

## FK037 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

大坪 孝和・橋本 敦郎・朝野 和典  
古賀 宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科\*

餅田 親子・菅原 和行・賀来 満夫  
長崎大学医学部付属病院検査部細菌室

勝又 達哉・杉山 秀徳・増本 英男・渡辺 講一  
長崎大学医学部第二内科関連施設

注射用セフェム系抗菌剤 FK037 について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離株 16 種 513 株に対する最小発育阻止濃度を測定し、他 3 薬剤 (ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefuzonam (CZON)) と比較検討した。その結果、本剤は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性球菌に対しては CAZ より強く、CZON と同等の優れた抗菌力を有し、グラム陰性菌に対しても他の薬剤と同等の優れた抗菌活性を認めた。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症患者 17 例に対して本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。17 例中著効 4 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 3 例、判定不能 1 例で有効率は 75.0% と良好な成績を示した。副作用の出現は認めなかったが、臨床検査値異常としては GOT, GPT および ALP の上昇が 1 例、GOT の上昇が 1 例、GPT の上昇が 1 例、白血球減少が 1 例、好酸球増多が 3 例、カリウムの上昇が 1 例に認められた。これらの臨床検査値異常は一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなく、本剤の安全性が示唆された。

**Key words** : FK037, 抗菌力, 呼吸器感染症

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質で、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>1,2)</sup>。本剤は、メチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌に対しては、imipenem (IPM) とほぼ同等の抗菌活性を有しており、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *in vitro* での高度耐性菌出現頻度・耐性獲得度およびラットポーチ内メチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌感染時の耐性菌出現頻度が cefpirome (CPR), flomoxef (FMOX) より低い<sup>3)</sup>。またグラム陰性菌では、特に第三世代セフェム剤に耐性株の多い *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. などのセファロスポリナーゼ高度産生菌に対して優れた抗菌力を有している<sup>4)</sup>。

今回我々は本剤に関する基礎的検討として、各種細菌に対する本剤の *in vitro* の抗菌力を測定した。また臨床的検討として呼吸器感染症 17 例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1 抗菌力測定

長崎大学医学部付属病院検査部細菌室において 1992 年から 1993 年に各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌 5 種 187 株 (methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 32 株, MRSA (cloxacillin の MIC  $\geq$  4  $\mu$ g/ml) 30 株, *Staphylococcus epidermidis* 32 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 31 株, *Enterococcus faecalis* 32 株), およびグラム陰性菌 11 種 326 株 (*Moraxella catarrhalis* 32 株, *Escherichia coli* 32 株, *Citrobacter freundii* 31 株, *Klebsiella pneumoniae* 32 株, *Enterobacter cloacae* 32 株, *Proteus vulgaris* 22 株, *Proteus mirabilis* 18 株, *Morganella morganii* 32 株, *Pseudomonas aeruginosa* 32 株, *Haemophilus influenzae* 31 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 32 株) を用いて FK037 および他 3 薬剤

\* 〒 852 長崎市坂本 1-7-1

(ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefuzonam (CZON)) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、比較検討した。MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し、接種菌量は  $10^5$  CFU/ml となるように調製した。なお、本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法との間にはきわめて良好な相関性が認められている<sup>5)</sup>。

## 2. 対象症例、投与方法および効果判定基準

1992年4月から1993年2月の間に長崎大学医学部第二内科および関連施設に入院した呼吸器感染症患者17例(男性11例, 女性6例)を対象として, 本剤の有効性ならびに安全性を検討した。症例の内訳は, 肺炎11例, 肺化膿症1例, 慢性気管支炎2例, 気管支拡張症1例, 肺気腫1例, クラミジア肺炎1例であった。なお, 試験に先立ち患者の同意を得, 皮内反応が陰性であることを確認した。投与方法は, 1回0.5~2gを1日2回点滴静注し, 投与期間は6~14日間, 総投与量7~56gであった。

臨床効果の判定は, 本剤投与後の自覚症状, 喀痰内細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 胸部X線などの検査所見を参考にして, 総合的に, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor), 判定不能 (not evaluable) の5段階にて判定した。

## II. 成績

### 1. 抗菌活性

各種細菌に対する本剤および他の3薬剤の抗菌活性の成績をMIC域, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値でTable 1に示した。

グラム陽性菌ではMSSAに対する本剤のMIC域は0.5~4 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値は2 μg/mlであり, CPRやCZONに比べほぼ同等で, CAZより8倍優れていた。MRSAに対するMIC域は0.5~32 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値は32 μg/mlであり, CPRやCZONとほぼ同等で, CAZよりやや優れていた。S. epidermidisに対しては, MIC域が0.25~16 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が2 μg/mlであり, CPRやCZONとほぼ同等で, CAZより32倍優れていた。S. pyogenesに対しては, MIC域が≤0.031 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が≤0.031 μg/mlと, CPRやCZONと共に最も優れていた。S. pneumoniaeに対しては, MIC域が≤0.031~0.25 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.125 μg/mlと, CZONと共に最も優れ, CPRの2倍, CAZの32倍であった。E. faecalisに対しては, MIC域が2~>64 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が>64 μg/mlと, CPRやCZONよりやや劣っていた。以上のように, グラム陽性菌に対する本剤のMICは, CAZより優れており, CPRやCZONとほぼ同等であった。

グラム陰性菌では, M. catarrhalis に対しては, MIC域が≤0.031~4 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が1 μg/mlと, CAZには8倍劣るものの, CPRやCZONとほぼ同等の良好な抗菌力を示した。E. coli に対しては, MIC域が≤0.063~0.25 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値は≤0.063 μg/mlと, CPRと共に最も優れていた。C. freundii に対しては, MIC域が≤0.063~32 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が8 μg/mlと, CPRより2倍劣っていたが, CAZより16倍, CZONより4倍優れていた。K. pneumoniae に対しては, MIC域が≤0.063~0.25 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.125 μg/mlと, CPRと共に最も優れていた。E. cloacae に対しては, MIC域が≤0.063~16 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が4 μg/mlと, CPRより2倍劣ったが, CAZより32倍, CZONより16倍優れていた。P. vulgaris に対しては, MIC域が≤0.063~16 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が4 μg/mlと, CAZより4倍劣ったものの, CPRより8倍, CZONより32倍優れていた。P. mirabilis に対しては, MIC域が≤0.063 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が≤0.063 μg/mlと, CAZと共に最も優れていた。M. morgani に対しては, MIC域が≤0.063~0.5 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.125 μg/mlと, 4薬剤中最も優れていた。P. aeruginosa に対しては, MIC域が1~>128 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が128 μg/mlと, 他剤と同様強い抗菌活性は認められなかった。H. influenzae に対しては, MIC域が≤0.031~0.25 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が0.25 μg/mlと, CZONには4倍劣ったものの, CPRやCAZとほぼ同等の優れた成績であった。A. calcoaceticus に対しては, MIC域が0.5~16 μg/ml, MIC<sub>90</sub>値が4 μg/mlと, CAZやCPRと同等の成績であった。以上のようにグラム陰性菌に対する本剤のMICは, CAZ, CPRおよびCZONとほぼ同等の優れた成績を示した。

### 2. 臨床成績

17症例の臨床所見をTable 2に, 総合的な臨床効果判定をTable 3に示した。これらの症例のうち症例17はクラミジア肺炎の診断により判定不能とした。判定可能な16例中, 著効4例, 有効8例, やや有効1例, 無効3例で, 有効以上は12例, 有効率は75.0%であった。疾患別有効率は, 肺炎で11例中8例が有効以上(72.7%), 肺化膿症の1例は無効, 慢性気管支炎2例中2例が有効以上, 気管支拡張症の1例は有効, 肺気腫の1例は有効であった。なお, 3例(症例10, 症例11, 症例12)において, 投与後の臨床症状, 炎症所見, 胸部X線に改善がみられず無効と判定した。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌は13例から14株分離され, その全株の消長が確認された。S. pneumoniae は5例に分離され, 全株が除菌された。

Table 1-1. Antibacterial activity of FK037, ceftazidime, cefpirome and cefuzonam against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*		
		Range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (32)	FK037	0.5 ~ 4	0.5	2
	ceftazidime	4 ~ 32	8	16
	cefpirome	0.5 ~ 4	0.5	1
	cefuzonam	0.25 ~ 2	0.5	1
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	FK037	0.5 ~ 32	2	32
	ceftazidime	8 ~ >64	32	>64
	cefpirome	0.5 ~ 64	2	32
	cefuzonam	0.5 ~ >64	2	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (32)	FK037	0.25 ~ 16	1	2
	ceftazidime	4 ~ >64	16	64
	cefpirome	0.25 ~ 16	1	4
	cefuzonam	0.25 ~ 64	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	FK037	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$
	ceftazidime	0.125 ~ 0.25	0.125	0.125
	cefpirome	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$
	cefuzonam	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$	$\leq 0.031$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (31)	FK037	$\leq 0.031$ ~ 0.25	$\leq 0.031$	0.125
	ceftazidime	0.125 ~ 4	0.25	4
	cefpirome	$\leq 0.031$ ~ 0.25	$\leq 0.031$	0.25
	cefuzonam	$\leq 0.031$ ~ 0.25	$\leq 0.031$	0.125
<i>Enterococcus faecalis</i> (32)	FK037	2 ~ >64	>64	>64
	ceftazidime	4 ~ >64	>64	>64
	cefpirome	0.25 ~ 64	4	32
	cefuzonam	0.125 ~ >64	8	64
<i>Moraxella catarrhalis</i> (32)	FK037	$\leq 0.031$ ~ 4	0.25	1
	ceftazidime	$\leq 0.031$ ~ 0.125	0.063	0.125
	cefpirome	$\leq 0.031$ ~ 4	0.25	1
	cefuzonam	$\leq 0.031$ ~ 2	0.25	1
<i>Escherichia coli</i> (32)	FK037	$\leq 0.063$ ~ 0.25	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
	ceftazidime	$\leq 0.063$ ~ 2	0.125	0.25
	cefpirome	$\leq 0.063$ ~ 0.25	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
	cefuzonam	$\leq 0.063$ ~ 1	$\leq 0.063$	0.125
<i>Citrobacter freundii</i> (31)	FK037	$\leq 0.063$ ~ 32	1	8
	ceftazidime	0.125 ~ >128	1	128
	cefpirome	$\leq 0.063$ ~ 16	0.5	4
	cefuzonam	$\leq 0.063$ ~ 64	1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (32)	FK037	$\leq 0.063$ ~ 0.25	$\leq 0.063$	0.125
	ceftazidime	$\leq 0.063$ ~ 0.5	0.125	0.25
	cefpirome	$\leq 0.063$ ~ 0.25	$\leq 0.063$	0.125
	cefuzonam	$\leq 0.063$ ~ 0.5	$\leq 0.063$	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i> (32)	FK037	$\leq 0.063$ ~ 16	0.125	4
	ceftazidime	0.125 ~ 128	0.25	128
	cefpirome	$\leq 0.063$ ~ 8	$\leq 0.063$	2
	cefuzonam	$\leq 0.063$ ~ 128	0.25	64
<i>Proteus vulgaris</i> (22)	FK037	$\leq 0.063$ ~ 16	0.25	4
	ceftazidime	$\leq 0.063$ ~ 4	0.125	1
	cefpirome	0.125 ~ 64	2	32
	cefuzonam	$\leq 0.063$ ~ >128	0.25	128

\*: 50% and 90% MICs required to inhibit 50% and 90% of strains, respectively.

Table 1-2. Antibacterial activity of FK037, ceftazidime, ceftiofime and ceftiofime against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )*		
		Range	50%	90%
<i>Proteus mirabilis</i> (18)	FK037	$\leq 0.063$		$\leq 0.063$
	ceftazidime	$\leq 0.063$		$\leq 0.063$
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 0.125$	$\leq 0.063$	0.125
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 0.125$	$\leq 0.063$	0.125
<i>Morganella morganii</i> (32)	FK037	$\leq 0.063 \sim 0.5$	$\leq 0.063$	0.125
	ceftazidime	$\leq 0.063 \sim 64$	0.25	16
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 2$	$\leq 0.063$	0.25
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 16$	$\leq 0.063$	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (32)	FK037	1 $\sim >128$	8	128
	ceftazidime	1 $\sim >128$	2	128
	ceftiofime	1 $\sim >128$	8	128
	ceftiofime	1 $\sim >128$	32	$>128$
<i>Haemophilus influenzae</i> (31)	FK037	$\leq 0.031 \sim 0.25$	0.063	0.25
	ceftazidime	0.063 $\sim 0.25$	0.125	0.25
	ceftiofime	$\leq 0.031 \sim 0.25$	0.063	0.125
	ceftiofime	$\leq 0.031 \sim 0.063$	$\leq 0.031$	0.063
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (32)	FK037	0.5 $\sim 16$	2	4
	ceftazidime	1 $\sim 16$	4	4
	ceftiofime	0.5 $\sim 16$	2	4
	ceftiofime	8 $\sim 64$	16	32

\*: 50% and 90% MICs required to inhibit 50% and 90% of strains, respectively.

また *H. influenzae* は 2 例, *M. catarrhalis* は 2 例に分離され, いずれも除菌された。*S. aureus* は 1 例に分離され除菌されたが, *E. faecalis* と *Xanthomonas maltophilia* に菌交代した。*E. coli*, *E. cloacae* は各 1 例に検出され, すべて除菌された。一方 *P. aeruginosa* は 2 例に分離され, いずれも存続し, 1 例は菌量の減少を認めたが, 1 例は菌量に変化は認められなかった。以上のように 14 株のうち 12 株が消失し, 消失率は 85.7%であった。

Table 2 の右端のカラムに, 各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。なお, 症例 3 は基礎疾患重篤のため安全性の評価から除外した。自覚症状では特に異常は認められなかった。臨床検査値異常は GOT, GPT および ALP の上昇が 1 例, GOT の上昇が 1 例, GPT の上昇が 1 例, カリウムの上昇が 1 例, 好酸球増多が 3 例, 白血球減少が 1 例に認められ, 発現率は 50.0% (8/16) であった。いずれの臨床検査値異常も一過性かつ軽度であり, 重篤な症状を呈したものはなく, 本剤投与終了後の追跡検査では, 全例で正常化を確認した。

### III. 考 案

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された広域

スペクトルの注射用セフェム系抗菌剤で, グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有するとともに, 各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても安定である<sup>1,2,4)</sup>。我々の抗菌力に関する検討でも MRSA, *E. faecalis* および *P. aeruginosa* を除くグラム陽性菌および陰性菌に対して優れた抗菌活性を認めた。

また, 各種呼吸器感染症患者 17 例に本剤を投与し, その有効性を検討した結果, 良好な有効率が得られた。この中で肺炎症例は 11 例にみられたが, うち 8 例は呼吸器系の基礎疾患や悪性腫瘍, 糖尿病, 肝硬変を合併していた。一方, 基礎疾患のない症例は 3 例のみで, 基礎疾患をもつ症例が多かったにもかかわらず, 73% という良好な有効率が得られた。肺炎症例の中で, やや有効の 1 例 (症例 3) は前立腺癌のホルモン療法中の発症例で喀痰量の減少, 起炎菌の消失および CRP の低下傾向が認められたものの, 基礎疾患に伴う低アルブミン血症および胸水の出現を認め, 原疾患に対する治療が施行されたために本剤は 7 日間で中止となった。また無効の 2 例 (症例 10, 症例 11) はいずれも基礎疾患に気管支拡張症を有していた。症例 10 は, *P. aeruginosa* の持続感染例であり, 分離菌に対する本剤の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  と弱い抗菌力を示した。また症例

Table 2-1. Summary of patients treated with FK037

No.	Age • Sex B.W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism [ ] : MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	B.T. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effect Remarks
1*	72 • F unknown	Pneumonia (Bronchial asthma, Hypertension)	0.5g × 2 (14) 14g	<i>S. pneumoniae</i> (2+) [ $\leq 0.025$ ] normal flora	39.1 ↓ 35.8	14,200 ↓ 5,700	13.6 ↓ 0.3	115 ↓ 88	good	(-)
2*	71 • F unknown	Pneumonia	1.0g × 2 (11) 21g	<i>H. influenzae</i> (3+) [1.0] <i>S. pneumoniae</i> (2+) [ $\leq 0.025$ ] normal flora	39.5 ↓ 36.7	16,600 ↓ 3,800	18.4 ↓ 0.3	72 ↓ 64	good	K (4.3 → 6.0 → 5.4 → 6.1 ⇄ 5.8 ⇄ 5.0 ⇄ 5.1 ⇄ 4.5)
3*	78 • M 62.0kg	Pneumonia (Drug-induced liver dysfunction, Prostatic cancer Old tuberculosis)	0.5g × 2 (7) 7g	<i>M. catarrhalis</i> (10*) ↓ no sputum	36.6 ↓ 37.5	4,200 ↓ 5,000	19.72 ↓ 9.50	20 ↓ 15	fair	not evaluable
4*	80 • M 49.0kg	Pneumonia (Interstitial pneumonia, Gastritis)	0.5g × 2 (14) 14g	<i>S. pneumoniae</i> (+4) ↓ [ $\leq 0.025$ ] normal flora	38.5 ↓ 36.5	3,800 ↓ 4,600	26.3 ↓ 0.39	65 ↓ 17	excellent	(-)
5*	66 • F 49.0kg	Pneumonia (Autonomic imbalance, Anemia)	2.0g × 2 (14) 56g	<i>S. pneumoniae</i> (3+) [ $\leq 0.025$ ] normal flora	38.7 ↓ 36.2	13,100 ↓ 2,800	15.2 ↓ 1.8	28 ↓ 30	good	WBC (13,100 → 7,200 → 5,400 → 2,800 ⇄ 5,000)
6**	67 • M 50.0kg	Pneumonia (Diabetes mellitus, Hypertension)	1.0g × 2 (14) 28g	<i>E. cloacae</i> (a few) ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.0	13,400 ↓ 5,500	16.1 ↓ 0.31	91 ↓ 38	good	(-)
7**	55 • F 55.5kg	Pneumonia	1.0g × 2 (14) 28g	normal flora ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.0	17,900 ↓ 5,300	7.31 ↓ (-)	37 ↓ 18	excellent	Eosino. (0 → 57 → 46 → 530 ⇄ 86)
8**	66 • M 49.0kg	Pneumonia	2.0g × 2 (14) 56g	<i>S. pneumoniae</i> (3+) [ $\leq 0.025$ ] normal flora	38.4 ↓ 37.2	14,200 ↓ 2,800	7.9 ↓ (-)	25 ↓ 12	excellent	(-)
9**	74 • M 64.0kg	Pneumonia (Alcoholic cirrhosis, Chronic renal failure)	1.0g × 2 (14) 28g	<i>E. coli</i> [0.05] ↓ normal flora	37.4 ↓ 36.7	4,000 ↓ 3,200	1.66 ↓ <0.25	30 ↓ 19	good	Eosino. (160 → 612 → 256)

\* : case of early phase II study<sup>11)</sup> \*\* : case of dose finding study<sup>12)</sup> \*\*\* : case of late phase II study<sup>13)</sup>

B.W. : body weight B.T. : body temperature

→ during treatment ⇄ after treatment

Table 2-2. Summary of patients treated with FK037

No.	Age・Sex B.W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism [ ] : MIC (μg/ml)	B.T. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effect Remarks
10**	59・M 62.0kg	Pneumonia (Bronchiectasis)	2.0g×2 (4) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (3+) ↓ [25] <i>P. aeruginosa</i> (3+)	37.5 ↓ 37.4	17,200 ↓ 12,600	14.0 ↓ 9.53	84 ↓ 104	poor	(-)
11**	78・M 42.0kg	Pneumonia (Bronchiectasis)	2.0g×2 (14) 56g	<i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>E. faecalis</i> (3+) <i>X. maltophilia</i> (2+)	38.0 ↓ 37.0	7,100 ↓ 5,400	12.8 ↓ 8.51	89 ↓ 88	poor	GOT (10→10→ 60⇒11), GPT (9→5→34⇒12) ALP (212→183 →296⇒261)
12**	45・M 63.5kg	Pulmonary suppuration	1.0g×2 (14) 28g	normal flora ↓ normal flora	38.8 ↓ 38.2	12,400 ↓ 13,200	27.3 ↓ 9.9	151 ↓ 142	poor	Eosino. (0→224→351→ 528⇒182)
13***	65・F 50.0kg	Chronic bronchitis	0.5g×2 (14) 14g	<i>M. catarrhalis</i> (4+) ↓ [0.05] normal flora	38.3 ↓ 36.5	9,600 ↓ 4,900	7.1 ↓ (-)	113 ↓ 32	excellent	GOT (21→ 18→20→62 ⇒24)
14***	67・M 49.0kg	Chronic bronchitis	1.0g×2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (10 <sup>7</sup> ) ↓ no sputum	38.4 ↓ 36.3	16,700 ↓ 4,500	12.5 ↓ <0.24	19 ↓ 9	good	(-)
15***	67・F 36.2kg	Bronchiectasis (Sheehan's syndrome)	2.0g×2 (6) 24g	<i>P. aeruginosa</i> (3+) ↓ [1.56] <i>P. aeruginosa</i> (2+)	38.2 ↓ 36.4	10,500 ↓ 5,700	9.47 ↓ 2.50	107 ↓ 103	good	(-)
16*	74・M 37.0kg	Pulmonary emphysema	1.0g×2 (11) 21g	normal flora ↓ normal flora	37.4 ↓ 36.3	12,300 ↓ 5,800	5.5 ↓ (-)	12 ↓ 14	good	(-)
17**	68・M 62.0kg	Chlamydia pneumonia (Postoperative pulmonary suppuration, Hypertension)	0.5g×2 (13) 13g	normal flora ↓ normal flora	36.3 ↓ 36.5	16,000 ↓ 7,000	11.4 ↓ 0.4	66 ↓ 20	not evaluable (good)	GPT (31→34→37→ 54⇒18)

\* : case of early phase II study<sup>11)</sup>    \*\* : case of dose finding study<sup>12)</sup>    \*\*\* : case of late phase II study<sup>13)</sup>

B.W. : body weight    B.T. : body temperature

→ during treatment    ⇒ after treatment

Table 3. Clinical efficacy of FK037 treatment

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluable	Efficacy rate* (%)
Pneumonia	3	5	1	2		8/11 (72.7)
Pulmonary suppuration				1		0/1
Chronic bronchitis	1	1				2/2
Bronchiectasis		1				1/1
Pulmonary emphysema		1				1/1
Chlamydia pneumoniae					1	
Total	4	8	1	3	1	12/16 (75.0)

\*:  $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total no. of cases}}$

Table 4. Bacteriological efficacy of FK037

Organisms	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1/1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5			5/5
<i>Escherichia coli</i>	1			1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	2			2/2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2			2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	1	0/2
Total	12	1	1	12/14 (85.7)

11では、推定起炎菌である *S. aureus* は除菌されたものの、投与3日目より *E. faecalis* による菌交代症を認め、本剤の *E. faecalis* に対するMICは不良であったため、症状の改善が認められず無効と判定された。

肺炎以外の呼吸器感染症では、5例中4例が有効以上であった。無効の1例(症例12)は肺化膿症の症例であり、起炎菌不明であったが、臨床的には嫌気性菌の関与が強く疑われた。本剤の嫌気性菌に対する抗菌活性が、一部の菌(*Bacteroides* spp.等)では弱いことが一因と考えられた<sup>9)</sup>。

細菌学的な除菌効果では *P. aeruginosa* の2株以外は、グラム陽性菌、陰性菌とも速やかな菌消失が得られた。

副作用は認められず、臨床検査値異常発現率は50.0%と、臨床検査値異常発現率が従来のセフェム系薬に比較してやや高い傾向がみられた<sup>7-10)</sup>。しかし、いずれの異常変動も一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなく、安全性の面では問題ないものと思われた。

以上のごとく、FK037はグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで幅広い菌種に対して良好な抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も問題なく、呼吸器感染症の治療において有用性の高い優れた抗菌剤であると思われた。

## 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: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46: 88~98, 1993
- 3) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. J Antibiot 46: 99~119, 1993
- 4) Neu HC, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of FK037, a parenteral cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 37: 566~573, 1993
- 5) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 6) Kato N, Kato H, Tanaka Y, Bando K, Watanabe K, Ueno K: *In vitro* activity of FK037, a new parenteral cephalosporin, against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 37: 957~961, 1993
- 7) 山田 洋, 他: Cefpiromeに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 205~216, 1991
- 8) 光武耕太郎, 他: 呼吸器感染症に対するcefepimeの基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-2): 180~187, 1991

- 9) 河野 茂, 他: Cefclidin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-4): 365~376, 1992
- 10) 東山康仁, 他: 呼吸器感染症に対する cefozopran の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-4): 233~244, 1993
- 11) Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infections. Chemotherapy 42: 1128~1142, 1994
- 12) 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
- 13) 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 on FK037 in respiratory infection

Takakazu Otsubo, Atsuro Hashimoto, Kazunori Tomono,  
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Tatsuya Katsumata, Hidenori Sugiyama,  
Hideo Mashimoto and Koichi Watanabe  
Affiliated Hospital of the Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

FK037, the newly developed injectable cephem, was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows.

1) Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 513 clinical isolates including 16 different species were determined by the microbroth dilution method and were compared with those of ceftazidime (CAZ), cefpirome, and cefuzonam (CZON). FK037 showed excellent antimicrobial activity at the same level as CZON against gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, although the MICs were superior to that of CAZ. The MIC values of FK037 for gram-negative bacteria were equivalent to those of other cepheims tested.

2) Clinical efficacy and adverse reactions: Seventeen patients with respiratory tract infections were treated with FK037, and the overall efficacy rate was 75% (excellent in 4, good in 8, fair in 1, poor in 3 and not evaluable in 1). Side effects of FK037 were not observed. As for abnormal laboratory findings, the elevation of GOT, GPT and ALP was observed in 1 case, the elevation of GOT in 1, the elevation of GPT in 1, leukopenia in 1, an increase in the number of eosinophils in 3, and mild elevation of serum potassium in 1. These abnormalities were all mild and transient, suggesting that FK037 is a useful and safe antibacterial agent.