

複雑性尿路感染症に対する FK037 の基礎的・臨床的検討

石原 哲・米田 尚生・山羽 正義・岡野 学
 伊藤 康久・斉藤 昭弘・坂 義人・河田 幸道
 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科*

上野 一哉・藤本 佳則・磯貝 和俊
 大垣市民病院泌尿器科

江 原 英 俊・兼 松 稔
 羽島市民病院泌尿器科

新しい注射用セフェム系薬剤 FK037 の複雑性尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、臨床分離株に対する抗菌力、血中・尿中濃度、および臨床効果の検討を行い、以下の結論を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株および尿路由来の臨床分離株について、本剤と対照薬として ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM) の MIC を本学会標準法にて測定した。臨床分離株での検討では、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* に対する本剤の MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で CAZ より優れ、methicillin-resistant *S. aureus* に対しては MIC₉₀ が 25 $\mu\text{g/ml}$ で、すべての対照薬より優れていた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する本剤の MIC₉₀ はともに 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、対照薬に比較して優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては MIC₉₀ が 100 $\mu\text{g/ml}$ で、IPM, CAZ に次ぐ成績であった。

2) 血中・尿中濃度：複雑性尿路感染症 1 例に本剤 0.5 g を投薬し、血中・尿中濃度を測定した。点滴終了時の血中濃度は 20.4 $\mu\text{g/ml}$ で、尿中濃度は点滴開始～2 時間後に 1,240 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12 時間尿中回収率は 100% であった。

3) 臨床的検討：複雑性尿路感染症 5 例に対し、本剤 1 回 0.25, 0.5 または 1.0 g を 1 日 2 回、5 日間点滴静注し、臨床効果ならびに副作用の検討を行った。UTI 薬効評価基準に従った効果判定は、投薬前菌陰性であった 1 例を除く 4 例中著効 2 例、有効 2 例であった。本剤による副作用、臨床検査値異常はみられなかった。

以上より、本剤は複雑性尿路感染症に対し、有効かつ安全な薬剤と考えられた。

Key words：尿路感染症，試験管内抗菌力，FK037

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性球菌から、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有し、作用が殺菌的であり、また各種 β -lactamase に対して安定であることから、重症例、難治性例を含めた感染症に対する化学療法剤としての有用性が期待されている。

今回、本剤の標準菌株および尿路感染症由来株に対する抗菌力の検討と複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性の検討を行ったので報告する。

I 方 法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

当教室保存の標準菌株 19 株と、1989 から 1990 年に分離された尿路由来の臨床分離株 211 株、すなわち、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19 株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA; methicillin の MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) 14 株、*Enterococcus faecalis* 30 株、*Escherichia coli* 38 株、*Citrobacter freundii* 17 株、*Klebsiella pneumoniae* 21 株、*Enterobacter cloacae* 22 株、*Enterobacter aerogenes* 2 株、

Serratia marcescens 19 株, *Pseudomonas aeruginosa* 29 株について, 本剤および対照薬として ceftazidime (CAZ: 日本グラクソ株式会社), flomoxef (FMOX: 塩野義製薬株式会社), imipenem (IPM: 萬有製薬株式会社) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, その抗菌力を比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い, 寒天平板には Mueller Hinton agar (Difco) を用い, 接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。

2) 血中・尿中濃度

岐阜大学附属病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者のうち同意が得られた 1 例において, 本剤投薬時の血中・尿中濃度を検討した。本剤 0.5 g を生理食塩水 100 ml に溶解し, 60 分間かけて点滴静注し, 第 1 日目と第 5 日目の点滴終了時に血中濃度, 第 2 日目に点滴開始 12 時間後までの尿中濃度を経時的に測定した。検体は藤沢薬品研究所にて *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法を用いて濃度を測定した。血中・尿中濃度の標準曲線は, ヒト血漿, 血清あるいは 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作成した。

2 臨床的検討

1991 年 10 月より 1992 年 11 月までに岐阜大学附属病院および関連施設の泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者のうち, 本試験参加の同意が得られた男 3 例, 女 2 例, 計 5 例に, 皮内反応が陰性であることを確認した後本剤を投薬し, 有効性と安全性を検討した。

投薬方法は, 1 例に対して 1 回 0.25 g を, 2 例に対して 1 回 0.5 g を, 2 例に対して 1 回 1.0 g を, いずれも生理食塩水 100 ml に溶解し, 1 日 2 回朝夕 5 日間点滴静注した。臨床効果は担当医判定および UTI 薬効評価基準³⁾に従って判定し, また, 自他覚的副作用と臨床検査値の変動を検討した。

II. 結 果

1 基礎的検討

1) 抗菌力

当教室保存の標準株に対する各薬剤の MIC を Table 1 に示した。本剤は *S. aureus* に対して CAZ より優れ, FMOX, IPM より劣った抗菌力を示した。グラム陰性桿菌に対しては, 全般的に本剤は対照薬と同等か, より優れていた。特に *C. freundii*, *E. aerogenes* に対しては, どの対照薬より 2 管以上優れていた。本剤の各菌株に対する MIC は, 腸球菌属を除けばすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 本剤の幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力が示された。

尿路由来の各菌株に対する本剤および対照薬の MIC を Table 2 に示した。MSSA に対する本剤の MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で CAZ より優れていた。MRSA に対しては MIC は $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀ はともに $25 \mu\text{g/ml}$ であったが, 他のすべての対照薬より優れていた。本剤の *E. faecalis* に対する抗菌力は他のセフェム系薬剤と同様に弱かった。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する

Table 1. Antibacterial activity of FK037 against reference strains

| Strain | MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6 CFU/ml | | | |
|--|---|-------------|-------------|-------------|
| | FK037 | ceftazidime | flomoxef | imipenem |
| <i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P | 0.78 | 6.25 | 0.20 | ≤ 0.05 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima | 0.78 | 6.25 | 0.20 | ≤ 0.05 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296 | 0.78 | 12.5 | 0.20 | ≤ 0.05 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580 | 12.5 | 100 | 25 | 0.78 |
| <i>Enterococcus faecium</i> IFO 13138 | 12.5 | >100 | 12.5 | 0.39 |
| <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2 | ≤ 0.05 | 0.20 | ≤ 0.05 | 0.20 |
| <i>Escherichia coli</i> Kp | ≤ 0.05 | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 27166 | ≤ 0.05 | 0.10 | 0.10 | 0.10 |
| <i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681 | 0.10 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.20 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 29665 | 0.10 | 0.39 | 0.10 | 0.78 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048 | 0.10 | 0.39 | 3.13 | 1.56 |
| <i>Serratia marcescens</i> IAM 1184 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.20 |
| <i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.10 | 1.56 |
| <i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.39 | 3.13 |
| <i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 3.13 |
| <i>Morganella morganii</i> IFO 3848 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 1.56 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490 | 0.78 | 1.56 | >100 | 0.78 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | 1.56 | 1.56 | >100 | 6.25 |

Table 2. Antibacterial activity of FK037 against clinical isolates

| Organisms (no. of isolates) | Drug | MIC ($\mu\text{g/ml}$)* | | | |
|---|-------------|---------------------------|------|-------------|------|
| | | range | | 50% | 90% |
| Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (19) | FK037 | 0.10~ | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| | ceftazidime | 3.13~ | 25 | 12.5 | 25 |
| | flomoxef | 0.20~ | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| | imipenem | ≤ 0.05 ~ | 0.20 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (14) | FK037 | 1.56~ | 50 | 25 | 25 |
| | ceftazidime | 100 ~ | >100 | >100 | >100 |
| | flomoxef | 1.56~ | >100 | 100 | >100 |
| | imipenem | 0.20~ | 100 | 50 | 100 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (30) | FK037 | 25 ~ | >100 | 100 | >100 |
| | ceftazidime | 50 ~ | >100 | >100 | >100 |
| | flomoxef | 50 ~ | >100 | 100 | >100 |
| | imipenem | 0.39~ | >100 | 0.78 | 50 |
| <i>Escherichia coli</i> (38) | FK037 | ≤ 0.05 ~ | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| | ceftazidime | ≤ 0.05 ~ | 0.39 | 0.10 | 0.39 |
| | flomoxef | ≤ 0.05 ~ | 1.56 | ≤ 0.05 | 0.39 |
| | imipenem | ≤ 0.05 ~ | 0.78 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Citrobacter freundii</i> (17) | FK037 | ≤ 0.05 ~ | 12.5 | 0.10 | 1.56 |
| | ceftazidime | 0.20~ | 50 | 0.78 | 25 |
| | flomoxef | ≤ 0.05 ~ | 25 | 0.20 | 25 |
| | imipenem | 0.10~ | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (21) | FK037 | ≤ 0.05 ~ | 0.20 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| | ceftazidime | 0.10~ | 6.25 | 0.10 | 0.39 |
| | flomoxef | ≤ 0.05 ~ | 0.39 | 0.10 | 0.20 |
| | imipenem | 0.10~ | 1.56 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (22) | FK037 | ≤ 0.05 ~ | 25 | 0.39 | 12.5 |
| | ceftazidime | 0.10~ | >100 | 3.13 | >100 |
| | flomoxef | 0.10~ | >100 | 100 | >100 |
| | imipenem | 0.10~ | 1.56 | 0.20 | 0.78 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> (2) | FK037 | 0.78~ | 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | ceftazidime | 25 | | 25 | 25 |
| | flomoxef | 25 ~ | >100 | 25 | >100 |
| | imipenem | 0.39 | | 0.39 | 0.39 |
| <i>Serratia marcescens</i> (19) | FK037 | ≤ 0.05 ~ | >100 | 0.20 | 50 |
| | ceftazidime | ≤ 0.05 ~ | >100 | 0.39 | >100 |
| | flomoxef | 0.20~ | >100 | 1.56 | >100 |
| | imipenem | 0.20~ | >100 | 1.56 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (29) | FK037 | 3.13~ | >100 | 12.5 | 100 |
| | ceftazidime | 1.56~ | 100 | 6.25 | 25 |
| | flomoxef | >100 | | >100 | >100 |
| | imipenem | 0.78~ | 12.5 | 1.56 | 12.5 |

*MICs were determined using serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU/ml and incubated for 24h at 37°C.

MIC₉₀はともに0.1 µg/mlで、他のすべての対照薬に比較して優れていた。*C. freundii*に対するMIC₉₀は1.56 µg/ml、*E. cloacae*に対するMIC₉₀は12.5 µg/ml、*E. aerogenes*に対するMIC₉₀は3.13 µg/mlで、これらはIPMに次ぐ成績であった。*S. marcescens*に対するMIC₅₀は0.2 µg/ml、MIC₉₀は50 µg/mlで、他のすべての対照薬に比較して優れていた。*P. aeruginosa*に対してはMIC₅₀は12.5 µg/ml、MIC₉₀は100 µg/mlで、CAZ、IPMに比較して劣っていた。

2) 血中・尿中濃度

点滴終了時の血中濃度は20.4 µg/mlで、尿中濃度は点滴開始～2時間後に1,240 µg/mlを示し、12時間尿中回収率は100%であった。5日間本剤を投薬した

後の血中濃度は、初回投薬時の血中濃度と同等で蓄積はみられなかった (Table 3)。

2. 臨床的検討

臨床効果は、投薬前菌陰性の1例を除く4例でUTI薬効評価基準による判定が可能であり、著効2例、有効2例であった (Table 4, 5)。用量別にみると、1回1.0 g投与の1例と0.5 g投与の1例が著効であり、疾患病態群別でみると単数菌感染例1例が有効であり、複数菌感染例のうち2例が著効、1例が有効であった (Table 6)。担当医による臨床効果判定では、著効3例、有効2例であった。

細菌学的検討では、投薬前に5菌種7株が分離された。このうち、複数菌感染例であった3例には、本剤

Table 3. Blood and urinary concentration of FK037

| Case no. | Age (yr) Sex Body weight | Daily dose | Blood* | | Urine | | | Urinary recovery rate |
|----------|--------------------------------|------------|--------|-----------------------|-------|----------|-----------------------|-----------------------|
| | | | day | concentration (µg/ml) | day | time (h) | concentration (µg/ml) | |
| 1 | 59 M 57.0kg | 0.5g×2 | 0 | 20.4 | 2 | 0~2 | 1,240 | 102.5% |
| | | | 5 | 20.4 | | 2~4 | 810 | |
| | | | | | | 4~6 | 710 | |
| | | | 6~12 | 479 | | | | |

* Concentration just after D.I.V.
Patient in early phase II study⁵⁾

Table 4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

| Case no. | Age Sex | Diagnosis Underlying condition | Catheter (route) | UTI group | Treatment | | Pyuria* | Bacteriuria* | | | Evaluation** | | Remarks |
|-----------------|------------|--|------------------|-----------|---------------|-----------------|---------|---|-----------------|-------------|--------------|-----------|---------|
| | | | | | dose (g×/day) | duration (days) | | species | count (/ml) | MIC (µg/ml) | UTI | Dr. | |
| 1 [*] | 59 M | CCC 1. BPH 2. bladder tumor | - | G-2 | 0.5×2 | 5 | + | <i>S. cohnii</i> | 10 ⁶ | 50 | moderate | good | - |
| 2 ^{**} | 58 M | CCC prostate cancer | - | G-6 | 1.0×2 | 5 | + | <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> | 10 ⁷ | 200 0.78 | excellent | excellent | - |
| 3 ^{**} | 67 M | CCC bladder tumor | - | G-6 | 0.5×2 | 5 | + | <i>E. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> sp. | 10 ⁷ | 400 0.39 | excellent | excellent | - |
| 4 ^{**} | 67 F | CCP 1. neurogenic bladder 2. vesicoureteral reflux | - | G-6 | 1.0×2 | 5 | ± | <i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i> | 10 ⁴ | 400 3.13 | moderate | excellent | - |
| 5 ^{**} | 44 F | CCP renal stone | - | | 0.25×2 | 5 | + | - | - | - | | good | - |

CCC: chronic complicated cystitis *before treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
CCP: chronic complicated pyelonephritis after treatment Dr: doctor's evaluation
BPH: benign prostatic hypertrophy

^{*} Patient in early phase II study⁵⁾ ^{**} Patient in dose finding study⁶⁾

Table 5. Overall clinical efficacy of FK037 in complicated UTI

| | | | | | |
|---|--------------------------|---------|-----------|------------------------------|-----------------------|
| | Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Effect on bacteriuria |
| Bacteriuria | | | | | |
| Eliminated | | 2 | | 2 | 4 |
| Decreased | | | | | |
| Replaced | | | | | |
| Unchanged | | | | | |
| Effect on pyuria | | 2 | | 2 | Patient total 4 |
|  | Excellent | 2 | | Overall efficacy rate 4/4 | |
|  | Moderate | 2 | | | |
|  | Poor (including failure) | | | | |

Bacteriological response

| | | |
|----------------------|------------|------------|
| Total no. of strains | Eradicated | Persisted* |
| 7 | 7 | 0 |

*regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of FK037 classified by the type of infection

| Group | | No. of patients | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------|----------|------|-----------------------|
| Monomicrobial infection | group 1 (indwelling catheter) | | | | | |
| | group 2 (post-prostatectomy) | 1 | | 1 | | 1/1 |
| | group 3 (upper UTI) | | | | | |
| | group 4 (lower UTI) | | | | | |
| | sub-total | 1 | | 1 | | 1/1 |
| Polymicrobial infection | group 5 (indwelling catheter) | | | | | |
| | group 6 (no indwelling catheter) | 3 | 2 | 1 | | 3/3 |
| | sub-total | 3 | 2 | 1 | | 3/3 |
| Total | | 4 | 2 | 2 | | 4/4 |

に対し感受性の低い *E. faecalis* が併存しており、これらに対する MIC は各々 200, 400, 400 $\mu\text{g/ml}$ であったが、これらを含め全株が消失し、投薬後の出現細菌はみられなかった (Table 7)。

本剤による副作用、臨床検査値異常は 1 例もみられなかった。なお、臨床検査値の推移を Table 8 に示した。

III. 考 察

新しい注射用セフェム系薬剤である FK037 は、第 3 世代セフェム系薬剤とされる ceftizoxime (CZX)、

cefotaxime, cefmenoxime など同一の (Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino 酢酸基を 7 位側鎖に持つことから、 β -lactamase に安定で、また、比較的抗菌スペクトルの広い、優れた抗菌活性が予想される。これらの既存の第 3 世代セフェム系薬剤は広く臨床応用されているが、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力が相対的に低下しており、この点を改善した薬剤が望まれていた。セフェム系薬剤では 7 位側鎖のほかに 3 位側鎖を変換することが可能であるため、3-amino-2-hydroxyethyl-

Table 7. Bacteriological response to FK037 in complicated UTI

| Isolate | No. of strains | Eradicated | Persisted* |
|------------------------------------|----------------|------------|------------|
| <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 | 1 | |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 | 1 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 3 | 3 | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1 | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | 1 | |
| Total | 7 | 7 | 0 |

* regardless of bacterial count

Table 8. Laboratory findings of patients treated with FK037

| Case no. | Time | Hemanalysis | | | | | Liver function | | | | Renal function | | Electrolyte | | |
|----------|--------|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC ($/\text{mm}^3$) | PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | T. Bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) |
| 1 | before | 384 | 11.2 | 32.4 | 6,700 | 48.1 | 12 | 12 | 302 | 0.3 | 7.9 | 0.9 | 143 | 4.4 | 103 |
| | after | 415 | 12.1 | 34.3 | 3,500 | 35.0 | 14 | 15 | 283 | 0.3 | 8.0 | 0.8 | 141 | 4.2 | 103 |
| 2 | before | 417 | 12.9 | 38.6 | 10,700 | 26.6 | 11 | 11 | 132 | 0.5 | 15.3 | 0.8 | 134 | 4.1 | 97 |
| | after | 403 | 12.1 | 37.3 | 8,300 | 27.9 | 21 | 14 | 100 | 0.2 | 13.7 | 0.8 | 136 | 4.1 | 100 |
| 3 | before | 403 | 7.9 | 28.1 | 4,200 | 22.9 | 26 | 24 | 129 | 0.3 | 26.0 | 1.2 | 139 | 4.5 | 101 |
| | after | 382 | 7.9 | 25.7 | 2,700 | 19.7 | 25 | 18 | 107 | 0.2 | 19.9 | 1.1 | 136 | 4.6 | 101 |
| 4 | before | 370 | 11.7 | 34.3 | 7,400 | 22.7 | 15 | 11 | 183 | 0.7 | 8.4 | 0.6 | 141 | 3.2 | 104 |
| | after | 366 | 11.6 | 33.4 | 4,800 | 30.4 | 16 | 11 | 182 | 0.3 | 12.7 | 0.6 | 142 | 3.8 | 106 |
| 5 | before | 448 | 8.9 | 32.9 | 9,100 | 50.7 | 16 | 9 | 118 | 0.2 | 8.5 | 0.7 | 139 | 4.1 | 104 |
| | after | 432 | 8.9 | 32.0 | 5,100 | 38.7 | 13 | 7 | 102 | 0.2 | 8.4 | 0.7 | 137 | 4.8 | 106 |

pyrazoliumethyl 基を導入したものが本剤である。なお、CZX では3位側鎖は-Hである。

本剤の抗菌力は、今回の標準菌株に対する検討からグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、強い抗菌活性を示すことが確認された。尿路由来の各種菌株を用いた検討からは、MRSA に対して他の対照薬と比較して明らかに本剤の抗菌活性は強く、また、*in vitro* において MRSA の高度耐性菌の出現頻度が少ないという報告¹⁾からも、本剤は最近のセフェム系薬剤が不得手としていたブドウ球菌感染の治療にも有効な薬剤と考えられる。グラム陰性桿菌に対しては *Enterobacter* spp. と *P. aeruginosa* を除く全菌種において対照薬と同等以上の優れた成績であった。なお、*E. cloacae* に対しては MIC₅₀, MIC₉₀ ともに十分低く、また、*P. aeruginosa* に対しても、CAZ と比較して MIC が1~2管高い程度であったが、本剤は尿路への移行が良好であることから、尿路感染症の治療に関してはこれらは特に弱点にはならないものと思われる。

本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討で

は、5例という少数であったが全例有効以上の優れた成績であった。なお、全国集計の臨床成績においても本剤の複雑性尿路感染症に対する総合有効率は86.5%である⁴⁾。細菌学的効果では、今回の検討では、本剤の抗菌活性が比較的弱い *E. faecalis* を含め、グラム陽性球菌が多かったが、7株全株が消失した。泌尿器科領域の全国集計においても、全菌株の消失率は92.0%と極めて高い除菌効果が報告されており、前述の優れた抗菌力を反映したものと思われる。*E. faecalis* は全国集計で全株 MIC が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であったが、92.3%と高い消失率が示されており、この機序に関して興味深い。

なお、本剤に関係すると思われる自覚的副作用、臨床検査値の変動は認められず、安全な薬剤であると思われた。

以上より、本剤は幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であることが示された。今回の検討においても複数菌感染例の難治性尿路感染症とされる症例において優れた臨床効果および細菌学的効果が認められており、本

剤投与は、他の注射用セフェム系抗生剤と同様に比較的重症度の高い複雑性尿路感染症が対象になると思われるが、それらの症例に対しても高い有用性が期待される。

文 献

- 1) 西野武志：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。FK037，1．抗菌力。神戸，1993
- 2) 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
- 3) UTI研究会(代表：大越正秋)：UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34：408～441，1986
- 4) 河田幸道：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。FK037，3．臨床2)泌尿器科。神戸，1993
- 5) Kawada Y, Kumamoto Y, Saito I, Kawamura N, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: An early phase II study on FK037 in urinary tract infections. Chemotherapy 42：1036～1047，1994
- 6) 河田幸道，他(17施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対するFK037の臨床用量の検討。Chemotherapy 42：1048～1065，1994

Antibacterial activities and clinical efficacy of FK037 in urinary tract infections

Satoshi Ishihara, Hisao Komeda, Masayoshi Yamaha,
Manabu Okano, Yasuhisa Ito, Akihiro Saito,
Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Kazuya Ueno, Yoshinori Fujimoto and Kazutoshi Isogai
Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

Hidetoshi Ehara and Minoru Kanematsu
Department of Urology, Hashima Municipal Hospital

We studied the antimicrobial activity and the pharmacokinetics of FK037, a new cephem antibiotic, and its clinical value in urinary tract infection(UTI).

1) The MICs of FK037 and control antibiotics(ceftazidime: CAZ, flomoxef: FMOX, imipenem: IPM) were measured using the plate dilution method against reference strains and clinical isolates from urinary tract infections. The MIC₉₀ of FK037 against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* was 1.56 and 25 μg/ml, respectively. Those against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were both 0.1 μg/ml. These results revealed that FK037 was superior to the controlled antibiotics in activity. However, FK037 was inferior to CAZ and IPM in activity against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) The blood concentration and urine excretion were measured in a patient with complicated UTI who was treated by intravenous drip infusion of 0.5 g of FK037. The blood concentration was 20.4 μg/ml immediately after the drip infusion and the urine level was 1,240 μg/ml in the first 2 hours. The urinary recovery rate amounted to 100% within 12 hours.

3) Five patients with complicated UTI were treated with 0.25 g, 0.5 g or 1.0 g of FK037 twice a day for 5 days. Clinical efficacy was excellent in 2 patients, moderate in 2 patients, according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. All the pretreatment isolates were eliminated. There were no significant clinical or laboratory adverse reactions.

Therefore, this study demonstrated FK037 to be an effective and safe antibiotic in the treatment of complicated UTI.