

## 呼吸器感染症に対する FK037 の基礎的・臨床的検討

二木 芳人・守屋 修・吉田耕一郎・中林美枝子・玉田 貞雄  
 窪田 好史・杉村 悟・中島 正光・沖本 二郎・副島 林造  
 川崎医科大学呼吸器内科\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 FK037 の主要呼吸器感染症病原菌に対する MIC を測定し、他剤のそれと比較した。また、呼吸器感染症 11 例に本剤を投与して、その臨床的有効性・安全性を評価した。

1) FK037 の methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性は imipenem には劣るが、ceftazidime, cefoperazone, cefmenoxime には同等か優るものであった。また、methicillin-resistant *S. aureus* に対しては本剤は最も優れた活性を示した。グラム陰性菌群でも同様に FK037 は良好な活性を示したが、*Moraxella catarrhalis* では他剤にやや劣る結果であった。

2) 呼吸器感染症 11 例に対し本剤を 1 日 1.0~4.0 g 2 分割点滴投与で 5~15 日間使用した結果、効果判定可能の 10 例での臨床効果は、著効 2 例、有効 7 例、無効 1 例であった。

3) 本剤によると思われる臨床的副作用は 11 例全例でみられなかったが、5 例に 7 件の臨床検査値異常がみられた。いずれも軽度・一過性であった。

以上の結果、FK037 は呼吸器感染症治療に有用な薬剤の一つと考えられた。

**Key words** : 呼吸器感染症, FK037, 抗菌力, 臨床的検討

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で新しく開発された注射用セフェム系抗生物質であり、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まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特にメチシリン高度耐性 *Staphylococcus aureus* に既存の  $\beta$ -ラクタム薬より強い抗菌力を示す。また、各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性も良好であり、その親和性も低い<sup>1,2)</sup>。今回我々は、本剤につき呼吸器感染症患者由来の各種臨床分離菌に対する MIC を測定し、対照薬と比較検討した。また、呼吸器感染症 11 例に本剤を使用して、その有効性および安全性を評価したので報告する。

### I 対象ならびに研究方法

#### 1 抗菌力測定

使用菌株は 1986 年から 1993 年に呼吸器感染症患者の喀痰より分離された教室保存の臨床分離株で、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 20 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 15 株, *Moraxella catarrhalis* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株, *Haemophilus influenzae* 15 株である。MIC の測定は、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い微量液体希釈法 (MIC 2000 システム) を用いて行った。

使用薬剤は、本剤の他、対照薬として imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) を用い、同時にその MIC を測定し、比較検討した。

#### 2. 臨床的検討

対象は 1991 年 7 月から 1993 年 2 月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科に入院し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者 11 例で、男性 8 例、女性 3 例、年齢は 19 歳から 80 歳であった。なお、ピリン系薬剤に対し、アレルギー既往を有するものが 1 例 (症例 2) 認められたが、その他  $\beta$ -ラクタム薬に対するものはなく、全例本剤投与前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。疾患の内訳は、肺炎 8 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、気管支拡張症 (感染時) 2 例であり、気管支拡張症の 1 例 (症例 11) は erythromycin (EM) の長期服用中の患者で、本剤投与中も併用されたため、効果判定からは除外した。その他、抗菌薬を併用した症例はなかった。これらに対し、FK037 0.5 g (力価) バイアルまたは 1.0 g (力価) バイアルを使用し、1 回 0.5~2.0 g を 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて、のべ 5~15 日間投与して、有効性を評価した。

\* 〒701-01 倉敷市松島 577

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量および性状、呼吸困難等の自他覚所見ならびに胸部レ線所見、白血球数、赤沈値、CRP 値等、検査所見の改善の程度により、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、および無効(poor)の4段階で判定した。また、細菌学的効果は起炎菌の消長に従い、消失(eradicated)、減少(decreased)、不変(persisted)、菌交代(replaced)の4段階で判定した。さらに、本剤が投与された全例について投与中の随伴症状を観察するとともに、投与前後の

臨床検査を実施し、その成績についても検討し、安全性を評価した。

## II. 成 績

### 1. 抗菌力

各種臨床分離株に対する FK037 および対照薬の抗菌力(MIC の range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>)を Table 1 に示す。

MSSA に対しては、FK037 は range 1~2  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> 2  $\mu\text{g/ml}$  と IPM より劣るものの、CPZ, CMX

Table 1. Antimicrobial activity of FK037 and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> * (20)	FK037	1 ~ 2	2	2
	imipenem	$\leq 0.016$	$\leq 0.016$	$\leq 0.016$
	ceftazidime	8 ~ 16	8	16
	cefoperazone	1 ~ 4	2	2
	cefmenoxime	1 ~ 2	2	2
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ** (30)	FK037	8 ~ 32	32	32
	imipenem	0.25 ~ 128	32	64
	ceftazidime	32 ~ >256	256	256
	cefoperazone	16 ~ >256	>256	>256
	cefmenoxime	16 ~ >256	256	256
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (15)	FK037	$\leq 0.016 \sim 1$	0.5	1
	imipenem	$\leq 0.016 \sim 0.125$	0.063	0.125
	ceftazidime	0.032 ~ 16	8	16
	cefoperazone	$\leq 0.016 \sim 2$	1	2
	cefmenoxime	$\leq 0.016 \sim 0.5$	0.25	0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i> (30)	FK037	$\leq 0.016 \sim 2$	0.125	2
	imipenem	$\leq 0.016 \sim 0.063$	$\leq 0.016$	0.032
	ceftazidime	$\leq 0.016 \sim 0.125$	$\leq 0.016$	0.063
	cefoperazone	0.032 ~ 2	0.5	1
	cefmenoxime	$\leq 0.016 \sim 0.5$	$\leq 0.016$	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	FK037	$\leq 0.016 \sim 1$	0.032	0.25
	imipenem	0.125 ~ 1	0.125	0.25
	ceftazidime	0.032 ~ 2	0.125	1
	cefoperazone	0.032 ~ 16	0.125	2
	cefmenoxime	$\leq 0.016 \sim 16$	0.063	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	FK037	$\leq 0.016 \sim 32$	2	16
	imipenem	$\leq 0.016 \sim 8$	0.25	0.5
	ceftazidime	0.032 ~ 256	0.5	2
	cefoperazone	0.25 ~ 128	2	16
	cefmenoxime	$\leq 0.016 \sim 256$	8	64
<i>Haemophilus influenzae</i> (15)	FK037	$\leq 0.016 \sim 0.25$	0.063	0.125
	imipenem	0.063 ~ 4	0.25	4
	ceftazidime	$\leq 0.016 \sim 0.25$	0.063	0.125
	cefoperazone	$\leq 0.016 \sim 0.5$	$\leq 0.016$	0.125
	cefmenoxime	$\leq 0.016$	$\leq 0.016$	$\leq 0.016$

\* MIC of oxacillin < 4 $\mu\text{g/ml}$ , \*\* MIC of oxacillin  $\geq 4\mu\text{g/ml}$

とほぼ等しく、CAZより優れていた。

MRSAに対しては、FK037がrange 8~32 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 32 µg/mlとIPMを含めた比較薬剤中最も優れた抗菌力を有していた。

*S. pneumoniae*に対して、FK037はrange ≤ 0.016~1 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 1 µg/mlで、CPZ, CMXとほぼ同等で、CAZに優っていた。

*M. catarrhalis*に対する本剤のMICは、他剤にはやや劣るものの、range ≤ 0.016~2 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 2 µg/mlと良好な抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*に対しては、range ≤ 0.016~1 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 0.25 µg/mlとIPMと同等で、その他の対照薬剤より優れていた。

*P. aeruginosa*に対しては、range ≤ 0.016~32 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 16 µg/mlとIPM, CAZに劣るものの、CPZとほぼ同等で、CMXより優れていた。

*H. influenzae*に対しては、range ≤ 0.016~0.25 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 0.125 µg/mlと他のセフェム系薬剤同様優れた抗菌力を示し、IPMより優れていた。

## 2. 臨床的検討

本剤投与と症例11例の臨床効果、細菌学的効果および安全性の検討成績をTable 2, 3に示した。

EM併用例1例(症例11)を除く10例での臨床効果は、著効2例、有効7例、無効1例であり、疾患別には肺炎8例中7例が有効以上、慢性気管支炎、気管支拡張症の各1例ではともに有効であった。無効の1例は胸膜肺炎(症例7)で、基礎疾患に糖尿病を持つ68歳の男性である。37°C台の発熱とともに胸痛出現、胸部レ線所見他諸検査より胸膜肺炎と診断し、FK037 1回0.5g 1日2回の治療を開始。4日間(6回)投与するも症状の改善が認められず、1回1.0g 1日2回に増量し、さらに2日(3回)投与したが、胸痛は消失するも、その他所見改善せず、無効と判定し、本剤投与中止。その後、clindamycinとCMXの併用投与するも効果なく、最終的にminocyclineが有効であった症例である。なお、マイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価、寒冷凝集反応はすべて陰性であった。

起炎菌の分離は肺炎の3例で、F群β-streptococcus sp., *H. influenzae*, *S. aureus*各1株が同定され、本剤1回0.5~1.0g 1日2回の投与で、すべての菌が消失した。

安全性においては、本剤を投与された11例全例において副作用(随伴症状)を認めなかった。臨床検査値では、本剤によると思われる検査値異常変動が5例(症

例1, 2, 4, 5, 8)に7件みられた。内容は、好酸球増多2件(3→12→3%, 0→18%), 好中球減少1件(45→14%), GOT上昇1件(9→24 IU/l), GPT上昇3件(18→35 IU/l, 14→45 IU/l, 12→33 IU/l)であった。好酸球増多の2件(症例5, 8)はいずれも基礎疾患として、喘息を有していた。各検査値異常変動例は臨床症状を伴わず、退院後来院のない1例(症例8)を除き、すべて無処置にて正常化したことを確認した。

## III. 考 察

本剤の呼吸器感染症の主要病原菌に対する抗菌活性は、既存の代表的注射用セフェム系抗生物質CAZに比し*M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*では若干劣るが、MRSAを含むグラム陽性菌群、*K. pneumoniae*では明らかに優るものであった。特にMRSAに対するMIC<sub>90</sub>値32 µg/mlは、IPMも含めた注射用β-ラクタム系抗生物質では最も良好な活性であり、本剤2.0gを1時間点滴で投与時の120 µg/ml以上の高い血中濃度ピーク<sup>4)</sup>や安全性を併せ考えた場合、vancomycinにも匹敵する臨床有用性が期待し得るものである。我々には症例の経験がなかったが、全国集計成績<sup>4)</sup>の内科領域の報告症例では、4例のMRSA感染症に対し2例で著効であり、また、細菌学的にも4株中3株の除菌が示されている。同報告における*S. pneumoniae*感染例25例での全例有効以上の報告も際だったものと考えている。近年ペニシリン耐性の*S. pneumoniae*の急増が我国でも話題であるが<sup>5)</sup>、それらに対するFK037の有効性にも期待が持たれる。肺炎を対象とした本剤の用量比較試験成績においても、本剤の1日0.5g×2~2.0g×2の各用量で、用量依存的に85.7~91.7%の良好な結果が得られている<sup>6)</sup>。

さらに安全性の面においては、我々の症例では11例中5例に肝機能異常や好酸球増多などの臨床検査値異常を認めたが、全国成績<sup>4)</sup>では臨床検査値異常も肝機能異常を中心に出現率で12.6%と高くなく、また、自覚的副作用の出現率は内科においては0.9%、全体でも1.2%と極めて低率<sup>4)</sup>で、その安全性は既存のβ-ラクタム系注射薬と比して、十分に高いものと考えられる。

以上の結果、FK037は注射用セフェム系抗生物質として極めて良好な特性を有し、今後その中で呼吸器感染症治療薬の標準的薬剤として位置づけをしてよいのではないかと考えている。

Table 2. Clinical efficacy of FK037

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Dosage		Evaluation		Side effect
					dairy dose (g × times)	duration (days)	bacteriological	clinical	
1*	62 • M	pneumonia	gout essential hypertension	normal flora	0.5×2	10	unknown	good	GPT ↑
2*	49 • F	pneumonia	bronchiectasis chronic sinusitis	Group F β-streptococcus sp.	0.5×2	7	eradicated	good	neu. ↓
3*	52 • M	pneumonia	alcoholic liver dysfunction	normal flora	1.0×2	14	unknown	good	—
4*	73 • M	pneumonia	bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	1.0×2	8	eradicated	excellent	GOT ↑, GPT ↑
5**	19 • M	pneumonia	asthma	<i>S. aureus</i>	1.0×2	13	eradicated	good	eosino. ↑, GPT ↑
6**	45 • M	pneumonia	alcoholic hepatitis	normal flora	0.5×2	15	unknown	excellent	—
7*	68 • M	pleuropneumonia	diabetes mellitus	normal flora	0.5×2 1.0×2	5	unknown	poor	—
8*	37 • F	bronchopneumonia	bronchial asthma	normal flora	1.0×2	7	unknown	good	eosino. ↑
9***	80 • M	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis diabetes mellitus anemia	normal flora	0.5×2	8	unknown	good	—
10***	75 • M	bronchiectasis	old pulmonary tuberculosis diabetes mellitus hypertension	normal flora	1.0×2	11	unknown	good	—
11***	57 • F	bronchiectasis	anemia	not done	2.0×2	8	unknown	unknown	—

\* · early phase II study<sup>7)</sup> · · · dose finding study<sup>6)</sup> · · · · late phase II study<sup>8)</sup>

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with FK037

Case no.	RBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Differential (%)				PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
					Ba.	Eu.	Neu.	Ly.							Mo.
1	Before	470	14.2	44.4	10,300	0	1	84	10	5	30.2	12	18	9	1.1
	After	450	13.3	42.4	5,900	0	4	57	22	17	26.4	16	35	10	1.3
2	Before	414	11.7	35.8	6,000	2	0	45	48	5	34.9	13	12	12	0.9
	After	421	12.2	36.5	3,800	1	5	14	71	9	34.7	11	12	16	0.9
3	Before	409	11.5	37.1	10,700	1	3	69	17	9	50.5	46	103	12	1.0
	After	446	12.7	40.1	6,600	1	6	46	42	6	25.3	15	39	20	1.0
4	Before	390	12.7	38.6	7,600	0	3	70	16	9	16.5	9	14	26	1.2
	After	409	13.2	39.9	6,600	2	5	59	25	9	27.5	24	45	16	1.1
5	Before	467	13.5	41.0	13,500	0	3	77	10	10	26.6	9	12	16	1.0
	After	500	14.6	44.8	4,400	0	3	58	26	13	27.2	17	33	14	1.2
6	Before	514	15.8	49.2	9,100	0	3	70	19	9	49.1	23	37	14	1.1
	After	518	16.0	47.6	5,500	2	7	43	45	3	33.2	17	45	11	1.2
7	Before	437	12.7	38.5	11,400	1	0	85	13	1	11.5	17	23	15	1.0
	After	405	11.6	35.3	6,800	0	3	88	5	4	21.6	18	31	17	0.9
8	Before	454	13.2	39.7	17,100	0	0	77	20	4	28.9	7	9	9	0.5
	After	411	11.5	36.0	6,700	0	18	42	37	3	24.8	7	11	36	0.8
9	Before	318	8.3	26.5	8,300	0	0	81	15	4	19.4	12	12	46	1.8
	After	234	6.3	20.3	3,500	0	2	67	26	5	16.0	12	13	43	1.5
10	Before	372	10.6	32.5	8,300	1	4	69	20	6	18.0	7	8	13	0.9
	After	377	11.0	32.8	6,700	1	3	67	22	7	23.5	10	12	12	0.9
11	Before	356	9.9	31.2	10,000	0	2	72	18	8	37.7	8	8	11	0.7
	After	321	9.4	25.7	4,500	3	6	69	16	6	46.3	7	6	8	0.7

( ) \* : during treatment

## 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) 日本化学療法学会: 微量液体希釈による MIC 測定法(微量液体希釈法)。*Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 4) 松本文夫: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK037, 神戸, 1993
- 5) 松本慶蔵, 他: 特集・肺炎球菌感染症。化学療法の領域 10: 611~691, 1994
- 6) 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
- 7) Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
- 8) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する FK037 の多施設臨床試験。*Chemotherapy* 42: 1162~1175, 1994

## Laboratory and clinical studies of FK037 in respiratory tract infections

Yoshihito Niki, Osamu Moriya, Kohichiro Yoshida,  
Mieko Nakabayashi, Sadao Tamada, Yoshifumi Kubota,  
Satoru Sugimura, Masamitsu Nakajima,  
Niro Okimoto and Rinzo Soejima  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-01, Japan

The antimicrobial activity of FK037 against major pathogenic bacteria of respiratory tract infections was investigated and compared with that of other injectable  $\beta$ -lactam antibiotics. Eleven patients with respiratory tract infections were treated with FK037, and its efficacy and safety were evaluated.

1) The *in vitro* activity of FK037 against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* was inferior to that of imipenem but almost the same or superior to that of ceftazidime, cefoperazone and cefmenoxime. The potency of FK037 against methicillin-resistant *S. aureus* was superior to that of the other drugs. The MICs of FK037 against various gram-negative bacteria, except *Moraxella catarrhalis*, were also excellent and almost equal to those of other injectable cepheps.

2) The clinical efficacy of FK037 at daily doses of 1.0~4.0 g for 5~15 days in 10 of 11 cases was evaluated as excellent in 2 cases, good in 7 cases and poor in one case. No clinical side effects were observed in any of the 11 cases, but 7 abnormal changes in laboratory values were observed after treatment in 5 patients. All of the changes were slight and transient.

Based on these findings, FK037 was concluded to be a useful agent in the treatment of respiratory tract infections.