

泌尿器科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討

宮崎 茂典・田中 一志・長久 裕史・今井 敏夫
松井 隆・荒川 創一・守殿 貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

大島 秀夫
兵庫県立加古川病院泌尿器科
(現 兵庫県社保健所)

片岡 頌雄・丸山 聡・山崎 浩
西脇市立西脇病院泌尿器科

片岡 陳正
神戸大学医療技術短期大学部

新しい注射用セフェム系抗生物質 FK037 の基礎的・臨床的検討を行い以下の知見を得た。

1) 抗菌力：尿由来の当教室保存 13 菌種 321 株に対する本剤の MIC を cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) および flomoxef (FMOX) のそれと比較した結果、グラム陽性菌では本剤は methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しては他剤と同等以上の優れた抗菌力を示したが、*Enterococcus faecalis* には他剤同様に抗菌力は弱かった。グラム陰性菌では他剤とほぼ同様の優れた抗菌力を示し、特に *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属に対し本剤は CPR とほぼ同様に他剤より優れた抗菌力を示した。また、*Pseudomonas aeruginosa* に対し本剤は CAZ よりやや劣るが、CPR 同様、CZX, FMOX より優れた抗菌力を示した。

2) 臨床的検討：複雑性尿路感染症 11 例の UTI 薬効評価基準による臨床効果は著効 4 例、有効 5 例、無効 2 例、有効率 81.8% であり、細菌学的効果は 21 株中 19 株が消失し、消失率は 90.5% であった。全例において自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常変動として肝機能検査値の異常変動が 2 例にみられた。

Key words : FK037, 尿路感染症, 抗菌力, 臨床検討

FK037 は藤沢薬品工業株式会社によって開発された新しい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 methicillin 高度耐性の *Staphylococcus aureus* に対し既存の β -ラクタム薬より強い抗菌力を示すとともに、第三世代セフェム剤に耐性の *Enterobacter* 属, *Citrobacter* 属にも優れた抗菌力を示す^{1,2)}。また、各種 β -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¹⁾。

今回、著者らは本剤の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I 対象および方法

1 抗菌力

当教室保存菌株(1992年6月~1993年2月尿路感染症患者の尿より分離)に対する本剤の MIC を、cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) および flomoxef (FMOX) のそれと比較検討した。被検菌種は methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 5 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 6 株, *Staphylococcus epidermidis* 26 株, *Enterococcus faecalis* 25 株, *Escherichia coli* 60 株, *Klebsiella pneumoniae* 60 株, *Citrobacter freundii* 28 株, *Enterobacter cloacae* 10 株, *Serratia marcescens* 22 株, *Proteus mirabilis* 11 株, *Proteus vulgaris* 9 株, *Morganella morganii* 13 株, *Providencia rettgeri* 6 株 および *Pseudomonas aeruginosa* 40 株の 13 菌種

* 〒650 神戸市中央区楠町7-5-2

321 株である。MIC は日本化学療法学会標準法³⁾に従い、接種菌量 10^6 CFU/ml の寒天平板希釈法にて測定した。

2 臨床的検討

対象は 1992 年 4 月から 1992 年 11 月までの間に、神戸大学および関連病院泌尿器科に入院し、試験参加の同意が得られた複雑性尿路感染症患者 11 例である。性別は男性 5 例、女性 6 例、年齢は 49~79 歳 (平均 66.1 歳) であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は前立腺癌、膀胱腫瘍、尿管結石各 2 例、水腎症、膀胱直腸瘻、急性副睾丸炎+膀胱癌、神経因性膀胱+水腎症、神経因性膀胱+膀胱尿管逆流症各 1 例であった。

投与方法は、FK037 0.25g (力価)、0.5g (力価) および 1.0g (力価) バイアルを使用し、1 回 0.25~2.0g、1 日 2 回 30~60 分間の点滴静注にて 5 日間投与した。本剤投与に先立ち、問診によりアレルギー既往歴のないことおよび皮内反応試験の結果が陰性であることを確認した。また、他の抗菌薬は併用しないこととし、本剤の薬効評価に影響を与える薬剤 (ステロイド、消炎鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤など) の併用も避けた。

臨床効果は、自覚症状および尿所見の改善度を指標とし、主治医の判断で「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定するとともに、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁴⁾ (以下、UTI 基準) の合致例に対しては、同基準による臨床効果および細菌学的効果を判定した。

安全性については、本剤投与開始後に生じる随伴症状の有無を観察するとともに、投与前後に測定した臨床検査値の異常変動の有無について検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

MSSA に対しては、FK037 の MIC range は 0.39~6.25 μ g/ml, MIC₈₀ 1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 6.25 μ g/ml で、CAZ, CZX より優れ、CPR, FMOX とほぼ同様であった。MRSA に対しては、range 6.25~25 μ g/ml, MIC₈₀, MIC₉₀ がともに 25 μ g/ml で、対照薬剤よりも優れた抗菌力を示した。*S. epidermidis* には range 0.1~1.56 μ g/ml, MIC₉₀ が 1.56 μ g/ml で、CAZ, CZX より優れ、CPR, FMOX とほぼ同様であった。*E. faecalis* に対しては range 50~>100 μ g/ml, MIC₈₀, MIC₉₀ >100 μ g/ml と他剤同様抗菌力は弱く、CPR が MIC₈₀ 12.5 μ g/ml と最も優れていた。*E. coli* に対しては range \leq 0.025~0.78 μ g/ml, MIC₉₀ 0.1 μ g/ml, *K. pneumoniae* には range \leq 0.025~1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 0.2 μ g/ml と、他の薬剤と同等以上の優れた抗菌力を示した。

C. freundii に対しては range 0.1~6.25 μ g/ml, MIC₈₀, MIC₉₀ 6.25 μ g/ml と CPR とほぼ同様で、CAZ, CZX, FMOX より優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* には range 0.05~12.5 μ g/ml, MIC₈₀, MIC₉₀ 12.5 μ g/ml と CPR にはやや劣るものの、その他の薬剤よりも優れていた。*S. marcescens* に対しては range 0.1~50 μ g/ml, MIC₈₀ 12.5 μ g/ml, MIC₉₀ 50 μ g/ml で CPR とほぼ同様で他の薬剤よりも優れていた。*P. mirabilis* に対しては range 0.05~0.78 μ g/ml, MIC₉₀ 0.2 μ g/ml と、CZX には劣るものの、CPR, CAZ とほぼ同様で、FMOX より優れていた。*P. vulgaris* には range \leq 0.025~0.1 μ g/ml, MIC₉₀ 0.1 μ g/ml と CAZ とほぼ同等で、その他の薬剤よりも優れていた。*M. morgani* に対しては range 0.05~1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 0.39 μ g/ml で CPR とほぼ同様で、他の薬剤よりも優れていた。*P. rettgeri* に対しては、range 0.1~3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 3.13 μ g/ml で、CZX より劣るものの、その他の薬剤とほぼ同様であった。*P. aeruginosa* に対しては、range 3.13~>100 μ g/ml, MIC₈₀ 25 μ g/ml, MIC₉₀ 100 μ g/ml と CPR と同様、CAZ より 1 管劣るものの、CZX, FMOX より優れていた。

2. 臨床的検討

複雑性尿路感染症患者 11 例の症例一覧を Table 2 に示す。主治医判定では、11 例中著効 3 例、有効 7 例、無効 1 例で、有効率 90.9% であった。UTI 基準による総合臨床効果は、著効 4 例、有効 5 例、無効 2 例で、有効率 81.8% であった (Table 3)。疾患病態群別にみると、単数菌感染 3 例ではカテーテル留置の 1 群 1 例およびカテーテル非留置の 3、4 群各 1 例が全例有効以上であった。複数菌感染 8 例ではカテーテル留置の 5 群 1 例は無効、カテーテル非留置の 6 群は 7 例中 6 例が有効以上であった (Table 4)。

投与前尿中分離菌は 10 菌種 21 株で、グラム陽性菌 7 株中 *S. aureus* 1 株、*E. faecalis* 3 株を含む計 5 株が消失し、*E. faecalis* および *Enterococcus faecium* 各 1 株が存続した。グラム陰性菌 14 株では *P. aeruginosa* 3 株を含む全株が消失した (Table 5)。

また、本剤投与後の新たな出現菌は 11 例中 5 例 (45.5%) に認められ、グラム陽性菌として *E. faecalis* 1 株、*E. faecium* 3 株と *Enterococcus* 属が計 4 株、グラム陰性菌では *Xanthomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxydans* 各 1 株および Yeast が 1 株であった。

細菌学的効果と MIC の関係を見ると、MIC が 6.25 μ g/ml 以下の 15 株は全て消失した。MIC 12.5 μ g/ml 以上の 6 株では、>100 μ g/ml の *E. faecalis* 3 株、

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

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	80%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (5)	FK037	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56	6.25
	cefprome	0.2 ~ 6.25	0.78	0.78	6.25
	ceftazidime	0.78 ~ 50	12.5	12.5	50
	ceftizoxime	0.39 ~ >100	1.56	1.56	>100
	flomoxef	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13	6.25
	methicillin	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13	6.25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (6)	FK037	6.25 ~ 25	25	25	25
	cefprome	3.13 ~ 100	50	50	100
	ceftazidime	50 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftizoxime	>100	>100	>100	>100
	flomoxef	3.13 ~ 50	50	50	50
	methicillin	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (26)	FK037	0.1 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
	cefprome	0.1 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56
	ceftazidime	0.39 ~ 50	6.25	12.5	12.5
	ceftizoxime	0.1 ~ >100	3.13	12.5	25
	flomoxef	0.2 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (25)	FK037	50 ~ >100	50	>100	>100
	cefprome	0.78 ~ >100	12.5	12.5	>100
	ceftazidime	>100	>100	>100	>100
	ceftizoxime	50 ~ >100	>100	>100	>100
	flomoxef	100 ~ >100	100	100	100
<i>Escherichia coli</i> (60)	FK037	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.05	0.1
	cefprome	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.2	0.2
	ceftazidime	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78	0.78
	ceftizoxime	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78	0.78
	flomoxef	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (60)	FK037	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.1	0.2	0.2
	cefprome	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.1	0.2	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 12.5	0.2	0.39	0.78
	ceftizoxime	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	0.2	0.39
	flomoxef	0.05 ~ 12.5	0.2	0.39	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> (28)	FK037	0.1 ~ 6.25	0.78	6.25	6.25
	cefprome	0.1 ~ 12.5	1.56	6.25	6.25
	ceftazidime	0.39 ~ >100	0.78	50	100
	ceftizoxime	0.1 ~ >100	0.39	50	>100
	flomoxef	0.1 ~ >100	1.56	100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	FK037	0.05 ~ 12.5	0.2	12.5	12.5
	cefprome	0.05 ~ 6.25	0.78	3.13	6.25
	ceftazidime	0.39 ~ >100	1.56	100	>100
	ceftizoxime	0.1 ~ >100	0.78	>100	>100
	flomoxef	0.39 ~ >100	3.13	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (22)	FK037	0.1 ~ 50	1.56	12.5	50
	cefprome	0.05 ~ 50	1.56	6.25	50
	ceftazidime	0.1 ~ >100	3.13	25	>100
	ceftizoxime	0.1 ~ >100	6.25	100	>100
	flomoxef	0.39 ~ >100	25	>100	>100

Table 1-2. Antibacterial activity of FK037 and other drugs against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	80%	90%
<i>Proteus mirabilis</i> (11)	FK037	0.05 ~ 0.78	0.1	0.1	0.2
	cefpirome	0.05 ~ 0.78	0.1	0.39	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 25	0.1	0.1	0.2
	ceftizoxime	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	flomoxef	0.2 ~ 6.25	0.39	0.39	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> (9)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.1	0.1	0.1	0.1
	cefpirome	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78	0.78
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.2	0.1	0.1	0.2
	ceftizoxime	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.1	0.78
	flomoxef	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78	6.25
<i>Morganella morganii</i> (13)	FK037	0.05 ~ 1.56	0.2	0.2	0.39
	cefpirome	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
	ceftazidime	0.1 ~ 25	0.78	12.5	12.5
	ceftizoxime	0.1 ~ 50	25	50	50
	flomoxef	1.56 ~ 6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Providencia rettgeri</i> (6)	FK037	0.1 ~ 3.13	0.78	1.56	3.13
	cefpirome	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	1.56
	ceftazidime	0.1 ~ 6.25	0.2	1.56	6.25
	ceftizoxime	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	flomoxef	0.1 ~ 1.56	0.1	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40)	FK037	3.13 ~ >100	12.5	25	100
	cefpirome	0.39 ~ >100	12.5	25	100
	ceftazidime	1.56 ~ >100	6.25	12.5	50
	ceftizoxime	25 ~ >100	>100	>100	>100
	flomoxef	>100	>100	>100	>100

Pseudomonas aureofaciens 1 株が消失したが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の *E. faecium*, 100 $\mu\text{g/ml}$ の *E. faecalis* 各 1 株が残存した (Table 6)。

安全性に関しては、全例において本剤によると思われる自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常変動が本剤投与終了後 2 例にみられた (Table 2)。その内容は、GPT の上昇 (症例 3) および GPT・ALP・LAP・ γ -GTP 上昇 (症例 9) であったが、いずれも特に処置することなく再検により正常値に回復していることを確認した。

III. 考 察

FK037 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、複雑性尿路感染症の治療薬として有用性が期待される。

今回我々は、基礎的検討として尿路感染症患者の尿より分離された教室保存株 13 菌種 321 株に対する本剤の抗菌力を測定したところ、グラム陽性菌に対しては CPR, FMOX とほぼ同様で CAZ や CZX より優れ、特に MRSA に対しては本剤が最も抗菌力が強かった。*E. faecalis* に対する本剤の抗菌力は他剤同様

弱く、CPR が中等度の活性を示した。グラム陰性菌に対しては他剤とほぼ同様の優れた抗菌力を示し、特に従来の第三世代セフェム剤に耐性を示す *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属に対して、本剤は CPR とほぼ同様で、他剤より優れた抗菌活性を示した。*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は CAZ より 1 管劣るが、CPR 同様中等度の活性を示した。

本剤の体内動態は 1.0 g 1 時間点滴静注時、最高血中濃度が約 60 $\mu\text{g/ml}$ に達し、血中半減期が 2.3 時間で推移する。また、本剤は腎排泄型で尿中へ未変化体として約 95% が排泄され、その時の尿中濃度は、投与開始後 6 時間まで約 1,500 $\mu\text{g/ml}$ 以上、12 時間まで約 200 $\mu\text{g/ml}$ であり⁹⁾、本剤の幅広い抗菌スペクトル、優れた抗菌力および体内動態の特性から複雑性尿路感染症に対する有用性が示唆された。

臨床的検討では 11 例の複雑性尿路感染症に対し本剤を 1 回 0.25~2.0 g, 1 日 2 回 5 日間投与し、UTI 基準による判定で著効 4 例、有効 5 例、無効 2 例、有効率 81.8% の成績であった。無効の 2 例はいずれも複数菌感染例であり、投与後 *Enterococcus* 属が存続あるい

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

Patients no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
					dose (g × /day)	duration (days)			species	count	UTI	Dr.			MIC (10 ⁶)
1 ^{a)}	75 M	CCC prostatic cancer	+ (urethra.)	G-1	0.5 × 2	5	+ —	+ —	<i>E. faecalis</i> (—)	10 ⁴	200	excellent	good	(—)	
2 ^{b)}	79 M	CCC prostatic cancer	+ (urethra.)	G-5	0.5 × 2	5	+ +	# #	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. xyloxydans</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	100 6.25 >400 200	poor	poor	(—)	
3 ^{b)}	63 M	CCC acute epididymitis bladder cancer	—	G-4	0.5 × 2	5	# —	± ±	<i>K. pneumoniae</i> (—)	10 ⁷	0.05	moderate	good	(—)	GPT ↑ (22→48)
4 ^{b)}	76 F	CCC bladder tumor	—	G-6	0.5 × 2	5	+ —	+ —	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> (—)	10 ⁶ 10 ⁶	6.25 3.13	excellent	excellent	(—)	
5 ^{b)}	63 F	CCP (l) hydronephrosis	—	G-3	1.0 × 2	5	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶ 10 ³	0.05 >400	moderate	good	(—)	
6 ^{b)}	79 F	CCC neurogenic bladder bilateral hydronephrosis	—	G-6	2.0 × 2	5	# —	# —	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> (—)	10 ⁷	0.78 0.05	excellent	good	(—)	
7 ^{b)}	65 M	CCP (r) ureteral stone	—	G-6	0.25 × 2	5	# —	+ +	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i> Yeast	10 ⁷ 10 ³ 10 ³ 10 ³	≤0.025 ≤0.025 >400	poor	good	(—)	
8 ^{b)}	72 F	CCC bladder tumor	—	G-6	0.25 × 2	5	+ —	# ±	<i>E. faecalis</i> <i>P. aerofaciens</i> (—)	10 ⁷	>400 >400	moderate	excellent	(—)	

a) : early phase II study^{b)} b) : dose finding study^{b)} * before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

after treatment Dr. . Doctors's evaluation

CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis

VUR : vesicoureteral reflux

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

Patients no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					dose (g × /day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁹)	UTI	Dr.		
9 ^{b)}	56 F	CCP (l) ureteral stone	-	G-6	0.5 × 2	5	# -	+ -	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05 ≤0.025	excellent	excellent	(-)	GPT ↑ (17→87) ALP ↑ (292→627) LAP ↑ (60→160) γ-GTP ↑ (17→91)
10 ^{b)}	50 F	CCC neurogenic bladder (r) VUR	-	G-6	0.5 × 2	5	+ -	# +	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁵ 10 ⁵	200 0.05 1.56 >400 200	moderate	good	(-)	
11 ^{b)}	49 M	CCC vesico rectal fistula	-	G-6	1.0 × 2	5	+ +	# -	<i>E. faecium</i> <i>E. coli</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ <10 ³	12.5 1.56 ≤0.025 400 400	moderate	good	(-)	

a): early phase II study^{b)} b): dose finding study^{a)} * before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
after treatment Dr.: Doctor's evaluation

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis
VUR: vesicoureteral reflux

Table 3. Overall clinical efficacy of FK037 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	1	1	6 (54.5%)
Decreased	1			1 (9.1%)
Replaced	1	1	1	3 (27.3%)
Unchanged			1	1 (9.1%)
Effect on pyuria	6 (54.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	patient total 11
Excellent	4 (36.4%)		overall efficacy rate 9/11 (81.8%)	
Moderate	5			
Poor (including failure)	2			

Table 4. Overall clinical efficacy of FK037 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 (9.1%)	1			1/ 1
	group 2 (post-prostatectomy)	(%)				
	group 3 (upper UTI)	1 (9.1%)		1		1/ 1
	group 4 (lower UTI)	1 (9.1%)		1		1/ 1
	sub-total	3 (27.3%)	1	2		3/ 3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (9.1%)			1	0/ 1
	group 6 (no indwelling catheter)	7 (63.6%)	3	3	1	6/ 7
	sub-total	8 (72.7%)	3	3	2	6/ 8
Total		11 (100 %)	4	5	2	9/11(81.8%)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	2 (18.2%)	1		1	1/ 2
No	9 (81.8%)	3	5	1	8/ 9
Total	11 (100 %)	4	5	2	9/11(81.8%)

Table 5. Bacteriological response to FK037 complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1		1	3
sub-total	7	5	2	4
<i>Escherichia coli</i>	6	6		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1		
<i>Morganella morganii</i>	1	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3		
<i>Pseudomonas aureofaciens</i>	1	1		
<i>Xanthomonas maltophilia</i>				1
<i>Alcaligenes xylosoxydans</i>				1
sub-total	14	14 (100 %)		2
Yeast				1
Total	21	19 (90.5%)	2	7

No. of patients in whom strains appeared	5/11 (45.5%)
Total no. of patients evaluated	

*: regardless of bacterial count

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to FK037 treatment in complicated UTI

Inoculum size 10⁶ bacteria/ml

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>					1/1									1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/1													1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>												0/1	3/3	3/4
<i>Enterococcus faecium</i>									0/1					0/1
<i>Escherichia coli</i>	5/5					1/1								6/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/2													2/2
<i>Enterobacter cloacae</i>								1/1						1/1
<i>Morganella morganii</i>	1/1													1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						1/1	1/1	1/1						3/3
<i>Pseudomonas aureofaciens</i>													1/1	1/1
Total	9/9				1/1	2/2	1/1	2/2	0/1			0/1	4/4	19/21 (90.5%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

は出現していた。泌尿器科領域における全国集計⁵⁾では複雑性尿路感染症の UTI 基準による有効率は全体で 86.5%であり、複数菌感染例では 5 群(カテーテル留置症例)83.3%, 6 群(カテーテル非留置症例)91.7%で、複数菌感染例全体として 88.9%と優れた有効率を示している。

細菌学的効果では 10 菌種 21 株が分離され、グラム陽性菌が 7 株中 5 株消失し、*Enterococcus* 属 2 株が残存、グラム陰性菌 14 株では *P. aeruginosa* 3 株を含む全株が消失した。これは基礎的検討成績を裏付ける成績であり、臨床効果にも反映したものと考えられる。全国集計成績でもグラム陽性菌に対して 90.3%, グラム陰性菌に対しては 93.2%と高い消失率が得られている。

また、今回 11 例中 5 例(45.5%)に投与後出現菌が認められたが、全国集計におけるその頻度は約 15%と従来の注射用セフェム剤と大差なく^{6,7)}、今回の出現率の高さは症例数が少なかったためと考えられる。

安全性については、全例において自覚的副作用は認められず、臨床検査値異常変動として肝機能検査値の異常が 2 例にみられたが、投与後再検により正常化していることが確認されている。全国集計⁵⁾では自覚的副作用としてアレルギー症状、消化器症状等が 1.2%の頻度で認められ、また臨床検査値異常変動として主に肝機能検査値異常および好酸球増多等が 12.6%の頻度で出現したが、その内容および出現頻度は従来の注射用セフェム剤と大差なく^{6,7)}、特に問題は

ない。

以上から、FK037 は複雑性尿路感染症に有用な薬剤と考えられる。

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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 松本慶蔵: 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。THR-221 (Cefodizime), 盛岡, 1987
- 7) 原 耕平, 守殿貞夫: 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 8) 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
- 9) 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

Basic and clinical studies on FK037 in the field of urology

Shigenori Miyazaki, Kazushi Tanaka, Hiroshi Chokyu,
Toshio Imai, Takashi Matsui,

Soichi Arakawa and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

Hideo Oshima

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Nobuo Kataoka, Satoshi Maruyama and Hiroshi Yamazaki
Department of Urology, Nishiwaki Municipal Nishiwaki Hospital

Nobumasa Kataoka

School of Allied Medical Science, Kobe University

We performed basic and clinical studies on FK037, a new injectable cephem antibiotic, and obtained the following results.

1) The *in vitro* antimicrobial activity of FK037 against 321 clinically isolated strains (13 species) was assessed and compared with that of cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) and flomoxef (FMOX). FK037 was similar or superior to other drugs in activity against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. However FK037 as well as other drugs had no activity against *Enterococcus faecalis*. Against *Citrobacter* and *Enterobacter*, FK037, like CPR, was superior to other drugs in activity. Against *Pseudomonas aeruginosa*, FK037 was superior to CZX and FMOX, similar to CPR and slightly inferior to CAZ in activity.

2) FK037 was administered to 11 patients with complicated urinary tract infection and assessed according to the Japanese UTI committee's criteria. The clinical efficacy rate was 81.8% (excellent in 4 patients, moderate in 5 and poor in 2). In the bacteriological response 19 of 21 isolated strains (90.5%) were eradicated. No side effects were observed, but abnormal laboratory findings on liver function were noted in 2 cases.