

FK037 の抗菌力と臨床成績

齋 藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

富 澤 磨須美

札幌社会保険総合病院内科

現：北央病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院第一内科

現：新札幌パウロ病院内科

佐 藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

FK037 は新しい注射用セファロスボリン系抗生物質である。本剤の各種臨床分離株に対する抗菌力と臨床成績について検討した。臨床分離の 7 菌種 239 株について FK037 の MIC を 10^6 CFU/ml 接種で測定し、対照薬 ceftizoxime(CZX), ceftazidime(CAZ), cefixime(CFIX) と比較した。

MIC_{90} でみると methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) は $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) は $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、対照薬剤に比較し、最も強い抗菌力を示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては、全株 $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、対照薬より同等もしくは優れる成績であった。*Serratia marcescens* は $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$, *Proteus mirabilis* は $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ で CAZ とほぼ同等、CZX, CFIX とは *P. mirabilis* で若干劣るもののが *S. marcescens* では優れていた。*Morganella morganii* は $1.56\mu\text{g}/\text{ml}$ で対照薬より優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* は $100\mu\text{g}/\text{ml}$ で CAZ より若干劣る抗菌力であった。

細菌性肺炎 4 例(マイコプラズマ肺炎との合併例を 1 例含む)、慢性気管支炎 2 例、珪肺の二次感染 1 例、陳旧性肺結核の再燃例 1 例の 8 例に対し、FK037 を 1 回 $0.5\sim2.0\text{ g}$ を 1 日 2 回、4~15 日間点滴静注し、臨床的検討を行った。

陳旧性肺結核再燃例の 1 例を除いた 7 例での臨床効果は著効 1 例、有効 6 例であった。細菌学的には *Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Haemophilus influenzae* 2 株、*E. coli* 1 株が検出され、全株消失した。

副作用は全例に認められず、臨床検査値異常として白血球数減少と GPT 上昇が各 1 例認められた。

Key words : FK037, 抗菌力, 臨床効果

FK037 は藤沢薬品工業株式会社において開発された注射用セファロスボリン剤であり、3 位側鎖にアミノピラゾール基を、7 位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシイミノ基を配した構造を有する。本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から、綠膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有している^{1,2)}。また、本剤は各種 β -ラクタマーゼに対して非常に安定であり、*in vivo* における感染防御効果

においても優れた効果が認められている^{3,4)}。本剤の抗菌力および内科感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

I 方 法

1 抗菌力

北海道大学医学部附属病院において、1992~1993 年に臨床検体より分離された methicillin-sensitive

* 〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

Staphylococcus aureus (MSSA) 27 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 50 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Proteus mirabilis* 27 株, *Morganella morganii* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って、接種菌量 10⁶ CFU/ml で測定した。増菌用培地として MIC 測定用・感受性測定用ブイヨン (ニッスイ), 測定用培地として感受性 Disk 用培地-N (ニッスイ) を用いた。なお, oxacillin(MPIPC) の MIC が 12.5 µg/ml 以上の *S. aureus* を MRSA として分類した。

また、対照薬剤として ceftizoxime(CZX), cefazidime(CAZ) および cefixime(CFIX) についても同様の方法で MIC を測定した。

なお、菌接種はミクロプランター-MIT-P(佐久間製作所) を用いた。

2. 臨床成績

1992 年 5 月から 1992 年 12 月までに入院治療を受けた感染症患者 8 例について FK037 の臨床検討を行った。症例は細菌性肺炎 4 例 (マイコプラズマ肺炎との合併例を 1 例含む), 慢性気管支炎 2 例, 陳旧性肺結核の再燃例 1 例の 8 例であった。男 6 例, 女 2 例で、年齢は 53~76 歳で平均 65.3 歳、体重は 41.8~63 kg で平均 52.4 kg であった。なお、本剤の使用における患者の同意については全例口頭にて確認を行った。効果判定は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は喀痰より分離された起炎菌の消長をみて、消失 (eradicated), 減少 (decreased), 不変 (persisted), 菌交代 (replaced) の 4 段階で判定した。臨床効果は自他覚症状の推移と WBC, CRP, ESR の変化を観察、考察して著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を厳重に観察した。なお、本剤投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球数, 血小板数など), 肝機能検査 (GOT, GPT, ALP など), 腎機能検査 (BUN, S-Cr など) などの測定を行った。

II. 結 果

1 抗菌力

7 菌種についての MIC の成績を Table 1 に示した。

FK037 の MIC₉₀ 値は、MSSA で 0.78 µg/ml, MRSA で 12.5 µg/ml であり、他の 3 剤に比べ明らかに優れており、MRSA では 25 µg/ml 以上の耐性菌を認めなかつた。*E. coli*, *K. pneumoniae* の MIC は全株 0.1 µg/ml 以下で他の 3 剤より同等もしくは優れ

ていた。*S. marcescens* については MIC₉₀ 値は 3.13 µg/ml, *P. mirabilis* では 0.2 µg/ml で CAZ とほぼ同等、CZX, CFIX とは *P. mirabilis* で若干劣るもの、*S. marcescens* では優れていた。*M. morganii* については MIC₉₀ 値は 1.56 µg/ml であり、対照薬より明らかに優れていた。*P. aeruginosa* については MIC₅₀ 値は 50 µg/ml, MIC₉₀ 値は 100 µg/ml と、CAZ より若干劣るが、CZX, CFIX より優れた抗菌力を示した。

2. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 2 に示した。陳旧性肺結核の 1 例 (No. 8) は、肺結核の再燃であったため、臨床効果の判定を不採用とした。残り 7 例での臨床効果は著効 1 例、有効 6 例で全例に効果があり、有効率は 7 例 / 7 例 (100%) であった。細菌学的検査では *Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Haemophilus influenzae* 2 株, *E. coli* 1 株の計 5 株が 4 例で分離され、全株消失した。

副作用は全例に認められなかつた。本剤投与前後ににおける臨床検査値を Table 3 に示したが、1 例 (No. 1) で WBC の減少 (開始前 : 7,100 → 2 日後 : 3,900 → 4 日後 : 2,600 → 7 日後 : 2,900/mm³) と 1 例 (No. 3) で GPT の上昇 (開始前 : 21 → 3 日後 : 42 → 7 日後 : 124 → 14 日後 : 42 U) が認められた。

III. 考 察

FK037 は、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示す^{1,2)}。MRSA に対しては、高度耐性菌出現頻度は極めて低く、マウスの感染実験においても優れた治療効果を示すといわれ、β-ラクタマーゼに安定かつ親和性は低い^{3,4)}。

我々の検討においても MSSA, MRSA に対する抗菌力は対照薬剤に比べて明らかに優れており、MRSA に対して MIC が 25 µg/ml 以上を示す耐性菌は認められなかつた。*P. aeruginosa* に対して MIC₉₀ 値は 100 µg/ml であり、CAZ より若干劣っていたが、1.56 µg/ml から感受性を示す株もあり、有効性の期待されるものであった。8 例の呼吸器感染症に本剤を 1 回 0.5~2.0 g を 1 日 2 回の点滴静注で、臨床的検討を行つたが、陳旧性肺結核の再燃例の 1 例を除き全例有効以上であり、分離菌も全株消失しており、良好な成績が得られた。

副作用は認められず、臨床検査値異常として、白血球数減少と GPT 上昇が各 1 例に認められた。白血球数が減少した症例は、投与前の脱水状態の改善も関与していると思われ、また、GPT の上昇についても投与中に改善傾向を認めていることから、臨床上、特に問

Table 1. Antibacterial activity of FK037 and other antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strain)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	FK037	0.39~ 0.78	0.39	0.78
	Ceftizoxime	0.78~ 6.25	3.13	3.13
	Ceftazidime	0.78~ 12.5	6.25	12.5
	Cefixime	3.13~ 100	12.5	50
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (50)	FK037	3.13~ 12.5	12.5	12.5
	Ceftizoxime	25 ~>100	>100	>100
	Ceftazidime	12.5 ~>100	>100	>100
	Cefixime	12.5 ~>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	FK037	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Ceftizoxime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 1.56$	≤ 0.1	0.78
	Cefixime	$\leq 0.1 \sim 12.5$	≤ 0.1	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	FK037	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Ceftizoxime	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	0.2
	Ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	0.2
	Cefixime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
<i>Serratia marcescens</i> (27)	FK037	$\leq 0.1 \sim 25$	0.39	3.13
	Ceftizoxime	$\leq 0.1 \sim 100$	0.78	6.25
	Ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 3.13$	0.39	1.56
	Cefixime	0.2 ~ 100	1.56	25
<i>Proteus mirabilis</i> (27)	FK037	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	0.2
	Ceftizoxime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 0.39$	≤ 0.1	0.2
	Cefixime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
<i>Morganella morganii</i> (27)	FK037	$\leq 0.1 \sim 1.56$	≤ 0.1	1.56
	Ceftizoxime	$\leq 0.1 \sim 50$	0.2	50
	Ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 100$	≤ 0.1	100
	Cefixime	$\leq 0.1 \sim >100$	0.2	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	FK037	1.56~ 100	50	100
	Ceftizoxime	12.5 ~>100	50	>100
	Ceftazidime	0.78~ 100	3.13	50
	Cefixime	25 ~>100	>100	>100

Table 2-1. Summary of 8 patients treated with FK037

No.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Administration (g × times × days)	Evaluation		Side effect Remarks
							Bacteriological	Clinical	
1* ¹	59 F	48	Pneumonia	Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> (3+)	1.0 × 2 × 8	Eradicated	Excellent	WBC ↓
2* ²	53 M	63	Pneumonia	DM, Hypertension	Normal flora	2.0 × 2 × 4	Unknown	Good	(-)
3* ²	59 M	60.5	Pneumonia	(-)	Normal flora	1.0 × 2 × 15	Unknown	Good	GPT ↑
4* ²	76 M	51	Pneumonia + Mycoplasma pneumonia	Bronchiectasis, Ischemic heart disease, Arrhythmia, DM	Normal flora	1.0 × 2 × 11	Unknown	Good	(-)

BW: body weight, DM: Diabetes mellitus, *¹: patients in early phase II study⁶, *²: patients in dose-finding study⁷

Table 2-2. Summary of 8 patients treated with FK037

No.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Administration (g × times × days)	Evaluation		Side effect Remarks
							Bacteriological	Clinical	
5 ^{*1}	75 F	52	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> (many)	0.5 × 2 × 10	Eradicated	Good	(-)
6 ^{*1}	71 M	61	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> (many)	1.0 × 2 × 10	Eradicated	Good	(-)
7 ^{*1}	62 M	42	Secondary infection of silicosis	Silicosis, DM, Pneumothorax	<i>H. influenzae</i> (3+) <i>E. coli</i> (+)	1.0 × 2 × 8	Eradicated	Good	(-)
8 ^{*1}	67 M	41.8	Relapse of old tuberculosis	Chronic hepatitis	Normal flora	1.0 × 2 × 4	Unknown	Poor	(-)

BW : body weight, DM : Diabetes mellitus, *¹ : patients in early phase II study⁶⁾, *² : patients in dose-finding study⁷⁾

Table 3. Laboratory findings of 8 patients before and after FK037 treatment

No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	342	12.0	35.3	7,100	1.1	51.9	14	9	195	21.8
	A	268	9.5	27.5	2,900	1.3	41.7	37	31	138	13.9
2	B	356	13.2	38.0	5,700	0.7	22.4	18	17	121	20.3
	A	338	12.8	36.0	4,300	1.7	24.0	19	26	111	13.4
3	B	433	14.2	41.2	9,900	2.1	23.7	23	21	129	12.2
	A	451	14.3	41.8	7,600	1.6	28.6	28	42	108	12.3
4	B	480	14.2	41.7	5,800	2.0	13.2	25	16	129	19.0
	A	493	14.9	42.3	4,900	6.5	19.8	17	19	123	12.0
5	B	423	14.0	42.6	10,400	1.0	19.8	18	16	141	13.5
	A	436	14.2	42.8	6,900	2.0	20.5	21	19	144	12.8
6	B	487	15.0	44.5	10,700	1.0	24.7	22	20	162	11.0
	A	479	14.9	44.3	7,200	3.0	23.6	28	24	163	10.5
7	B	434	12.1	35.3	7,000	2.3	18.2	20	12	173	10.0
	A	442	12.2	35.6	5,600	2.6	18.5	14	9	158	10.7
8	B	384	13.3	39.0	8,600	2.6	15.5	23	11	162	10.8
	A	410	14.3	41.3	6,400	2.4	18.3	22	10	155	12.2

B: before treatment A: after treatment

題となるものではないと思われた。

以上のことより、本剤は新しい注射用セフェム剤として有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 2) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant *Staphylococci*. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 3) Neu H C, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK037, a parenteral

cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 566~573, 1993

- 4) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 5) 日本化学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
- 7) 副島林造, 他(34 施設): FK037 の細菌性肺炎における至適用量検討試験。 *Chemotherapy* 42: 1143~1161, 1994

Bacteriological and clinical studies on FK037

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi-5-chome, Kita-12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital
Present Address: Department of Internal Medicine, Hokuo Hospital

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital
Present Address: Department of Internal Medicine, Shin Sapporo Paul Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated the antibacterial activity and clinical efficacy of FK037, a new parenteral cephem antibiotic.

The MICs of FK037 against 239 clinical isolates of 7 species were measured using a plate dilution method with an inoculum size of 10^6 CFU/ml, and compared with those of ceftizoxime(CZX), ceftazidime(CAZ) and cefixime(CFIX).

The MIC₉₀ of FK037 was $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). FK037 showed the strongest activity against *S. aureus* of antibiotics.

The MICs of FK037 against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ in all strains, and similar or superior to those of other agents. The MIC₉₀ of FK037 was $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ against *Serratia marcescens* and $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ against *Proteus mirabilis*, and was similar to that of CAZ.

Against *Morganella morganii*, the MIC₉₀ was $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$, being superior to other agents. Against *Pseudomonas aeruginosa*, the MIC₉₀ was $100 \mu\text{g}/\text{ml}$, being inferior to that of CAZ.

Eight patients with respiratory infections(4 with bacterial pneumonia; including complication of mycoplasinal pneumonia, 2 with chronic bronchitis, 1 with secondary infection of silicosis, 1 with relapse of old tuberculosis) were treated with FK037 by $0.5\sim 2.0 \text{ g b.i.d. drip infusion for } 4\sim 15 \text{ days}$.

The clinical evaluation in 7 patients, excluded old tuberculosis, was excellent in 1 and good in 6.

All strains isolated (2 of *Streptococcus pneumoniae*, 2 of *Haemophilus influenzae*, 1 of *E. coli*) was eradicated.

No side effects were observed, and in laboratory findings, leukopenia and elevation of GPT were seen in one each.