

複雑性尿路感染症に対する FK037 の基礎的・臨床的検討

渡辺 豊彦・竹中 皇・林 俊秀・櫻本 耕司
島 和宏・小野 憲昭・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

片山 泰弘・山下 良孝

玉野市民病院泌尿器科

赤枝 輝明

津山中央病院泌尿器科

FK037 の抗菌力ならびに複雑性尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

1) 尿路感染症分離株 14 菌種 211 株に対する FK037 の MIC を測定し, ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ) および imipenem (IPM) と比較した。グラム陽性菌に対しては IPM には劣るものの, CAZ, CPZ より強い抗菌力を示した。グラム陰性菌の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* に対しては IPM とほぼ同等またはそれ以上の抗菌力を示し, CAZ, CPZ より強い抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては IPM には劣るものの, CAZ とほぼ同等, CPZ より優れた抗菌力を示した。

2) 複雑性尿路感染症 17 例を対象に, 本剤を 1 回 0.25~2.0 g を 1 日 2 回, 5 日間連続点滴静注し, 臨床的有用性を検討した。

UTI 薬効評価基準により評価可能であった 12 例の総合臨床効果は, 著効 3 例, 有効 6 例, 無効 3 例で, 有効率は 75.0% であった。細菌学的効果では 20 株中 18 株が消失し, 除菌率は 90.0% であった。副作用として 1 例に発疹を認めたが一過性のものであった。臨床検査値異常変動は 1 例に好酸球増多を認めたが, 軽度であり投与終了後 5 日目に正常化した。

以上の成績より, 本剤の尿路感染症に対する有用性が示唆された。

Key words : 尿路感染症, FK037

FK037 は, 藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用 cephem 系抗菌剤で, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示す^{1,2)}。今回我々は, FK037 の抗菌力ならびに尿路感染症における臨床上の有用性について検討を行ったので報告する。

I 抗 菌 力

1. 対象および方法

標準株 4 株 (*Escherichia coli* 3 株, *Proteus mirabilis* 1 株) および最近の尿路感染症患者よりの分離株 211 株 (グラム陽性菌 26 株, グラム陰性菌 185 株) について FK037 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法³⁾に準じ, 接種菌量 10^5 CFU/ml で MIC-2000 を用いて測定した。また, ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ) および imipenem (IPM) についても併せて MIC を測定し, 本剤と比較

検討した。

2. 結果

標準株における本剤の MIC は *E. coli* ATCC 27166, *E. coli* KP, *E. coli* NIHJ JC-2 および *P. mirabilis* TH-4 でいずれも $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

また, Table 2 に本剤および対照薬の各種細菌に対する MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ を示した。菌種別にみると, *Staphylococcus epidermidis* (10 株) では本剤の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と IPM にはやや劣っているものの, CAZ より 6 管, CPZ より 2 管優れた抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (16 株) では本剤の MIC は 3.13~>400 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は >400 $\mu\text{g/ml}$ で IPM には 6 管以上, CPZ

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of FK037 against standard strainsInoculum size: 10⁵ CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	FK037	ceftazidime	cefoperazone	imipenem
<i>Escherichia coli</i> ATCC 27166	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
<i>Escherichia coli</i> KP	≤ 0.025	0.05	0.05	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.025	0.10	0.05	0.05
<i>Proteus mirabilis</i> TH-4	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	1.56

Table 2-1. *In vitro* antibacterial activity of FK037 against clinical isolatesInoculum size: 10⁵ CFU/ml

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (10)	FK037	0.2 ~ 6.25	0.39	3.13
	ceftazidime	6.25 ~ 200	25	200
	cefoperazone	0.78 ~ 50	1.56	12.5
	imipenem	≤ 0.025 ~ 50	≤ 0.025	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (16)	FK037	3.13 ~ >400	50	>400
	ceftazidime	50 ~ >400	>400	>400
	cefoperazone	12.5 ~ >400	25	50
	imipenem	0.39 ~ 200	0.39	1.56
<i>Escherichia coli</i> (30)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 1.56	0.05	0.2
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.05
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.39
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 25	0.1	6.25
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.2
<i>Klebsiella oxytoca</i> (10)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	0.1
	cefoperazone	0.05 ~ >400	0.1	1.56
	imipenem	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	FK037	≤ 0.025 ~ 12.5	≤ 0.025	6.25
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 200	0.2	200
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 400	0.2	200
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	FK037	≤ 0.025 ~ 25	≤ 0.025	3.13
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 200	0.1	25
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 25	0.2	12.5
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.78	0.1	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> (15)	FK037	≤ 0.025 ~ 6.25	0.2	3.13
	ceftazidime	0.05 ~ 200	12.5	200
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 200	12.5	200
	imipenem	≤ 0.025 ~ 0.1	0.1	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefoperazone	≤ 0.025 ~ 3.13	0.39	0.78
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.2	0.39

Table 2-2. *In vitro* antibacterial activity of FK037 against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	Inoculum size: 10 ⁵ CFU/ml		
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Proteus vulgaris</i> (10)	FK037	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.39
	cefoperazone	0.2 \sim 3.13	0.39	1.56
	imipenem	0.2 \sim 0.78	0.2	0.78
<i>Morganella morganii</i> (10)	FK037	$\leq 0.025 \sim 50$	0.1	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim >400$	0.39	1.56
	cefoperazone	0.2 \sim 25	0.78	3.13
	imipenem	0.1 \sim 1.56	0.39	1.56
<i>Serratia marcescens</i> (19)	FK037	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.2	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.2	3.13
	cefoperazone	0.78 \sim 400	12.5	200
	imipenem	0.1 \sim 1.56	0.2	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (21)	FK037	0.2 \sim 100	25	25
	ceftazidime	0.2 \sim >400	3.13	25
	cefoperazone	0.78 \sim 200	50	50
	imipenem	0.05 \sim 3.13	0.78	0.78
<i>Pseudomonas putida</i> (10)	FK037	0.39 \sim 25	0.78	12.5
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 6.25$	3.13	3.13
	cefoperazone	0.05 \sim >400	12.5	>400
	imipenem	0.2 \sim 1.56	0.2	1.56

より1~4管程度劣っているが、CAZと同等以上の抗菌力を示した。

E. coli (30株) では本剤のMICは $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ともに $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり、他の対照薬と同様に優れた抗菌力を示した。

Klebsiella spp. (30株) については、*Klebsiella pneumoniae* (20株) に対するMIC₅₀は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ、IPMより1~3管、CPZより2~6管以上と、最も優れた抗菌力を示した。*Klebsiella oxytoca* (10株) においても対照薬に比し優れた抗菌力を示した。

Enterobacter spp. (20株) については、*Enterobacter cloacae* (10株) に対するMIC₅₀は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter aerogenes* (10株) に対するMIC₅₀は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $3.13 \mu\text{g/ml}$ でありIPMよりやや劣るものの、その抗菌力は強く、CAZ、CPZより優れた抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (15株) では本剤のMICは $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と、IPMより1~5管劣るものの、その抗菌力は強く、CAZ、CPZより6管優れた抗菌力を示した。

Proteus spp. (30株) については、*P. mirabilis* (20

株) に対するMIC₅₀、MIC₉₀はともに $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と、その抗菌力は優れており、CAZと同等、IPMよりは3~4管、CPZよりは4~5管優れた抗菌力を示した。*Proteus vulgaris* (10株) に対する抗菌力も対照薬に比し最も優れた成績であった。

Morganella morganii (10株) では、本剤のMICは $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ、IPMより1~2管、CPZより2~3管優れた抗菌力を示した。

Serratia marcescens (19株) では、本剤のMIC₅₀は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ、IPMとほぼ同等、CPZより6管以上優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas aeruginosa (21株) では本剤のMICは $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀、MIC₉₀はともに $25 \mu\text{g/ml}$ とIPMには5管劣るものの、CAZとほぼ同等、CPZより1管優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (10株) では本剤のMIC₅₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $12.5 \mu\text{g/ml}$ とIPMよりやや劣るものの、CAZとほぼ同等、CPZより4~6管優れた抗菌力を示した。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

対象は、平成4年3月より平成4年11月までの期間において岡山大学泌尿器科ないし関連施設に入院中で、臨床試験参加の同意が得られた複雑性尿路感染症患者17例(慢性複雑性腎盂腎炎4例、慢性複雑性膀胱炎13例)であった。基礎疾患は、膀胱腫瘍6例、前立腺肥大症5例、前立腺癌5例、腎結石1例であった(Table 3)。

投与方法は、本剤0.25g(力価)、0.5g(力価)または1.0g(力価)バイアルを使用し、1回0.25g, 0.5g, 1.0gあるいは2.0gを生理食塩水100mlに溶解し、1日2回(1日投与量0.5g, 1.0g, 2.0gあるいは4.0g)、5日間連続点滴静注した。なお、本剤投与前に皮内反応試験を実施し、すべて陰性であることを確認した。

臨床効果判定は自他覚症状および尿所見の改善度を指標とし、主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)⁹⁾に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

主治医判定では著効4例、有効10例、無効3例で有効率82.4%(14/17)であった。

UTI薬効評価基準に準じて行った総合臨床効果判定では著効3例、有効6例、無効3例で総合有効率は75.0%であった(Table 4)。投与量別効果では1回0.25g群では有効1例、無効1例、0.5g群では著効1例、有効2例、無効1例、1.0g群では著効2例、有効2例、無効1例、また2.0g群では有効1例であった。

細菌尿に対する効果は陰性化9例、菌交代1例、不変2例であった。膿尿に対する効果は正常化3例、改善1例、不変8例であった(Table 4)。

UTI疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群5例では、著効2例、有効3例であった。また、複数菌感染群7例では、著効1例、有効3例、無効3例であった(Table 5)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された20株中18株が消失し、除菌率は90.0%であった。存続した2株は*E. faecalis*および*Xanthomonas maltophilia*であった(Table 6)。

投与後出現菌としては、*Staphylococcus hominis*、*Enterococcus faecium*、*P. aeruginosa*、*P. putida*、Yeastがそれぞれ1株ずつ認められた(Table 7)。

副作用として1例に発疹を認めたが、一過性のもので本剤初回投与時に発現、3時間後に消失した。その後継続投与するも発疹は認めなかった。臨床検査値異常変動は1例に好酸球増多を認めたが、軽度であり投

与終了後5日目には正常化した。

III. 考察

FK037は、藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用cephem系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し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β-ラクタム薬より強い抗菌力を示す⁵⁾。

今回、我々の行った尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討では、菌種別にみると、*S. epidermidis*に対する本剤のMICは0.2~6.25μg/mlの間に分布し、MIC₅₀は0.39μg/ml、MIC₉₀は3.13μg/mlと、CAZより6管、CPZより2管優れた抗菌力を有しており、グラム陽性菌に対する本剤の有用性が示唆された。また近年問題となっているMRSAのPBP-2'に対しても強い結合親和性を持つとされており、*in vitro*において本剤に対する高度メチシリン耐性*S. aureus*出現頻度は極めて低く、また、ラットポーチ内感染に対する治療時においても高度耐性菌を選択することはなかったと報告されている⁶⁾。

グラム陰性菌に関しては、一部の菌種に対し抗菌力はIPMに劣るものの、尿路感染症の代表的な起炎菌である*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*に対してはIPMと同等またはそれ以上、同系のcephem系抗菌剤のCAZ、CPZに比し優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa*に対しては、本剤のMIC₅₀、MIC₉₀はともに25μg/mlとIPMには5管劣るものの、CAZとほぼ同等、CPZより1管優れた抗菌力を示していた。

複雑性尿路感染症における臨床効果の検討では有効率は75.0%であった。以前当科にて同一基準で効果判定を行ったCAZ⁷⁾の80.0%(36/45)には及ばなかったものの、IPM⁸⁾の75.9%(22/29)とほぼ同等、cefotaxime(CTX)⁹⁾の63.3%(19/30)、cefodizime(CDZM)¹⁰⁾の70.4%(19/27)などに比べ優れた成績であった。今回の検討症例は12例と少ないこと、また通常難治例と考えられているカテーテル留置症例(1群、5群)および前立腺術後症例(2群)を含んでいないため断定的なことは言いえないが、複雑性尿路感染症を対象とした検討としては満足すべき成績であったといえる。

細菌学的効果では、20株中18株が消失し、除菌率(90.0%)を示し、CAZ⁷⁾の88.5%(54/61)とほぼ同等で良好な成績であった。除菌されず存続した2株は*E. faecalis*および*X. maltophilia*であった。これら存続した2株のMICは400μg/ml、200μg/mlと高度耐性株であった(Table 8)。複雑性尿路感染症における菌の消長は、症例個々の背景因子、病態等を強く反映

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
					dose (g × /day)	duration (days)		species	count	UTI	Dr.		
1 ^{a)}	70 M	CCC BPH	—	G-4	0.5 × 2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39	moderate	good	rash
2 ^{a)}	76 M	CCC BPH	—	G-4	1.0 × 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.05	excellent	excellent	
3 ^{a)}	65 M	CCC BPH	—	G-4	2.0 × 2	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	moderate	excellent	
4 ^{b)}	78 M	CCC Bladder tumor (susp.)	—	G-6	0.25 × 2	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	200 100	moderate	good	Eosino 5→12.1
5 ^{b)}	66 M	CCC Prostatic tumor	—	G-6	0.5 × 2	5	+	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.78 400	poor	poor	
6 ^{b)}	64 M	CCP Bladder tumor	—	G-3	1.0 × 2	5	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	25	excellent	excellent	
7 ^{b)}	67 M	CCC Bladder tumor	—	G-4	1.0 × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	moderate	good	
8 ^{b)}	55 M	CCP Bladder tumor	—	G-6	1.0 × 2	5	##	<i>Enterococcus</i> sp. <i>P. fluorescens</i> <i>A. baumannii</i>	10 ⁴	3.13 1.56 3.13	poor	good	
9 ^{b)}	62 M	CCC Prostatic cancer	—	/	0.25 × 2	5	+	<i>P. putida</i>	10 ³	1.56	/	good	
10 ^{b)}	62 M	CCC Prostatic cancer	—	/	0.25 × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> Yeast <i>P. aeruginosa</i> Yeast	10 ⁷	200	/	poor	

a) early phase II study¹²⁾ b) dose finding study¹³⁾ *before treatment/after treatment **UTI: criteria proposed by the UTI committee
 CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis Dr.: Doctor's evaluation
 BPH: benign prostatic hypertrophy

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (g × /day)	duration (days)		species	count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
11 ^{b)}	71 M	CCC BPH	—	G-6	0.25 × 2	5	+	<i>S. haemolyticus</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁴	50 200	poor	poor	
							#						
12 ^{b)}	70 M	CCP rt. renal stone	—	/	0.5 × 2	5	#	<i>F. indologenes</i> NF-GNR Yeast	10 ⁷	12.5 1.56	/	good	
							+						
13 ^{b)}	79 M	CCC Bladder tumor	—	/	0.5 × 2	5	+	<i>S. capitis</i> <i>E. faecalis</i>	<10 ³	3.13 1.56	/	good	
							#						
14 ^{b)}	68 M	CCP Bladder cancer	—	G-6	0.5 × 2	5	±	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50 200	/	excellent	
							-						
15 ^{b)}	78 M	CCC Prostatic cancer	—	G-6	0.5 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷	12.5 3.13	/	good	
							+						
16 ^{b)}	76 M	CCC Prostatic cancer	—	/	1.0 × 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> Candida	10 ⁴	12.5	/	good	
							#						
17 ^{b)}	71 M	CCC BPH	—	G-6	1.0 × 2	5	#	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	25 100	/	moderate	good
							#						

a) early phase II study¹²⁾ b) dose finding study¹³⁾ *before treatment/after treatment **UTI : criteria proposed by the UTI committee
 CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis Dr. : doctor's evaluation
 BPH : benign prostatic hypertrophy NF-GNR : glucose-nonfermenting gram negative rods

Table 4. Overall clinical efficacy of FK037 in complicated UTI

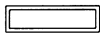
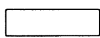

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	1	5	9 (75.0%)
Decreased					
Replaced			1	1 (8.3%)	
Unchanged			2	2 (16.7%)	
Effect on pyuria	3 (25.0%)	1 (8.3%)	8 (66.7%)	Patient total 12	
 Excellent	3 (25.0%)		Overall efficacy rate 9/12 (75.0%)		
 Moderate	6				
 Poor (including failure)	3				

Table 5. Overall clinical efficacy of FK037 classified by the type of infection

Group		No. of patient	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	4	1	3		4/4
	sub-total	5	2	3		5/5
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	7	1	3	3	4/7
	sub-total	7	1	3	3	4/7
Total		12	3	6	3	9/12 (75.0%)

し、単に投与薬剤の抗菌力という側面だけでは判断し得ないことが多い¹¹⁾。しかし、今回の検討では1, 2, 5群を含まなかったこともあってか、MIC 100 µg/ml以下の16株全株が除菌されていた。このことは本剤の臨床的break pointが100 µg/ml前後にあることを意味しており、本剤の優れた抗菌特性を示すものと考えられた。

副作用に関しては、総投与症例17例中1例に発疹を

認めたが、一過性で軽度であり、薬剤の投与の中止、治療を必要としなかった。臨床検査値異常変動は1例に好酸球増多を認めたが、軽度であり投与終了後5日目には正常化し、安全性は高いと考えられる。

以上より、複雑性尿路感染症において、本剤は安全性も高く、適切な症例を選択すれば、有用性の高い薬剤であると考えられた。

Table 6. Bacteriological response to FK037 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	
<i>Staphylococcus sp.</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4	1
<i>Enterococcus sp.</i>	1	1	
sub-total	10	9 (90.0%)	1
<i>Escherichia coli</i>	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1		1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	
sub-total	10	9 (90.0%)	1
Total	20	18 (90.0%)	2

*: regardless of bacterial count

Table 7. Strains* appearing after FK037 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas putida</i>	1
Yeast	1
Total	5
No. of patients in whom strains appeared	3/12 (25.0%)
Total no. of patients evaluated	

*: regardless of bacterial count

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to FK037 treatment in complicated UTI

Isolate	Inoculum size 10 ⁶ CFU/ml														Total
	MIC (μg/ml)														
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	
<i>Staphylococcus aureus</i>					1/1										1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				1/1											1/1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>											1/1				1/1
<i>Staphylococcus sp.</i>										1/1					1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>										1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	4/5
<i>Enterococcus sp.</i>							1/1								1/1
<i>Escherichia coli</i>	1/1														1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							1/1		1/1			1/1	1/1		4/4
<i>Pseudomonas cepacia</i>							1/1								1/1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>						1/1									1/1
<i>Xanthomonas maltophilia</i>														0/1	0/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>							1/1								1/1
Total	2/2			1/1	1/1	1/1	4/4		1/1	2/2	2/2	2/2	2/3	0/1	18/20 (90.0%)

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) 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
- 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) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 5) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. J Antibiot 46: 99~119, 1993
- 6) 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
- 7) 赤澤信幸, 他: 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-3): 570~582, 1983
- 8) 岸 幹雄, 他: 複雑性尿路感染症における Imipenem / Cilastatin sodium (MK-0787 / MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4): 852~865, 1985
- 9) 鎌田日出男, 他: 泌尿器科領域における Cefotaxime の臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 769~781, 1980
- 10) 津川昌也, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefodizime (THR-221) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-5): 677~690, 1988
- 11) 公文裕巳, 他: 複雑性尿路感染症における *Enterococcus faecalis* の臨床的検討。Chemotherapy 36: 317~325, 1988
- 12) Kawada Y, Kumamoto Y, Saito I, Kawamura N, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: An early phase II study of FK037 in urinary tract infections. Chemotherapy 42: 1036~1047, 1994
- 13) 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 complicated urinary tract infections

Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka, Toshihide Hayashi,
Koushi Sakuramoto, Kazuhiro Hata, Noriaki Ono,
Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori
Department of Urology, Okayama University, Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Yasuhiro Katayama and Yoshitaka Yamashita
Department of Urology, Tamano Municipal Hospital

Teruaki Akaeda
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

We studied the antibacterial activity and efficacy of FK037, a new injectable cephem antibiotic, in the urological field.

1) Antibacterial activity: The MICs of FK037 were measured against 211 clinically isolated strains of 14 species from urinary tract infections and compared with those of ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ) and imipenem (IPM). In general, the antibacterial activities of FK037 were superior to those of CAZ and CPZ, but inferior to those of IPM.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 75.0% (9/12) for chronic complicated UTI. Bacteriologically, 18 of 20 strains (90.0%) isolated were eradicated.

3) Side effect: A mild and transient rash was observed in 1 patient. In 1 patient, eosinophilia was noted, but was not problematic clinically.

Based on the above findings, FK037 might be useful in the treatment of urinary tract infection.