.4)	4		"	(-)
9	N. N.	22	♀	50	"	2.0(40.0)	4	<i>Diplococ.</i> (+) <i>Enterococ.</i> (+)	"	(-)
10	K. E.	26	♀	48	"	2.0(41.7)	4	<i>Diplococ.</i> (+)	"	(-)
11	K. O.	25	♀	46	"	2.0(43.3)	4	"	Moderate	(-)
12	K. M.	15	♀	45	Palpebral abscess	2.0(44.4)	4	"	Considerable	(-)
13	I. T.	60	♀	50	Chronic dacryocystitis	2.0(40.0)	2	β - <i>Strept</i> (++)	Indefinite	(++)
14	S. W.	57	♂	60	"	2.0(33.3)	4	<i>Diplococ.</i> (++)	Moderate	(+)
15	M. T.	41	♀	56	"	2.0(36.2)	6	(-)	"	(++)
16	O. S.	48	♀	72	"	2.0(29.3)	7	<i>E. coli</i>	Ineffective	(+)

Table 2 Case composition (Dry syrup)

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Dosage per day	Duration of administration	Culture	Evaluation of improvement	Side effect
1	T. S.	1	♀	12 kg	Hordeolum	1.5 g (125mg/kg)	4days		Moderate	(-)
2	K. O.	6	♀	21	"	1.5(71.4)	4		"	(-)
3	Y. A.	2	♀	13	"	1.5(115.4)	8	<i>Staphylo.</i>	"	(-)
4	K. F.	6	♂	17.5	"	1.8(85.7)	7	(-)	"	(-)
5	K. I.	5	♂	20	"	1.8(90.0)	8		"	(-)
6	Y. K.	7	♀	20	"	1.5(75.0)	6	<i>Diplo.</i> (+)	"	(-)
7	K. M.	2	♂	13.5	"	1.5(111.1)	4	G(+) <i>Bacillus</i> (+)	Considerable	(-)
8	W. O.	4	♀	13	"	1.5(115.4)	3		"	(-)
9	K. A.	5	♀	20	"	1.5(75.0)	3	<i>Staphylo.</i> (+)	"	(-)
10	Y. T.	6m	♀	7	"	1.5(214.0)	3		"	(-)
11	Y. W.	1.6	♀	13	"	1.2(92.3)	6		Moderate	(-)
12	K. S.	3m	♂	6.3	Acute dacryocystitis	0.6(95.2)	7		Considerable	(+)

Table 3. Evaluation of improvement (Capsule) (cases)

	Considerable improvement	Moderate improvement	ineffective	indefinite
Hordeolum	5	6	0	0
Palpebral abscess	1	0	0	0
Chronic dacryocystitis	0	2	1	1

Table 4. Evaluation of improvement (Dry syrup) (cases)

	Considerable improvement	Moderate improvement	ineffective	indefinite
Hordeolum	4	7	0	0
Acute dacryocystitis	1	0	0	0

欲不振、胃痛などの副作用のため投与中止のやむなきに到ったものである。

ドライシロップを投与した症例は全部で 12 例、男 4 例、女 8 例で、生後 3 カ月から 7 才までであった。その内訳は麦粒腫 11 例、急性涙嚢炎 1 例で、Table 2, 4 のとおり麦粒腫は著効 4 例、有効 7 例、無効例なし、また急性涙嚢炎は著効を示した。

5) 副作用について

カプセル投与の症例については、Table 1 の Case 13, 14, 15, 16 になんらかの副作用がみられ、全例 16 例中 4 例で 25% になる。この内訳は、Case 13 は薬剤投与の 2 日目に、食欲不振、悪心嘔気、胃痛、下痢があり、薬剤投与を中止した。Case 14 は 4 日目に下痢、下腹部痛出現し投薬中止。Case 15 は 2 日目に食欲不振、胸やけ、上腹部不快感、下痢が出現し、6 日目に投薬中止。Case 16 は投薬日から一過性下痢があっても投薬を続行したが、7 日目に薬剤を認めず他剤に変更した。

以上の副作用の種類と件数は、次のとおりであった。すなわち、

下痢 (4 件)、食欲不振 (2 件)、悪心嘔気 (1 件)、胸やけ (1 件)、上腹部不快感 (1 件)、胃痛 (1 件)、下腹部痛 (1 件) で 4 例に認められた。

ドライシロップ投与の症例については、Table 2 の case 12 だけで、12 例中 1 例だけで 8.3% の出現率で、この症例は薬剤投与開始後 4 日目から一過性の下痢を見たが、7 日目には炎症症状改善したため、薬剤投与を中止した。

6) 細菌学的検索

カプセル投与の症例では次のような菌が検出され、各菌の検出された疾患と例数は下記のとおりであった。

Staphylococcus 麦粒腫 (2 例)
Diplococcus 麦粒腫 (5 例)
 眼瞼膿瘍 (1 例)
 慢性涙嚢炎 (1 例)

E. coli 慢性涙嚢炎 (1 例)

β -*Streptococcus* 慢性涙嚢炎 (1 例)

Enterococcus 麦粒腫 (2 例)

Streptococcus viridans 麦粒腫 (1 例)

混合感染症例 3 例は重複して例数に加えた。

ドライシロップ投与の症例では

Staphylococcus 麦粒腫 (2 例)

Diplococcus 麦粒腫 (1 例)

G(+) *Bacillus* 麦粒腫 (1 例)

排膿しなかった症例は結膜嚢内分泌物から細菌培養を行なった。

考按および結論

今回は使用経験で FOM はかなり外眼部感染症に効果があることがわかったが、この論文中における薬剤効果判定基準には、さまざまな問題が残っていると思われる。まづ、ひとくちに麦粒腫といってもごく初期の発赤、腫脹だけのものから、もうすでに排膿してしまったものまであり、これらの各治療効果を今回著者らの考えた判定基準では十分に評価しきれないのではないかと考えている。しかしこれはあくまでも、著効か、有効かというところで問題となってくることであり、FOM の有効、無効を論じる上ではあえて問題としなくてもよいように思われる。

また、Dacryocystitis に関して、有効例が 3 例あったものの、著効例が無く、無効例が 1 例みられた。これも著者らの臨床効果判定基準が、はたして適切なものであったか、問題のあるところであろう。つまり Dacryocystitis のような疾患は病巣に直接抗生物質が働きにくいところであり、とうぜん治療効果の現われるのも遅い疾患である。そこで 7 日目になって薬効の認められないものを無効と判定したのは、やや判定が Restrictive すぎるのではないかと考えられる。

カプセル投与の症例で副作用の見られた症例が、全て Chronic dacryocystitis であるということは、何を意味

しているか不明であり、とくに投与日数が長いわけでもなく、また体重あたりの投薬量が他に比して多いわけでもないの、して相関関係は求められない。

この臨床試験では FOM の単独全身投与であり、他の薬剤との薬効の比較検討はする方法もない。

以上、FOM は外眼部感染症にすぐれた臨床効果を示した。

副作用としては下痢等の胃腸障害が見られたが、アレルギー反応等の重篤なものは1例も見られなかった。

引用文献

- 1) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.* : Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral ad-

ministration in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~326, 1969

- 2) HOLLOWAY, WILLIAM J. & JANET CLARK : Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 327~331, 1969
- 3) KESTLE, DONALD G. & WILLIAM M. M. KIRBY : Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~337, 1969
- 4) SMITH, JAMES W. & JAY P. SANFORD : Activity of phosphonomycin in nasal carriers of coagulase-positive Staphylococci. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 346~348, 1969

THE TRIAL OF FOSFOMYCIN (AN ORAL AGENT) ON EXTERNAL EYE INFECTION

KOJI OHASHI, HISAKAZU MATSUI and HIROMI YOKOYAMA

Department of Ophthalmology, Kawasaki Municipal Hospital

Fosfomycin was tried on external eye infection. Administration was performed orally in capsule and syrup, which was observed separately. In capsule, fosfomycin was administered at a daily dose of 2.0 g divided into 4 doses to 16 cases ranging 16 to 60 years old. The results obtained on 11 cases of hordeolum were remarkably effective in 5 cases, effective in 2 cases and ineffective in no case, and on 4 cases of chronic dacriocystitis, remarkably effective in no case, effective in 2 cases, ineffective in 1 case, undecided in 1 case and remarkably effective in 1 case of eyelid tumor. In dry syrup, fosfomycin was administered at the dosage of approximately 100 mg/kg to 12 cases consisting of 3 months to 7 years in age. The results obtained on 11 cases of hordeolum were remarkably effective in 4 cases, effective in 7 cases, ineffective in no case and remarkably effective in 1 case of acute dacriocystitis. As side effect, although diarrhea was observed in a few cases, severe side effect such as an allergic manifestation was not seen.