

呼吸器感染症における FK037 の基礎的・臨床的研究

渡辺 浩¹⁾・大森 明美・渡辺貴和雄・秋山盛登司
 宇都宮嘉明・大石 和徳・永武 毅・松本 慶蔵
 長崎大学熱帯医学研究所内科*

田中 宏史¹⁾
 老岐公立病院内科

広瀬 英彦・隆 杉 正和
 田上病院内科

¹⁾現 国立療養所川棚病院呼吸器科

新セフェム系注射用抗生剤 FK037 の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行った。

呼吸器病原性が明確な菌株に対する FK037 の抗菌力を MIC₅₀, MIC₉₀ 値 (μg/ml) で示すと *Haemophilus influenzae* (38 株) に対して 0.05, 0.10, *Streptococcus pneumoniae* (45 株) に対して 0.025, 0.39 と優れた抗菌力を示した。*Branhamella catarrhalis* (42 株) に対しては 1.56, 3.13, *Pseudomonas aeruginosa* (42 株) に対しては 6.25, 25 であった。

3 例の患者に本剤をそれぞれ 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g 投与し, 血中および喀痰中の薬剤濃度を測定した。最高血中濃度 (μg/ml) はそれぞれ 26.7, 60.3, 97.8, また最高喀痰中濃度 (μg/ml) は, それぞれ 1.9, 0.04, 0.2 であった。

本剤を 11 例の呼吸器感染症に投与し, 皮疹出現のため投与を中止し投与回数不足となった 1 例を除く 10 例について細菌学的・臨床的效果を検討した。臨床効果は著効 4 例, 有効 6 例で, やや有効, 無効はなく有効率は 100% と優れた臨床効果を示した。また 1 例を除く 9 例で起炎菌が判明し, *S. pneumoniae* 4 株など検出された 9 株での菌消失率は 9/9 と優れていた。副作用は 1 例に皮疹が認められたのみであり, また臨床検査値の異常としては 1 例に好酸球および GPT の上昇がみられたが, いずれも軽度であり無処置で正常に復帰した。

以上より本剤は呼吸器感染症に優れた効果を期待し得る薬剤と結論される。

Key words : FK037, new cephem, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

最近の抗菌剤の進歩は著しく次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発されているが, その中でも注射用第 3 世代セフェム剤は呼吸器感染症に対する評価が高い。その理由は本系統薬剤が呼吸器感染症の代表的起炎菌¹⁾に対して極めて優れた抗菌力を有し, かつ高い臨床効果が得られるからである。

藤沢薬品研究所で開発された注射用セフェム剤 FK037 は, 好気性および嫌気性のグラム陽性菌, 陰性菌に広範な抗菌力を示し, 従来の第 3 世代セフェム剤の弱点であった *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa* に対しても良好な抗菌活性をもっている²⁾。

今回私どもは当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して, *in vitro* 抗菌力を検討するとともに, 呼吸器感染

症患者を対象として血中, 喀痰中濃度の測定ならびに本剤の呼吸器感染症における有用性の検討を行い, 新たな知見を得たので報告する。

I 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者より 10⁷CFU/ml³⁾以上に分離された呼吸器病原性の明確な臨床分離株を対象とし, 日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じ寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。菌株は 1991 年以降分離された, *Haemophilus influenzae* 38 株, *Streptococcus pneumoniae* 45 株, *Branhamella catarrhalis* 42 株, *P. aeruginosa* 42 株であった。被検菌液は, *H. influenzae* では, 5% 馬消化血液加 Mueller-

Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では、5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し、*P. aeruginosa* では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて 37°C, 18 時間培養にて菌液を調製した。接種菌液の菌量は、各々、同一の broth にて希釈し、10⁶CFU/ml とした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツD型を用い、MIC 測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には、5%馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には、5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *P. aeruginosa* では Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2 FK037 の体液内濃度測定法

FK037 の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法を用いて測定した。検定培地はクエン酸ナトリウム培地を用いた。血清の標準希釈系列の作製には、Moni-trol I (DADE) を用い、喀痰の標準希釈系列の作製にはリン酸緩衝液 (PBS; pH 7.0, 1/15 M) を用いた。なお、喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を加えずに homogenize したものを検体とした。

3 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

FK037 投与の対象とした症例は、本剤投与の同意が得られた 11 例の呼吸器感染症で、肺炎 3 例、慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 3 例、慢性肺気腫 1 例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する FK037 の投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。投与量は 1 回 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g の 3 群に分け、それぞれ 1 日 2 回投与による臨床的検討を行った。

3) 効果判定基準

既報に準じて、自・他覚症状、臨床検査成績ならびに起炎菌の消長に基づき、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、生化学的検査、尿検査等を実施し、副作用・臨床検査値異常の検討を行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する FK037 および他の抗菌剤の MIC 成績

FK037 と呼吸器感染症に使用される既存の代表的

抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を比較検討した。呼吸器病原性が明確な菌株に対する本剤の抗菌力を Table 1 に MIC₅₀, MIC₉₀ で示した。

1) *H. influenzae*

FK037 の本菌 38 株に対する抗菌力は 0.025 ~ 0.20 μg/ml に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.05, 0.10 μg/ml と優れた抗菌力を示した。これは cefmenoxime (CMX) に約 2 管劣るものの、cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX) より約 4 管優れていた。この 38 株の中には β-lactamase 産生菌が 9 株存在したが、本剤は β-lactamase に全く影響されない抗菌力を示した。

2) *S. pneumoniae*

FK037 の本菌 45 株に対する抗菌力は 0.013 ~ 1.56 μg/ml に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.025, 0.39 μg/ml と優れた抗菌力を示した。これは CMX とほぼ同等で ceftazidime (CAZ) より約 4 管優れていた。

3) *B. catarrhalis*

FK037 の本菌 42 株に対する抗菌力は 0.025 ~ 6.25 μg/ml に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は 1.56, 3.13 μg/ml であり、CMX, FMOX に 2 ~ 3 管、CAZ に 4 ~ 5 管劣っていた。

4) *P. aeruginosa*

FK037 の本菌 42 株に対する抗菌力は 0.39 ~ 100 μg/ml と幅広く分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ は 6.25, 25 μg/ml であった。この成績は CAZ に約 1 管劣るものであったが、本剤は *P. aeruginosa* に対しても感受性を示した。

2 呼吸器感染症患者における血中濃度、喀痰中濃度の測定成績

本剤を 3 症例にそれぞれ 0.5, 1.0, 2.0 g 投与し、血中濃度、喀痰中濃度を測定した。濃度測定限界は 0.03 μg/ml であった。

1) 血中濃度

本剤点滴静注後の血中濃度を Fig. 1 に示した。本剤 0.5, 1.0, 2.0 g 投与後の最高血中濃度 (μg/ml) は、それぞれ終了時で 26.7, 60.3, 97.8 であった。

2) 喀痰中濃度

3 例の患者における喀痰中濃度、MIC および臨床効果を Fig. 2 に示した。本剤 0.5, 1.0, 2.0 g 投与後の最高喀痰中濃度 (μg/ml) は、それぞれ 1.9, 0.04, 0.2 であった。

喀痰中移行率を血中濃度から算出すると (最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比)、それぞれ 7.1%, 0.07%, 0.2% であった。

3 呼吸器感染症における臨床的有用性

FK037 にて治療を行った 11 症例の呼吸器感染症の

Table 1. Comparative *in vitro* activities of FK037 and other antibiotics

Bacteria (no. of strains)	Antibiotic	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	Range ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Haemophilus influenzae</i> (38)	FK037	0.05	0.10	0.025~ 0.20
	piperacillin	0.025	50	0.013~>100
	cefotiam	1.56	1.56	0.78 ~ 25
	cefmenoxime	0.013	0.025	≤ 0.006 ~ 0.025
	imipenem	3.13	6.25	0.39 ~ 25
	flomoxef	0.78	1.56	0.39 ~ 6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (45)	FK037	0.025	0.39	0.013~ 1.56
	piperacillin	0.05	3.13	0.013~ 6.25
	cefotiam	0.20	6.25	0.10 ~ 12.5
	ceftazidime	0.39	12.5	0.10 ~ 50
	cefmenoxime	0.013	0.78	0.006~ 3.13
	imipenem	0.013	0.39	0.006~ 0.39
<i>Branhamella catarrhalis</i> (42)	FK037	1.56	3.13	0.025~ 6.25
	piperacillin	0.39	3.13	0.013~ 25
	cefotiam	0.78	1.56	0.20 ~ 3.13
	cefmenoxime	0.20	0.78	0.006~ 0.78
	ceftazidime	0.05	0.20	0.013~ 0.39
	flomoxef	0.20	0.39	0.025~ 0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (42)	FK037	6.25	25	0.39 ~ 100
	piperacillin	12.5	12.5	0.20 ~>100
	cefoperazone	>100	>100	0.39 ~>100
	ceftazidime	3.13	12.5	0.39 ~ 100
	cefuzonam	50	>100	0.39 ~>100
	imipenem	1.56	25	0.78 ~ 50

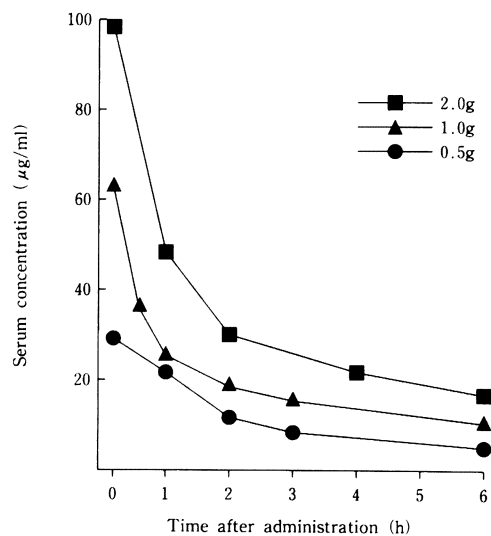


Fig. 1. Serum concentration after administration of FK037 at dose of 0.5g, 1.0g and 2.0g in patients with respiratory tract infections

概要を Table 2 に示した。

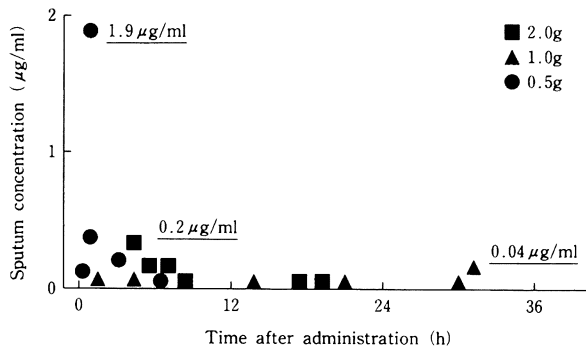
症例の内訳は肺炎 3 例, 慢性気道感染症 8 例 (慢性気管支炎 3 例, 気管支拡張症 1 例, DPB 3 例, 慢性肺気腫 1 例) であった。

投与法はすべて 1 日 2 回の点滴静注で, 本剤 1 回 0.5 g 投与が 2 例, 1 回 1.0 g 投与が 7 例, 1 回 2.0 g 投与が 2 例であった。投与日数は皮疹出現のために投与を中止した 1 例を除いて 7~13 日間で平均 10.3 日間であった。

1) 臨床効果の検討

①起炎菌並びに細菌学的効果

全 11 例中 10 例において喀痰定量培養法にて起炎菌が推定され, 皮疹出現のために投与を中止した 1 症例を除いた 9 症例 9 菌株の菌種別細菌学的効果を Table 3 に示した。起炎菌は, *S. pneumoniae* 4 株, *P. aeruginosa* 1 株, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 2 株, *Escherichia coli* 1 株, *B. catarrhalis* 1 株であったが, 9 株共すべて消失し, 菌消失率は 9/9 と優れていた。また本剤使用中に菌交代が 2 例に認められ, 交代菌はそれぞれ *P. aeruginosa* (症例 2), *Xanthomonas maltophilia* (症例 7) であった。しかし菌交代



Dose	Age·Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	MIC	Clinical effect
0.5 g	67·F	Diffuse panbronchiolitis	<i>E. coli</i> 1×10^8	≤ 0.003	Excellent
1.0 g	66·M	Bronchiectasis	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> 1×10^7	0.10	Excellent
2.0 g	32·F	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>		Unknown

Fig. 2. Sputum concentration after administration of FK037 at dose of 0.5g, 1.0g and 2.0g in patients with respiratory tract infections

に伴う症状はなく、菌交代現象と判定した。

②起炎菌に対する本剤の抗菌力

本試験中に得られた10株の起炎菌のうちMICを測定し得た7株に対する本剤の抗菌力を検討した。結果をTable 2に示す。*S. pneumoniae* 3株に対する抗菌力はMIC ($\mu\text{g/ml}$) 0.025 2株, 0.05 1株であり, *P. aeruginosa* 1株に対しては12.5, *B. catarrhalis* 1株に対しては3.13と, 本剤を使用した菌株に対する抗菌力は当教室保存菌株における基礎的検討と同様の値であった。また, その他に*E. coli* 1株に対しては ≤ 0.003 , *C. pseudodiphtheriticum* に対しては0.10であった。

③臨床効果

FK037にて治療を行った11例のうち, 皮疹出現のため投与を中止し, 投与回数不足となった1例を除く10例に対する臨床効果をTable 4に示した。著効4例, 有効6例, やや有効, 無効はなく有効率100%の優れた臨床効果であった。

2) 副作用の検討

前述したように症例3で本剤投与開始日に軽度の皮疹(小丘疹)が出現した。本剤起因性の皮疹と考え, 投与を中止したところ2日後には消失し, 特別な治療を必要としなかった。

また症例6で本剤投与によると考えられるGPT(6→37)および好酸球(1→12%)の上昇を認めたが, いずれも軽度であり経過観察で正常に復帰した。

3) 代表的症例の検討

①*S. pneumoniae* 感染症 (Fig. 3)

症例6 Pneumonia

慢性気管支炎が基礎疾患にあり, 外来通院中の患者である。平成4年10月24日頃より咳嗽, 膿性痰の増加を認めていたが, 10月30日からは 39°C 台の発熱が出現持続したため11月2日当科を受診した。胸部X線写真上, 両下肺野に浸潤影を認め, 肺炎の診断で即日入院となった。喀痰塗抹グラム染色所見より*S. pneumoniae* 感染と考えFK037 1回0.5g, 1日2回の点滴静注を開始したところ, 翌日には解熱し, 3日目より膿性痰の改善が認められ, 細菌学的にも3日目には起炎菌であった*S. pneumoniae* が菌消失した。また臨床検査値上, 炎症反応(WBC, CRPなど)の著明な改善, 胸部X線写真での肺炎像の改善も認め, 本剤の臨床効果は著効と判定した。なお起炎菌の*S. pneumoniae* の本剤に対するMICは $0.05 \mu\text{g/ml}$ と高感受性であった。

②*E. coli* 感染症 (Fig. 4)

症例2 DPB

Table 2. Clinical effect of FK037 for the treatment of respiratory tract infections

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Causative* organisms	Daily dose Duration	Clinical effect	Side effect
1 ¹⁾	I.J. 82, M, 46	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^5 (MIC 12.5) (-)	1.0g × 2 10 days	Excellent	(-)
2 ¹⁾	T.T. 67, F, 52	DPB	<i>E. coli</i> 1×10^8 (MIC ≤ 0.003) <i>P. aeruginosa</i> 1×10^7 (MIC 50)	0.5g × 2 9 days	Excellent	(-)
3 ²⁾	O.E. 32, F, 40	DPB	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^6 unknown	2.0g × 2 1 day	Unknown	Eruption
4 ²⁾	F.F. 66, M, 64	Bronchiectasis	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> (MIC 0.10) 1×10^7 (-)	1.0g × 2 10 days	Excellent	(-)
5 ²⁾	T.T. 67, F, 53	DPB	normal flora normal flora	1.0g × 2 12 days	Good	(-)
6 ³⁾	S.K. 71, M, 61	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^7 (MIC 0.05) (-)	0.5g × 2 10 days	Excellent	Eosino. ↑ GPT ↑
7 ³⁾	S.J. 43, M, 65	Pneumonia	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> 2×10^7 <i>X. maltophilia</i> 2×10^7 (MIC >100)	2.0g × 2 12 days	Good	(-)
8	N.S. 68, M, 65	CPE	<i>B. catarrhalis</i> 9×10^7 (MIC 3.13) (-)	1.0g × 2 7 days	Good	(-)
9	N.T. 85, F, 35	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> 8×10^8 (MIC 0.025) (-)	1.0g × 2 13 days	Good	(-)
10	S.K. 72, M, 60	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^7 (MIC 0.025) (-)	1.0g × 2 10 days	Good	(-)
11	T.K. 64, M, 63	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 (-)	1.0g × 2 10 days	Good	(-)

¹⁾case of early phase II study¹⁵⁾

DPB: diffuse panbronchiolitis

* before treatment²⁾case of late phase II study¹⁶⁾

CPE: chronic pulmonary emphysema

after treatment³⁾case of dose-finding study¹⁷⁾

B.W.: body weight

Table 3. Bacteriological effect of FK037 against causative organisms isolated from 9 patients with respiratory tract infections

Causative organisms	No. of isolated	Bacteriological effect			Rate of bacteriological effect
		Eradicated	Decreased	Persisted	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4			4/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1			1/1
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	2	2			2/2
<i>Escherichia coli</i>	1	1			1/1
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	1			1/1
Total	9	9			9/9

Table 4. Clinical results of FK037 in 10 patients with respiratory tract infections

Diagnosis	Clinical evaluation				Total	Clinical efficacy (Excellent and Good)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Pneumonia	1	2			3	3/3
Chronic bronchitis	1	2			3	3/3
Bronchiectasis	1				1	1/1
Diffuse panbronchiolitis	1	1			2	2/2
Chronic pulmonary emphysema		1			1	1/1
Total	4	6			10	10/10 (100%)

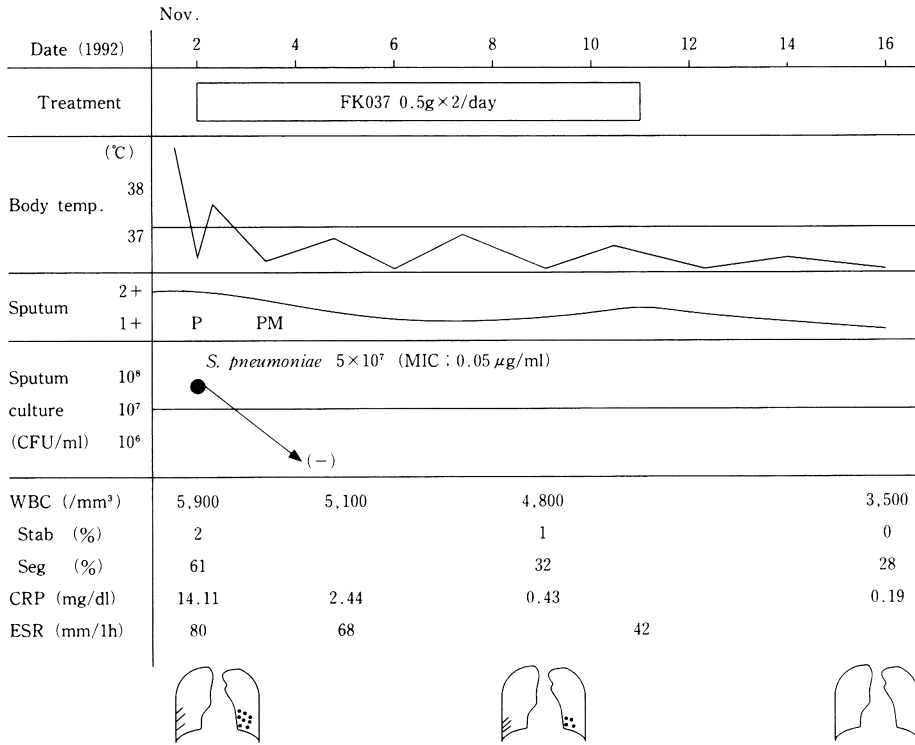


Fig. 3. Case No. 6 S.K. 71y.o. Male, Diagnosis: Pneumonia

上記疾患のため、従来より喀痰から持続的に *P. aeruginosa* が検出されていた患者である。今回帯状疱疹のため入院中であったが、平成4年3月9日頃より喀痰量の増加、膿性度の増悪を認め、喀痰より *E. coli* が分離されたために本剤1回0.5g、1日2回の点滴静注を開始した。本剤投与後、起炎菌であった *E. coli* は翌日には消失し、臨床症状、炎症反応の速やかな改善を認めたため、本剤の臨床効果は著効と判定した。なお、本剤投与中に *P. aeruginosa* への菌交代を認めたが、症状、炎症反応の悪化を伴っておらず菌交代現象と判

断した。本患者における薬剤の最高喀痰中濃度は1.9 μg/ml と本剤の起炎菌 *E. coli* に対する MIC ≤ 0.003 μg/ml を凌駕していたことが確認された。

③ *C. pseudodiphtheriticum* 感染症 (Fig. 5)

症例4 Bronchiectasis

50歳頃より咳嗽、喀痰がみられる様になり、55歳頃より労作時呼吸困難が出現している患者である。平成4年9月29日より咳嗽、膿性痰の増加を認め、喀痰より *C. pseudodiphtheriticum* が分離されたために本剤1回1.0g、1日2回点滴静注を開始した。本剤投与

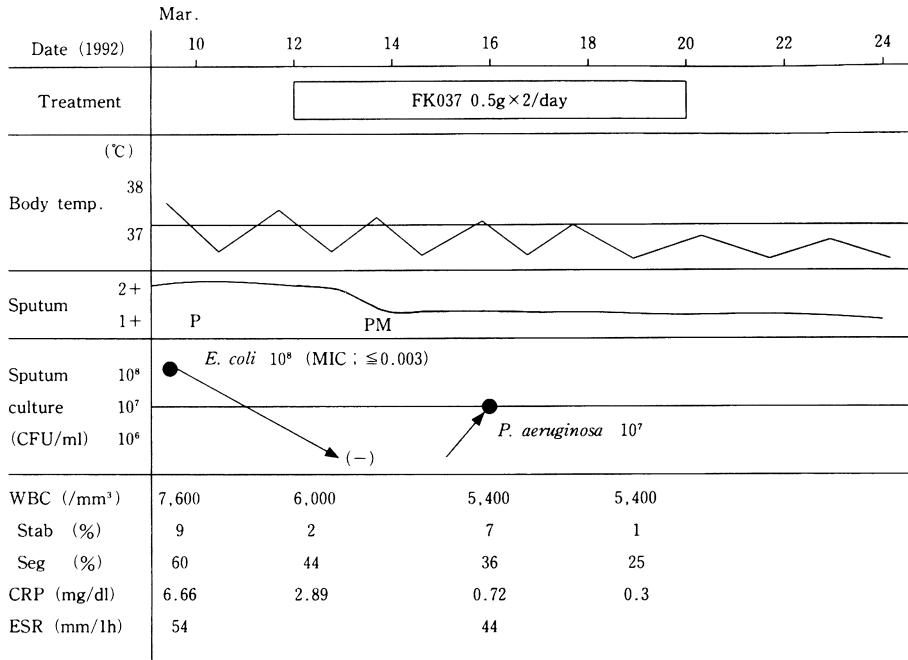


Fig. 4. Case No. 2 T.T. 67y.o. Female, Diagnosis ; Diffuse panbronchiolitis

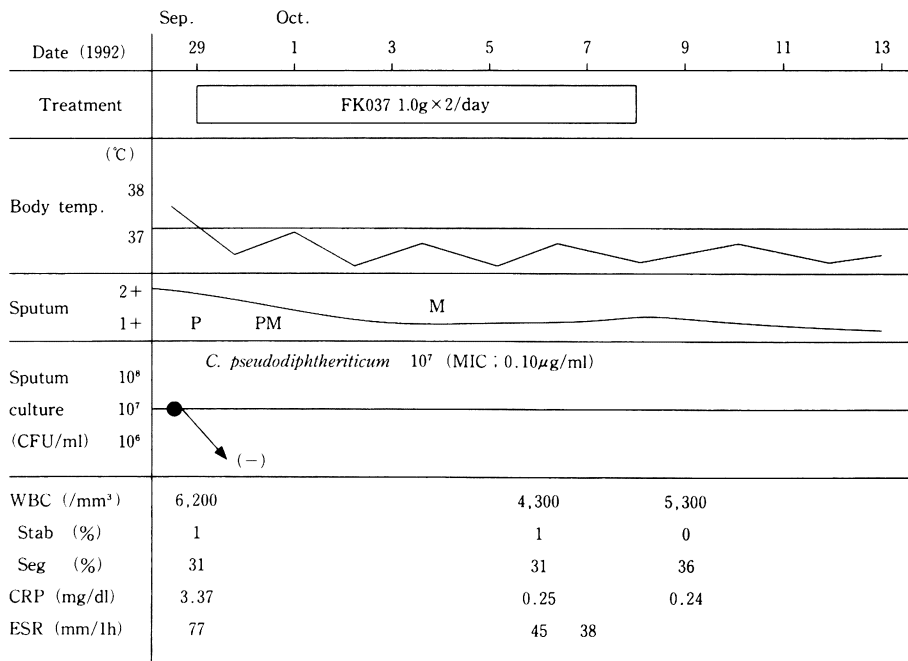


Fig. 5. Case No. 4 F.F. 66y.o. Male, Diagnosis ; Bronchiectasis

後、起炎菌である *C. pseudodiphtheriticum* は速やかに消失し、臨床症状、炎症反応も速やかに改善したため、本剤の臨床効果は著効と判定した。なお前述した様に本患者における薬剤の最高喀痰中濃度は $0.04 \mu\text{g/ml}$ と本剤の起炎菌 *C. pseudodiphtheriticum* に対する MIC $0.10 \mu\text{g/ml}$ を下回っていたが、実際の病巣部位ではもっと高い薬物濃度が得られていたものと推測された症例であった⁹⁾。

III. 考 察

FK037 は第 3 世代セフェム剤の構造を有する広域新注射用セフェム剤であり、従来の第 3 世代セフェム剤の弱点であった *S. aureus* や *P. aeruginosa* にも良好な抗菌活性を持っている。現在の呼吸器感染症の起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*^{6,7)}, *S. aureus*, *P. aeruginosa* が中心となっており、特に前 3 菌種が重要な起炎菌である^{1,8)}。既に臨床使用されて久しい第 3 世代セフェム剤は呼吸器感染症の起炎菌の中心となるこの前 3 菌種に優れた抗菌力を有し、実際の臨床の場でも抗菌力相応の評価を受けるに至っている。しかし、現在臨床使用がなされている第 3 世代セフェム剤は単剤で *S. aureus* や慢性気道感染症で問題となる *P. aeruginosa* にまで抗菌力を有する薬剤は少なく、この 2 菌種にまで抗菌力を拡大した本剤には大きな期待がかけられるところである。本研究では FK037 の *in vitro* 抗菌活性および呼吸器感染症患者における臨床的有用性を検討し、本剤の有用性、臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

抗菌力からみれば、本剤の特徴は *S. aureus* および *P. aeruginosa* のいずれに対しても抗菌力を拡大した点であり、今回、*S. aureus* に対する抗菌力は検討できなかったが、報告^{9,10)}によると、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) に対しては既存の多くの第 3 世代セフェム剤とほぼ同等か優れていた。また methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対する抗菌力は他の β -ラクタム剤と比べて優れており、しかも高度耐性株がないことから、本剤使用による高度耐性 mutant の出現頻度は低いということになろう。また、現在の難治性呼吸器感染症の起炎菌として重要な位置を占めている *P. aeruginosa* に対しては、既存の第 3 世代セフェム剤の中では最も優れた抗菌力を持つ CAZ には約 1 管劣るものの良好な抗菌活性を示した。現在まで *P. aeruginosa* に対して抗菌力を有するセフェム剤は限られており、最近になり新キノロン系抗菌剤^{11,12)}、カルバペネム系抗生剤^{13,14)}が登場するに至ったが、両薬剤とも *P. aeruginosa* に対して抗菌力は優れているものの投与量が限られ、慢性気道感染症における効果は

必ずしも十分とは言えないのが実状である。その中で、本剤は今回の *P. aeruginosa* に対する臨床効果は 1 例ではあるものの著効であり、その効果が期待される。一方、主要起炎菌のうち *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対しては、既存の第 3 世代セフェム剤と同等以上の優れた抗菌力を有していたが、*B. catarrhalis* に対してはやや劣っていた。しかし、*B. catarrhalis* に対する MIC₅₀, MIC₉₀ 値は $1.56, 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、臨床効果を期待できる範疇には入っていると思われる。同菌の実際の症例は症例 8 の 1 例だけであったが、本剤に対する MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ の *B. catarrhalis* は本剤投与にて消失し、臨床的效果も有効であった。その他の症例でも *S. pneumoniae* 4 株、*P. aeruginosa* 1 株、*C. pseudodiphtheriticum* 2 株、*E. coli* 1 株はすべて消失しており、臨床的效果も有効率 100% であった。症例には肺炎、慢性呼吸器感染症両者が含まれており、疾患背景に左右されない臨床効果を得た。

次に FK037 の血中および喀痰中濃度の測定成績では、本剤 0.5g 投与例の喀痰中移行率 (喀痰中濃度/血中濃度) は 7.1% と比較的良好であったが、 1.0g , 2.0g 投与例ではそれぞれ 0.07%, 0.2% と低率であった。しかし、3 例の患者は気管支拡張症 1 例、DPB 2 例でいずれも薬物移行の悪いことが予想される症例であり、また、 1.0g 投与例では最高喀痰中濃度が $0.04 \mu\text{g/ml}$ で、起炎菌 *C. pseudodiphtheriticum* に対する MIC $0.10 \mu\text{g/ml}$ を下回っているにもかかわらず臨床効果が著効であったことから、実際の病巣部位ではもっと高い薬物濃度が得られていたものと推定された。従って、本剤の喀痰中移行率は既存の β -ラクタム剤とほぼ同等と思われる⁹⁾。

本剤の安全性に関して、副作用として 1 例に皮疹を認め、また臨床検査値異常では 1 例に GPT および好酸球の上昇がみられたが、いずれも軽度で経過観察で正常にもどっており、本剤の安全性には問題ないものと思われた。

以上より本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と結論される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 永武 毅: 起炎菌の決定. Annual Review 呼吸器 1991 86: 77~85, 1991
- 2) 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
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義と再検討). メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981

- 5) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義— β -ラクタム剤について—. *Chemotherapy* 34: 250~261, 1986
- 6) Nagatake T: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. *Tohoku J Exp Med* 147: 1~13, 1985
- 7) 松本慶蔵, 他: ブランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症—関連5施設における共同研究—. *日胸会誌* 28: 448~456, 1990
- 8) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 宇都宮嘉明, 川上健司, 山内壯一郎: 急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響. *化学療法の領域* 6: 1399~1407, 1990
- 9) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 10) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 11) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 永武 毅, 田中宏史, 山内壯一郎: 呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性. *Chemotherapy* 39(S-4): 366~377, 1991
- 12) 真崎宏則, 他: Levofloxacin の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行率, および呼吸器感染症における臨床的有用性に関する研究. *Chemotherapy* 40: 336~347, 1992
- 13) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—. *Chemotherapy* 33(S-4): 712~725, 1985
- 14) 高橋 淳, 他: 呼吸器感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 39(S-3): 428~440, 1991
- 15) Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
- 16) 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
- 17) 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

Laboratory and clinical evaluation of FK037: A new cephalosporin antibiotic

Hiroshi Watanabe, Akemi Omori, Kiwao Watanabe,
Moritoshi Akiyama, Yoshiaki Utsunomiya, Kazunori Oishi,
Tsuayoshi Nagatake and Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Hidehiko Hirose and Masakazu Takasugi

Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

FK037 is a new cephalosporin antibiotic. We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. The antibacterial activity of FK037 against respiratory pathogenic bacteria was potent: The MIC₅₀ of FK037 at 10⁶CFU/ml was 0.05 µg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.025 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 1.56 µg/ml against *Branhamella catarrhalis*, and 6.25 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*.

The maximal sputum levels of FK037 ranged from 0.04 µg/ml to 1.9 µg/ml in 3 patients with respiratory tract infections and rates of maximal sputum levels to peak serum levels were 0.07%, 0.2%, and 7.1% in 3 patients treated with FK037.

Eleven patients with respiratory tract infections were examined for clinical evaluation of FK037, which were administered in 0.5 g/0.5 g, 1.0 g/1.0 g or 2.0 g/2.0 g daily for 1 to 13 days. Causative organisms were *S. pneumoniae* (4), *P. aeruginosa* (1), *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (2), *Escherichia coli* (1), *B. catarrhalis* (1). The bacteriological effect was 9/9, and the clinical therapeutic efficacy was 100%.

From these results, we concluded that FK037 was an effective and useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections.