

## 新規半合成静注用 cephem, FK037 の外科臨床治験

森本 健・木下 博明・中谷 守一・久保 正二

大阪市立大学医学部第二外科\*

上 田 隆 美

服部中央病院外科

藤 本 幹 夫

市立藤井寺市民病院外科

新規半合成静注用 cephem, FK037 について外科領域の臨床試験を行った。

FK037 の体内動態試験では乳房切断術後の 5 例について、FK037 1.0 g を 60 分で静注し、血漿中濃度は点滴終了直後で 40.4~68.8  $\mu\text{g/ml}$  のピークレベルとなり、以後漸減し、7 時間では 3.2~16.1  $\mu\text{g/ml}$ 、さらに 24 時間後では <0.25~0.7  $\mu\text{g/ml}$  となった。これに対し、seroma 内創液中の FK037 濃度は 2 時間から 5 時間の間で 12.2~27.4  $\mu\text{g/ml}$  のピークレベルとなり、7 時間後で 6.0~14.2  $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後で <0.13~4.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。血漿中濃度は two-compartment model もしくは one-compartment model に、seroma 内創液中濃度は one-compartment model によく一致し、AUC は血漿、seroma 液でほぼ同等の値を示した。

外科的感染症 25 例では著効 17 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 84% の結果であった。重症度別では重症例での有効率は低くなる傾向であった ( $p=0.02$ )。分離菌別の細菌学的効果判定が行われた 28 株では消失 21 株、不変 7 株、消失率 75% の結果であった。分離状態別の細菌学的効果判定が行われた 13 例では消失 9 例、減少 2 例、不変 2 例の結果であった。MIC 別の消失状況の判定が行われた 23 株では 17 株、74% の消失状況で MIC の高い菌が残存する傾向は認めなかった。安全性を評価した 26 例のうち 11 例で異常変動が認められ、好酸球の増多がみられた 2 者では担当医により本剤との関係があるかも知れないとされた。

以上、FK037 は外科領域感染症に使用して高い有効率が期待できる薬剤である。

**Key words:** FK037, Cephems, 外科領域感染症, Mastectomy wound seroma

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で注射用として開発された新規半合成 cephem 剤である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広範なスペクトルを有している。我々は本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たので、その成績を報告するとともに乳癌根治術後の創内貯留液への本剤の移行を検討した。これら基礎的研究成果を含め、臨床使用成績から皮膚軟部組織感染などの外科領域感染症に対する有用性が期待される結果を得たのでその成績について報告する。

### I 乳癌術後 seroma 内創液移行に関する検討

#### 1. 対象と方法

1993 年 2 月から 1993 年 8 月の間に大阪市立大学医学部附属病院第二外科において乳房切断術を施行さ

れ、退院し、抗菌剤の予防投与が終了し、5 日以上経過した 5 例について薬物動態を検討した。FK037 1 g (力価) を 100 ml の生理的食塩水に溶解、60 分で点滴静注し、点滴開始前、点滴終了時、2, 3, 4, 5, 6, 7, 24 時間で血液を、また、点滴終了時、2, 3, 4, 5, 6, 7, 24 時間に seroma 内創液を採取、それぞれ速やかに血漿成分を分離凍結し、測定まで  $-30^{\circ}\text{C}$  で保存した。

検体中 FK037 の濃度測定は Bioassay を用いた。寒天平板拡散法で、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を滅菌生理食塩水にて  $5 \times 10^5$  CFU/ml に希釈調整し、クエン酸ナトリウム培地 (クエン酸ナトリウム 10 g, ポリペプトン 5 g, 肉エキス 3 g, 寒天末 10 g, 精製水 1,000 ml) 上での阻止円を計測した。

\* 〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

検出限界は血漿で $<0.25 \mu\text{g/ml}$ , seroma 内創液で $<0.13 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤投与に際しては皮内反応試験を実施した。

なお、本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って書面による承諾を得、遂行された。

## 2. 結果

今回体内動態の検討対象となった5例について背景因子を Table 1 に示した。各症例の臨床検査値はほぼ正常範囲にあった。

血漿中, seroma 内創液中の FK037 濃度および compartment model による薬物動態 parameter については Table 2 に示した。血漿中濃度は点滴終了直後で $40.4\sim 68.8 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、以後漸減し、7時間では $3.2\sim 16.1 \mu\text{g/ml}$ , さらに24時間後

では $<0.25\sim 0.7 \mu\text{g/ml}$ となった。これに対し, seroma 内創液中の FK037 濃度は2時間から5時間の間で $12.2\sim 27.4 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、7時間後でも $6.0\sim 14.2 \mu\text{g/ml}$ , 24時間後では $<0.13\sim 4.5 \mu\text{g/ml}$ のレベルを示した。血漿中濃度は two-compartment model もしくは one-compartment model に, seroma 内創液中濃度は one-compartment model によく一致した。AUC は血漿で $98\sim 281 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 創液で $113\sim 269 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 両者ほぼ同等の値を示した。

本剤投与に際しては自覚的副作用は認めなかった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象と方法

1993年1月から1994年1月までに大阪市立大学医学部第二外科および関連施設に入院中の外科的感染症を対象に皮内反応を含め26症例に FK037 が投与され

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case	Age (yr) Sex	BW (kg) POD (day)	RBC ( $\times 10^4$ / $\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^2$ / $\text{mm}^3$ )	Eos (%)	Platelet ( $\times 10^4$ / $\text{mm}^3$ )	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
a	48 F	62 22	432	13.4	38.9	27	2	25.8	15	13	78	10	0.8
b	46 F	50 21	341	9.5	28.5	25	8		15	11	143	9	0.4
c	44 F	50 15	465	10.5	33.5	45	9	26.7	27	17	114	14	0.5
d	45 F	59 15	442	12.5	35.8	59	2	24.6	17	32	149	11	0.5
e	83 F	54 31	359	11.1	32.3	90	0	18.6	23	12	157	11	0.6

POD, postoperative day when study was done; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; S-Cr, serum creatine

Table 2. Levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) of FK037 in plasma and mastectomy-wound seroma after intravenous administration of FK037 for 60 min and the pharmacokinetic parameters calculated

Case	Sampling time	Time (h)											$t_{1/2}\beta$ or $t_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
		0h	1h	1.5h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	24h			
a	Plasma	NT	40.6	35.4	26.4	17.6	11.3	9.3		5.1	ND* <sup>1</sup>	3.9	142	
	Seroma	ND* <sup>2</sup>	23.7		27.4	24.4	18.0	12.3	9.4	6.0	ND* <sup>2</sup>	0.5	149	
b	Plasma	ND* <sup>1</sup>	58.6		24.9	19.5	12.1	8.3	4.5	3.2	ND* <sup>1</sup>	1.6	137	
	Seroma	ND* <sup>2</sup>	4.5		14.0	13.6	15.5	12.8	9.1	8.2	0.3	3.4	113	
c	Plasma	ND* <sup>1</sup>	68.8		24.2	21.9	16.9	12.8	7.1	5.8	ND* <sup>1</sup>	2.3	172	
	Seroma	ND* <sup>2</sup>	4.8		12.3	13.2	20.7	16.4	13.8	10.0	0.9	4.1	152	
d	Plasma	ND* <sup>1</sup>	40.4		22.4	13.7	9.1	5.2	4.2	3.2	ND* <sup>1</sup>	1.6	98	
	Seroma	ND* <sup>2</sup>	6.5		11.8	10.6	11.0	12.2	7.6	9.4	0.5	3.7	119	
e	Plasma	ND* <sup>1</sup>	68.2		41.8	34.8	20.8	17.2		16.1	0.7	4.0	281	
	Seroma	ND* <sup>2</sup>	2.1		9.2	14.1	22.9	16.9		14.2	4.5	7.7	269	

ND\*<sup>1</sup>,  $<0.25 \mu\text{g/ml}$ ; ND\*<sup>2</sup>,  $<0.13 \mu\text{g/ml}$ ; NT, not tested

た。これら 26 例に安全性、投与前後の臨床検査値の変動を検討した。感染症の臨床効果が評価可能な 25 例のうち 13 例について宿主ごとの細菌学的効果を検討するとともに起炎菌ごとの細菌学的効果と MIC を検討した。

FK037 を 1 回 0.5~2.0 g, 1 日 1 回から 2 回, 5 日以上投与するのを原則として各種外科領域感染症の治療を行った。但し, 早期の治癒軽快, 明らかな病態の悪化を認めた場合では 4 日間の投与でも評価対象とした。

臨床効果の判定は大阪市立大学第二外科の注射用抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち, 著効: 投与開始 5 日以内に 2/3 以上の炎症症状が消失した場合, 有効: 6 日から 7 日に 2/3 以上の炎症症状が消失した場合, やや有効: 8 日から 10 日に何らかの炎症症状の消失がみられた場合, 無効: 全く炎症症状の消失がみられないか, 増悪した場合とした (Table 3)。

細菌学的効果は治療前後に病巣から分離された菌の消長をもって, 消失, 菌交代, 減少, 不変の 4 段階で評価した。なお, 排膿がなくなるなど治癒軽快により, 菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また, 複数菌の検出される場合は推定される起炎菌を選んで評価するものとし, 治療終了時にこれら起炎菌の分離コロニー数が減少した場合, あるいは一部菌の消失した場合, 減少と判定した。菌交代とは治療開始時の起炎菌がすべて消失し, 別種の菌が分離されたときにのみ消失判定を行うこととした。

分離菌の本剤に対する MIC は日本化学療法学会標準法により測定した<sup>1-3)</sup>。

臨床検査値については基本的には化学療法学会の抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準<sup>4)</sup>に準じて行い,

#### A. 異常→異常上昇

前値に対して後値が 200%以上の変動

#### B. 正常→異常上昇

後値が正常値上限の 120%以上の変動

C. 正常→正常 有意な変動

D. 低下 有意な低下

の様な場合については個々に定義した。

各項目個別判定としては,

#### 1. 赤血球系

Hb 3.0 g/dl 以上の変動または輸血の必要性

#### 2. 好酸球

増悪で変動後 10%を越える

#### 3. 血小板

10 万以下, 2 倍以上の増加

としたが, 主治医判定を考慮した。

なお, 2 種類の属性による階級により作製された Table 内の各度数について排反事象あるいは対立する事象を設定できるときは 2×2 分割表として, また表が順序概念により各度数を算定したものである場合には cut off point の前後で設定される 2×2 分割表として Fisher の直接確率計算法と  $\chi^2$  検定とを用い, 発現状況の有意性を検討した。

また, 本試験は薬物動態研究と同様, 患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ, 書面ないし, 口頭による承諾を得, 遂行された。

## 2. 結果

臨床効果を評価した 25 例の年齢は男 13 例では 19~83 歳, 平均 56.6±20.5 歳, 女 12 例では 24~86 歳, 平均 62.7±18.1 歳, 合計 25 例では 19~86 歳, 平均 59.5±19.6 歳であった。体重は男 13 例では 40~80 kg, 平均 56.8±9.0 kg, 女 12 例では 36~95 kg, 平均 50.6±14.5 kg, 合計 25 例では 36~95 kg, 平均 53.8±12.4 kg であった。総投与量は男 13 例では 8~64 g, 平均 16.7±14.0 g, 女 12 例では 3.5~28 g, 平均 13.8±7.7 g, 合計 25 例では 3.5~64 g, 平均 15.3±11.5 g であった。投与期間は男 13 例では 4~32 日, 平均 8.4 日, 女 12 例では 4~14 日, 平均 7.3 日, 合計 25 例では 4~32 日, 平均 7.8 日の結果であった。

### 1) 臨床効果

各症例ごとの要約は Table 4 に示した。

Table 3. Grading of clinical response to therapy with FK037

Day of judgement*	Signs improved/total signs (%)		
	≥67	14~66	0~13
0~5	Excellent	No judgement	No judgement
6~7	Good	Fair	No judgement
8~10	Fair	Fair	Poor
≥11	Poor	Poor	Poor

\*Day after treatment began. Total number of signs was 1~6.

Table 4. Details about patients treated with FK037

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease (related surgery) Complications	Bacterium(a) isolated at start ↓ Bacterium(a) isolated after start ↓	MIC (µg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Abnormal laboratory result
1	83	F	Cholangitis chronic hepatitis	Could not be tested ↓ Could not be tested		1 × 2	11	22	Unknown	Good	
2	63	F	Cholangitis D choledocholithiasis	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> ↓ Not tested	0.024 0.1	1 × 2	4	7	Unknown	Excellent	
3	57	F	Cholangitis D cholelithiasis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50 0.78 3.13 50 0.78 3.13	0.5 × 2	4	3.5	Persisted	Poor	
4	65	M	Cholangitis D stomach ca.	Not detected ↓ Not detected		1 × 2	7	14	Unknown	Excellent	ALP ↑
5	24	F	Cholangitis D cholelithiasis	<i>Candida albicans</i> ↓ <i>Candida</i> sp.		1 × 2	6	12	Unknown	Excellent	
6	41	F	Cholangitis D (hepaticojejunostomy)	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter agglomerans</i>	0.024 0.024 0.1 0.05 0.05 0.05 0.024	1 × 2	4	8	Decreased	Excellent	Hb ↓
7	71	F	Cholangitis D choledocholithiasis	Not detected ↓ Not detected		1 × 2	5	9	Unknown	Excellent	Eos ↑

Cholangitis D, cholangitis during biliary drainage of any type; ca., cancer

Table 4. Continued.

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease (related surgery) Complications	Bacterium(a) isolated at start ↓ Bacterium(a) isolated after start	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Abnormal laboratory result
8	64	M	Cholangitis D (pancreaticoduodenectomy) pancreas cancer	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> ↓ Not tested	>100 0.39	1×2	5	10	Unknown	Excellent	Eos ↑
9	63	F	Cholangitis D (choledocholithotomy)	<i>Enterococcus avium</i> ↓ <i>Enterococcus avium</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i>	25 25 >100	1×2	5	10	Persisted	Excellent	
10	77	M	Cholecystitis cholecystolithiasis	Could not be tested ↓ <i>Streptococcus</i> D-group	50	1×2	5	9	Unknown	Excellent	Hb ↓
11	42	F	Cholecystitis (cholecystectomy) cholecystolithiasis	Could not be tested ↓ Not tested		—	0	—	Unknown	Unknown	positive skin test for FK037 Hb ↓
12	44	M	Peritonitis perforating appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ Infection was healed	0.05 0.05	1×2	8	16	Eradicated	Excellent	
13	28	M	Peritonitis perforating appendicitis	Not detected ↓ Could not be tested		1×2	7	14	Unknown	Excellent	
14	86	F	Po intra-abd. infection (colonic resection) diabetes mellitus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Infection was healed <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Prevotella oris</i> <i>Lactococcus</i> sp.	3.13 3.13 >100	1×2	14	28	Eradicated	Fair	Hb ↑
15	68	M	Po intra-abd. infection (total gastrectomy)	Not tested ↓ <i>Enterococcus faecalis</i>	>100	1×2	32	64	Unknown	Fair	

Cholangitis D, cholangitis during biliary drainage of any type; intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively

Table 4. Continued.

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease (related surgery) Complications	Bacterium(a) isolated at start ↓ Bacterium(a) isolated after start	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Abnormal laboratory result
16	28	M	Lymphadenitis rt groin	Not tested ↓ Not tested		1 × 2	5	10	Unknown	Excellent	
17	78	M	Abdominal wall abscess stomach ca.	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium</i> sp. ↓ Infection was healed	25 0.39	1 × 2	7	14	Eradicated	Excellent	
18	83	F	Periproctal abscess	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia coli</i> $\gamma$ - <i>Streptococcus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ Infection was healed	0.1 0.1 12.5 25 6.25	1 × 2	14	28	Eradicated	Good	Hb ↓
19	51	M	Subdermal abscess rt buttock	Coagulase negative staphylococci <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ Not detected	1.56 0.2	1 × 2	5	10	Eradicated	Excellent	
20	19	M	Cicatritrial infection ileocecal region	Not detected ↓ Infection was healed <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>		1 × 2	7	14	Unknown	Good	
21	65	F	Po wound infection (cholecystectomy)	<i>Streptococcus</i> D-group ↓ Infection was healed		1 × 2	6	12	Eradicated	Excellent	
22	73	F	Po wound infection (hepatic resection) hepatoma	<i>Streptococcus</i> D-group <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	100 0.2	1 × 2	7	12	Decreased	Poor	PLT ↑ ALP ↑

po, event occurred postoperatively; ca., cancer

Table 4. Continued.

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease (related surgery) Complications	Bacterium(a) isolated at start ↓ Bacterium(a) isolated after start	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Abnormal laboratory result
23	55	M	Po wound infection (hepatic resection with cholecystectomy) hepatoma, cirrhosis diabetes mellitus	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ Infection was healed	6.25	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	Eos ↑
24	83	M	Po wound infection (implant of reservoir) chest wall on rib cage hypertension	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecium</i> ↓ Infection was healed	0.2	1×2	10	20	Eradicated	Good	
25	76	M	Po wound infection (choledocholithotomy)	Not detected ↓ Infection was healed		1×2	4	8	Unknown	Excellent	ALT ↑ AST ↑ ALP ↑
26	43	F	Po wound infection (amputation recti) perineum diabetes mellitus	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ Infection was healed <i>Candida albicans</i>	25 >100	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanin aminotransferase; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; Ht, hematocrit; po, event occurred postoperatively

臨床効果は Table 5 に示した。

疾患別の臨床効果は Table 5-1 に示した。

疾患別の臨床効果判定が行われた 25 例では著効 17 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例、著効と有効を合わせた有効率 84% の結果であった。一次性の胆管炎 1 例は有効、ドレナージ中の胆管炎 8 例では、著効 7 例、無効 1 例、胆嚢炎 1 例は著効、腹膜炎 2 例では著効 2 例、術後の腹腔内感染 2 例ではやや有効 2 例、リンパ節炎 1 例は著効、腹壁膿瘍 1 例は著効、肛門周囲膿瘍 1 例は有効、皮下膿瘍 1 例は著効、瘢痕創感染

1 例は有効、術後創感染 6 例では著効 4 例、有効 1 例、無効 1 例の結果であった。

起炎菌の分離状態別の臨床効果は Table 5-2 に示した。起炎菌の分離状態別の臨床効果判定が行われた 21 例では、著効 15 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例、有効率 86% の結果であった。非分離感染 6 例では著効 5 例、有効 1 例、単独菌感染 4 例では、著効 3 例、やや有効 1 例、2 株感染 8 例では、著効 6 例、有効 1 例、無効 1 例、3 株以上の感染 3 例では、著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例の結果であった。

Table 5-1. Clinical efficacy in different infections

Disease	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Cholangitis		1			1
Cholangitis D	7			1	8
Cholecystitis	1				1
Peritonitis	2				2
Po intra-abd. infection			2		2
Lymphadenitis	1				1
Abdominal wall abscess	1				1
Periproctal abscess		1			1
Subdermal abscess	1				1
Cicatritial infection		1			1
Po wound infection	4	1		1	6
Total	17 (68%)	4	2	2	25

Efficacy rate (84%)

cholangitis D, cholangitis during biliary drainage of any type;  
intra-abd., intra-abdominal;  
po, event occurred postoperatively

Table 5-2. Clinical efficacy in single or mixed infections

No. of strains isolated at start	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Not detected	5	1			6
One	3		1		4
Two	6	1		1	8
Three or more	1	1		1	3
Total	15 (71%)	3	1	2	21

Table 5-3. Clinical efficacy by severity of infection

Severity	Numbers of patients with clinical efficacy of				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Mild	4	1			5
Moderate	13 (72%)	3		2	18
Serious*			2		2
Total	17 (68%)	4	2	2	25

\*,  $p = 0.02$  (excellent and good vs fair and poor)

重症度別の臨床効果は Table 5-3 に示した。重症度別の臨床効果判定が行われた 25 例では著効 17 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 84% の結果であった。軽症 5 例では著効 4 例、有効 1 例、中等症 18 例では著効 13 例、有効 3 例、無効 2 例、有効率 89% で、重症 2 例ではやや有効 2 例の結果であった。重症例での有効率は低くなる傾向であった ( $p=0.02$ )。

## 2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果は Table 6-1 に示した。分離菌別の細菌学的効果判定が行われた 28 株では、消失 21 株、不変 7 株、消失率 75% の結果であった。

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果は Table 6-2 に示した。起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定が行われた 13 例では消失 9 例、減少 2 例、不変 2 例の結果であった。単独菌感染 4 例では、消失 3 例、不変 1

例、2 株感染 6 例では消失 5 例、減少 1 例、3 株以上の感染 3 例では消失 1 例、減少 1 例、不変 1 例の結果であった。

## 3) 分離菌種別の MIC

治療開始時の分離菌別の MIC は Table 7-1 に示した。分離菌別の MIC 判定が行われた 27 株では、0.024  $\mu\text{g/ml}$  3 株、0.05  $\mu\text{g/ml}$  3 株、0.1  $\mu\text{g/ml}$  4 株、0.2  $\mu\text{g/ml}$  2 株、0.39  $\mu\text{g/ml}$  2 株、0.78  $\mu\text{g/ml}$  1 株、1.56  $\mu\text{g/ml}$  1 株、3.13  $\mu\text{g/ml}$  1 株、6.25  $\mu\text{g/ml}$  2 株、12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株、25  $\mu\text{g/ml}$  4 株、50  $\mu\text{g/ml}$  1 株、>100  $\mu\text{g/ml}$  2 株、の結果であった。

分離菌と MIC 別の消失率は Table 7-2 に示した。MIC 別の消失状況の判定が行われた 23 株では 17 株 74% の消失率であった。0.024  $\mu\text{g/ml}$  2 株では 1 株、0.05  $\mu\text{g/ml}$  3 株では 2 株、0.1  $\mu\text{g/ml}$  3 株では 3 株、

Table 6-1. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium isolated at start	Numbers of strains with bacteriological response of		
	Eradicated	Persisted	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		2
Coagulase-negative staphylococci	1		1
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1		1
<i>Streptococcus</i> D-group	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1		1
<i>Enterococcus avium</i>		1	1
<i>Escherichia coli</i>	3		3
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	3
<i>Enterobacter cloacae</i>		1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1		1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	2		2
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1
<i>Clostridium</i> sp.	1		1
<i>Bacteroides</i> sp.	1		1
Total	21 (75%)	7	28

Table 6-2. Bacteriological response in single or mixed infections

No. of strains isolated at start	Numbers of patients with bacteriological response of			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
One	3		1	4
Two	5	1		6
Three or more	1	1	1	3
Total	9	2	2	13



0.2  $\mu\text{g/ml}$  2 株では 2 株, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  1 株は消失, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株は不変, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  1 株は消失, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株は不変, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  2 株では 2 株, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株では 1 株, 25  $\mu\text{g/ml}$  4 株では 3 株消失し, 50  $\mu\text{g/ml}$  1 株は不変, >100  $\mu\text{g/ml}$  1 株は消失した。

#### 4) 副作用および臨床検査値の異常変動

自他覚的副作用としては症例 11 で皮内反応陽性とされたが, dermatography 症状との鑑別は担当医により確認されていない。また担当医は他剤による治療で感染症状が軽快し, 脱水が改善されたためと考えているが, 同症例では 3 日後には血色素値が 3 g/dl 低下していた。

本剤が使用される前後の臨床検査値については

Table 8 に示した。26 例のうち 11 例で異常変動が認められた。症例 22 では血小板が上昇したが, 担当医は異常であるともとらえていない。症例 6, 10, 11, 18 では血色素が低下し, 症例 14 では上昇したが, 症例 6 では低下が異常と認識されたが, 本剤との関係は指摘されていない。症例 7, 8, 23 で好酸球の増多がみられるが, 前 2 者では本剤との関係があるかも知れないとされている。症例 4, 22, 25 では ALP 値が上昇した。症例 22 では本剤との関係なし, 症例 4, 25 では AST (GOT), ALT (GPT) の上昇もみられたが, 担当医は基礎疾患によるものと考え, 本剤との関係には触れていない。

### III. 考 察

我が国では現在国内外の数社より, たくさんの注射

Table 8. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with FK037

Case no.	RBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Eos. (%)	PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	ALP (KAU, IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 B	391	13.1	37.7	105	1.5	14.7	93	77	58.8		
A	354	11.7	34.3	85	2.3	14.0	80	65	52.2		
2 B	407	11.5	34.0	78		34.7	117	92		9	0.5
A	437	11.8	34.1	67	5.0	41.9	22	27	593*	11	0.7
3 B	288	8.6	26.5	97	1.0	52.6	8	12	1,176*	9	0.6
A	261	7.7	23.7	106	1.0	50.1	14	30	1,324*	4	0.5
4 B	397	11.4	34.3	106	5	30.8	45	32	772*	12	0.6
A	362	10.6	31.6	50	1	35.1	90	63	1,526*	11	0.6
5 B	466	9.7	32.0	76	19.0	32.7	89	254	410*	11	0.4
A	476	9.9	33.0	68	15.0	29.2	86	220	489*	7	0.4
6 B	398	12.3	35.8	130	2.0	39.0	91	282	372*	8	0.6
A	355	10.3	32.1	54		46.2	69	217		8	0.5
7 B	422	11.9	36.6	73	8.0	41.8	14	17	212*	11	0.6
A	458	12.9	39.2	75	19.0	40.8	38	40	299*	9	0.6
8 B	398	12.3	35.1	78	0.0	43.9	232	484	1,080*	12	1.0
A	384	11.3	33.0	79	8.0	44.1	227	347	1,377*	8	0.9
9 B	331	9.6	26.6	162	1.0	31.2	1,000	623	214*	16	0.7
A	306	8.8	24.3	117		30.6	46	87		22	1.6
10 B	469	15.4	44.1	108	0	14.1	152	151	356*	27	1.2
A	403	13.2	38.0	59	3	25.9	71	68	302*	15	1.0
11 B	531	16.7	49.0	108	0.5	30.0	15	18	6.3	19	0.6
A	421	13.3	38.8	70	2.4	22.5	10	11	4.9	9	0.8
12 B	464	13.5	40.6	181	1.0	46.7	12	12	7.5	10	0.6
A	467	13.1	40.4	78	3.4	54.8	35	13	7.6	10	0.8
13 B	493	15.5	45.4	150	0.3	23.5	9	6	8.0	10	0.9
A	458	14.4	41.9	146	0.5	34.3	9	8	6.2	8	0.9
14 B	320	9.8	29.0	133	1.7	48.1	50	57	15.6	13	0.7
A	414	12.3	36.6	143	0.3	52.2	24	37	18.1	16	0.7
15 B	402	11.7	35.7	104	0.9	37.2	37	82	15.1	15	1.1
A	385	10.8	33.5	80	1.0	72.4	21	45	21.3	12	0.8

Table 8. Continued.

Case no.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^7/\text{mm}^3$ )	Eos. (%)	PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	ALP (KAU, IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
16 B	538	16.7	49.5	134	2.3	27.6	18	33	8.3	11	0.9
A	570	17.3	51.5	76	2.9	33.4	27	30	10.0	12	1.0
17 B	240	7.2	21.0	36	0.6	14.4	15	8	6.7	51	1.0
A	220	6.9	20.0	30	0.4	13.3	25	20	7.5	28	0.8
18 B	462	11.8	37.9	330	0.1	43.0	22	12	3.8	19	0.7
A	386	9.8	31.1	68	3.4	39.2	13	11	3.0	10	0.6
19 B	446	14.1	42.1	69	0.9	18.1	61	92	7.2	19	0.7
A	468	14.4	44.0	48	1.7	22.0	40	78	6.8	10	0.8
20 B	495	13.4	40.9	103	0.5	43.5	16	13	5.3	8	0.7
A	470	12.8	39.0	50	5.7	32.8	14	17	5.9	7	0.9
21 B	407	12.1	36.0	80	0	33.9	21	22	231*	12	0.9
A	418	12.6	37.4	62	4.0	31.3	15	13	218*	10	0.7
22 B	360	11.3	32.6	139	1.0	23.7	88	171	274*	5	0.8
A	315	9.7	28.1	116	1.0	52.5	42	84	933*	10	0.9
23 B	354	11.3	32.5	65	1	20.8	134	105	322*	18	0.7
A	346	11.3	32.3	38	10	17.6	140	131	309*	14	0.6
24 B	342	10.7	31.1	109	5.8	21.4	40	19	14.2	22	1.1
A	300	9.4	27.6	97	7.4	23.4	49	24	14.5	15	1.0
25 B	399	12.7	36.8	87	3.0	21.0	37	40	184*	19	0.8
A	439	14.3	39.9	101	6.0	35.8	65	110	455*	18	0.8
26 B	328	9.9	29.6	93	3.0	36.3	13	15	129*	8	0.5
A	332	10.0	29.9	57	3.0	51.8	15	26	116*	5	0.6

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; PLT, platelet; S-Cr, serum creatinine

用セフェム剤が開発・市販されている。藤沢薬品工業株式会社でも既に cefazolin (CEZ), ceftizoxime (CZX) を開発販売している。Aminothiazole 基由来のグラム陰性菌の外膜透過性亢進による抗菌力の改善された cefotiam (CTM) は術後感染を対象とした場合、CEZ に対して高い有効率、とくに浅在性感染の場合には有意に高い有効率を認めることが示された<sup>9)</sup>が、CEZ は抗菌力・優れた体内動態・安全性から現在なお多用されている。CZX では、グラム陰性菌に対する抗菌力がさらに改善されたが、グラム陽性菌特にブドウ球菌に対する抗菌力は低下してしまった<sup>6)</sup>。年々起炎菌の耐性化のすすむ外科領域感染症にはより優れた抗菌力の薬剤が要望され、中でも耐性ブドウ球菌の蔓延を招来する懸念の少ないグラム陽性菌にも十分な抗菌力を有する抗菌剤が要望されている。

この様な中で開発される薬剤は十分な臨床成績を達成できねばならない。本剤の臨床試験では臨床効果は

CTM では 71%<sup>7)</sup>、CZX では 79%<sup>8)</sup> の有効率が得られたのに対して今回の成績は 84% と試験の目的に合致したものであった。

乳癌術後の創感染に対する有用性を示そうと考え、手術創に必発する seroma への本剤の移行を検討した。乳癌術後の創感染は創治療の遅延の一因で軽症例も含めると決して少なくはないようである<sup>9)</sup>。その予防は単に抗菌剤のみにより解決されるものではないかもしれない。今回の試験で乳房切断術後の seroma 内への本剤の移行は良好で 60 点滴した場合、点滴終了直後では血漿レベルが高値となるが、開始後 4 時間では逆転し、AUC では血漿レベルと全く差がないことが示された。これは seroma 内容は産生と吸収の間の平衡状態で、血漿中の本剤が通常の治療量で充分移行することを期待してよい。この様な成績は、同様の知見は近年開発された cephem 剤 cefozopran についても示されている<sup>10)</sup>。すなわち、本剤により乳癌術後の創

感染の治療を行う根拠が示された訳である。同様の検討は圓谷らによって aspoxicillin (ASPC) について行われ、術後 1 日目のドレーン排液では ASPC を one shot 静注した場合に 2～3 時間以降で血清レベルとの間で逆転が起きることを示している<sup>11)</sup>。また、平出らは cefoperazone (CPZ) について 5 時間以降で同様に血清レベルとの間で逆転が起きることを示している<sup>12)</sup>。

臨床効果有効率は単数菌感染か複数菌感染かの分離状況別の影響はないが、重症例では低い傾向で、起炎菌はグラム陽性・陰性両菌ともによく除菌された。MIC の低い株でよく消失したが、高い株でも消失を認め、ブレイクポイントを見い出せなかった。

自他覚的副作用は第 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 FK 037<sup>13)</sup> の外科領域 80 例には認められてはなかったが、11 例に検査値異常が見られ、ほぼ因果関係を否定してよいようではあるが、主治医判定で好酸球増多を示した 2 例に本剤との関係が疑われた。皮内反応については体内動態試験を含め、31 例について検討されたが、1 例で陽性と判定されたために治療投与は行われなかった。患者にとって cephem 剤が使用できるかどうかは大きな問題であるが、rechallenge 試験を行ってまで確認しないのが通常であろう。

以上、FK037 は外科領域感染症に使用して有用性が期待できる薬剤である。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会 (五島瑳智子委員長)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989)：微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)－日本化学療法学会標準法一。Chemotherapy

- 38(1)：102～105, 1990
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria—Second Edition, Approved Standard M11-A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
- 4) 清水喜八郎, 国井乙彦, 原 耕平, 熊澤浄一, 嶋田甚五郎, 品川長夫, 砂川慶介, 高橋 久：日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告。1991
- 5) 白羽弥右衛門, 他 16 名：術後感染に対する Cefotiam (SCE-963) と Cefazolin の比較試験。Chemotherapy 27(S-3)：472～491, 1979
- 6) 酒井克治：最新抗生剤要覧 (改訂第 6 版)。薬業時報社, 東京, 大阪, 1988
- 7) 澤田 晃, 他 11 名：外科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床試用成績。Chemotherapy 27(S-3)：459～466, 1979
- 8) 上田隆美, 藤本幹夫, 酒井克治, 川畑徳幸, 前田貞邦, 佐々木武也, 澤田 晃, 土居 進, 政田明德：外科領域における Ceftizoxime (CZX) の臨床試用成績。Chemotherapy 28(S-5)：559～565, 1980
- 9) 森本 健, 中谷守一, 木下博明, 酒井克治：特集 術後感染予防の化学療法—外科領域—乳癌術後感染の検討。化学療法の領域 6(12)：2536～2542, 1990
- 10) 森本 健, 他：新規半合成注射用 cephem, cefozopran の外科臨床治験。Chemotherapy 41(S-4)：349～372, 1993
- 11) 圓谷 博, 渡辺岩雄, 高橋正泰, 遠藤辰一郎：Aspoxicillin の乳腺・皮膚組織及び乳癌術後創内浸出液中への移行に関する検討。Jap J Antibiotics 38(6)：1509～1514, 1985
- 12) 平出星夫, 柿原 稔, 河野道弘, 初瀬一夫, 門田俊夫, 黒川胤臣, 望月英隆, 加辺純雄, 田巻国義, 玉熊正悦：Cefoperazone (CPZ) の乳房組織および術後創部浸出液中への移行について。診療と新薬 23(7)：135～140, 1986
- 13) 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

New semisynthetic cephem, FK037, in the treatment  
of patients with surgical infection

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani  
and Shoji Kubo

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

Takami Ueda

Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

As part of a two-part investigation, a pharmacokinetic study was performed with 5 patients after radical mastectomy as the subjects. One gram of FK037, a new semisynthetic parenteral cephem, was administered intravenously over a 60-min period and serial samples of blood and mastectomy wound seromas were taken. The peak levels of FK037 in the plasma were 40.4 - 68.8  $\mu\text{g/ml}$  1 h after the start of administration, and the levels decreased to 3.2 - 16.1  $\mu\text{g/ml}$  at 7 h, and <0.25 - 0.7  $\mu\text{g/ml}$  at 24 h. The peak levels of FK037 in seroma were 12.2 - 27.4  $\mu\text{g/ml}$  at 2 to 5 h, with a decrease to 6.0 - 14.2  $\mu\text{g/ml}$  at 7 h and to <0.13 - 4.5  $\mu\text{g/ml}$  at 24 h. The levels in plasma were simulated well by a two- or one-compartment model and levels in the seroma were simulated well by a one-compartment model. Areas under the curve were almost the same in the plasma and seroma.

In the second part of the study, 25 surgical infections in 24 patients were treated; additional patient could not be treated as planned because of positive results of a skin test for sensitivity to the drug. Clinical efficacy was excellent in 17 infections, good in 4 infections, fair in 2 infections, and poor in 2 infections with an efficacy of 84%. The efficacy rate was low in the 2 serious infections ( $p=0.02$ ) compared with infections that were not serious. The bacteriological response of 28 strains of 21 bacterial species isolated was evaluated. Twenty-one strains were eradicated and 7 strains persisted, with an eradication rate of 75%. The bacteriological response of the host was evaluated in 13 infections. Bacteria were eradicated in 9 infections, decreased in 2, and persisted in 2. The bacteriological response could be evaluated in 23 strains from among the strains isolated of the 27 strains for which the MIC was calculated, and 17 strains (74%) of them were eradicated, but no correlation of the response and the MIC was found. The safety of this drug could be evaluated in 26 infections. Abnormal changes in laboratory test results were found in 11. Two such changes involved eosinophilia and the attending physicians reported the drug as a possible cause.

FK037 seemed to be fairly effective for surgical infections including those with involvement of skin and soft tissue.