

## 整形外科領域の感染症に対する FK037 の治療成績

島 津 晃

大阪市立大学整形外科\*  
(現 豊昌会 林病院)

金 田 清 志

北海道大学整形外科

櫻 井 實

東北大学整形外科

林 浩 一 郎

筑波大学整形外科

三 浦 幸 雄

東京医科大学整形外科

赤 松 功 也

山梨医科大学整形外科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 FK037 の骨・関節感染症に対する臨床評価を目的として、全国 15 施設による共同研究を実施した。

骨髓炎，化膿性関節炎を対象に本剤 1 回 0.5～2.0 g を 1 日 2 回，6～31 日間点滴静注した。総投与例数 46 例のうち，43 例を臨床効果判定の対象とした。疾患別の臨床効果は骨髓炎 68.8%，化膿性関節炎 100%であった。

細菌学的効果は，グラム陽性菌では 13 株中 8 株が消失，消失率 61.5%，グラム陰性菌では 6 株中 5 株が消失し，全体では 19 株中 13 株が消失，消失率 68.4%であった。

臨床材料から分離した 12 株について MIC，MBC を測定し，ceftazidime (CAZ)，flomoxef (FMOX) と比較した。本剤の MIC<sub>90</sub> はグラム陽性菌では methicillin-susceptive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては FMOX に 1 管劣るものの，CAZ に比べ 3 管優れ，methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては MIC 12.5 μg/ml と最も優れた。*Streptococcus pyogenes* に対しては FMOX とほぼ同等であった。グラム陰性菌では *Neisseria* sp. に対しては CAZ，FMOX より優れ，*Proteus vulgaris*，*Pseudomonas aeruginosa* に対しては CAZ とほぼ同等であった。嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* に対しては FMOX より劣るが，CAZ とほぼ同等であった。

副作用として下痢が 2 例に認められた。また，臨床検査値異常変動として軽度好酸球増多 1 例，GOT・GPT の軽度上昇 3 例，GPT・LAP・γ-GTP の軽度上昇 1 例が認められた。

以上のことより，本剤は，整形外科領域感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。

**Key words** : FK037, セフェム, 骨・関節感染症, 抗菌力

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質で，7-アミノセファロsporin酸の 3 位側鎖にアミノピラゾールの 4 級塩を，7 位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシイミノ基を配した構造を有す

る。本剤は，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-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に既存の β-ラクタム薬より強い抗菌力を示す。また，各種 β-ラ

\* 〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

クタマーゼに対する安定性も良好である。

我々はこの度 FK037 の提供を受け、臨床試験の機会を得たので、その結果を報告する。

## I 方 法

### 1. 対象症例

本剤を使用した症例は、1992年11月から1994年3月までに Table 1 の 15 施設に入院もしくは外来通院し、原則として 15 歳以上 80 歳未満の骨髄炎、化膿性関節炎の症状、所見の明確な患者とした。

ただし、以下の患者は除外した。

(1) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有する患者および本剤に対してアレルギー反応を起こすと予想される患者

(2) 心、肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者

(3) FK037 皮内反応試験陽性の患者

(4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者

(5) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者、または経過不明の患者

(6) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者

(7) 妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性

(8) その他、試験担当医師が不適当と判断した患者  
なお、本試験に先立ち患者に本試験の目的および方法等について説明し、試験に参加することの同意を得た。

### 2. 投与量、投与方法、投与期間

本剤の 0.5 g(力価)バイアルあるいは 1.0 g(力価)バイアルを使用し、1日朝、夕の2回、原則として3

～14日間、60分かけて点滴静注することとした。

なお、本剤投与に際しては、皮内反応試験を実施した。

### 3. 併用療法

以下のごとく定めた。

(1) 他の抗菌薬は併用しない。

(2) 原則として本剤の薬効評価に影響を与える薬剤(ステロイド剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、G-CSF など)の併用は避ける。

(3) FK037 の持続洗浄療法は原則として行わない。

(4) フロセミドなどのループ利尿剤は、セフェム系抗生物質の腎毒性を増強するおそれがあるので併用しない。

### 4. 観察・検査

#### 1) 臨床症状

体温、各感染症特有の自覚的所見(排膿、発赤、腫脹、疼痛、熱感、拘縮肢位・可動域制限など)について可能な限り毎日観察することとした。

#### 2) 細菌学的検査

本試験参加施設において、投与開始日、終了日・中止日に感染病巣から採取した検体を株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し、好気性菌、嫌気性菌の分離・同定および最小発育阻止濃度(MIC)を一括して測定した。また、藤沢薬品研究所にて最小殺菌濃度(MBC)も測定した。

MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>および嫌気性菌の最小発育阻止濃度測定法<sup>3)</sup>に従い、MBCの測定は NCCLS<sup>4)</sup>に準じ、ともに $10^6$ CFU/mlの接種菌量で測定を行った。また、ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX)についても MIC, MBC を測定し比較した。

Table 1. Collaborating institutes

Department of Orthopedics, Hakodate Chuo Hospital
Department of Orthopedics, Kushiro Industrial Hospital
Department of Orthopedics, Obihiro Kousei Hospital
Department of Orthopedics, Tohoku University, School of Medicine
Department of Orthopedics, Tohoku Industrial Hospital
Department of Orthopedics, National Sendai Hospital
Department of Orthopedics, Miyagino Hospital
Department of Orthopedics, University of Tsukuba, Institute of Clinical Medicine
Department of Orthopedics, Tsukuba Gakuen Hospital
Department of Orthopedics, Tokyo Medical University
Department of Orthopedics, Yamanashi Medical University
Department of Orthopedics, Osaka City University, School of Medicine
Department of Orthopedics, Fuchu Hospital
Department of Orthopedics, Shinsenri Hospital
Department of Orthopedics, Hayashi Hospital

## 3) 臨床検査項目

原則として投与開始日、投与終了・中止日に下記の検査を実施することとした。

(1) 血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間など

(2) 肝機能：S-GOT, S-GPT, ALP, LAP,  $\gamma$ -GTP, ビルルビン（直接、総）など

(3) 腎機能：BUN, 血清クレアチニンなど

(4) 尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など

(5) その他：クームス反応, CRP, 赤沈値など

## 5. 判定基準

以下の効果については、各研究機関において複数の医師により協議し判定することとした。

## 1) 臨床効果

臨床症状と検査成績の推移により、以下のごとき判定基準を参考として判定した。

炎症所見については、重症（全周における腫脹、明らかな膿瘍、疼痛性不眠、機能障害を伴う高度の炎症）3点、中等症（臨床的に明らかな発熱、熱感、腫脹がある場合）2点、軽症（臨床的に軽い発赤、熱感症状）1点とした。ただし、排膿のある場合には、高容量（4折ガーゼの2枚以上の膿）3点、中容量（4折ガーゼ1枚に浸透する程度）2点、低容量（4折ガーゼ1枚に付着する程度）1点とした。検査所見については、炎症に関連する検査成績を参考とし、赤沈等の高度異常（赤沈として60以上）3点、中等度異常（同じく30～59）2点、軽度異常（男性：11～29, 女性：16～29）1点とした。

これらの炎症所見、検査成績の合計点数を投与前、投与後で計算し、その点数の差が5～6点の場合または投与後完全治癒と判定された場合には著効、判定点数が3～4点の場合を有効、1～2点の場合をやや有効、投与前、投与後で点数差が認められなかったもの、あるいは増悪したものを無効と判定した。なお、原則的に上記判定基準に従い判定することとしたが、患者

のQOLの見地から考えると臨床症状の改善が重要であること、また、赤沈は効果がみられてもすぐには変動しにくいことより、臨床症状の推移を重視し臨床効果を判定することとした。

## 2) 細菌学的効果

細菌学的効果判定は投与前後の原因菌の推移により担当医師が消失、菌交代、部分消失、減少、不変の5段階または不明と判定した。

## 6. 幹事会での検討

幹事は、表記の6名で構成し、担当医師より提出された症例記録票をもとに統一的な観点から症例の採否、診断名、重症度および担当医判定の妥当性を検討し、必要に応じて担当医師と協議の上決定することとした。

## 7 副作用、臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常については、出現した随伴症状ならびに検査値をもとに担当医師が判断した。副作用を認めた場合はその種類、程度、処置、転帰などを詳細に調査することとした。また、臨床検査値異常が認められた場合は可能な限り追跡調査を行った。また、これらの副作用、臨床検査値異常を認めた場合は本剤との因果関係を「あり」・「多分あり」・「可能性あり」・「多分なし」・「なし」の5段階で判定し、「あり」・「多分あり」・「可能性あり」を副作用、臨床検査値異常変動として取り扱うこととした。

## II. 成 績

## 1. 症例内訳 (Table 2)

総投与例数は46例で、3例を除く43例を効果判定の解析対象とした。その内訳は、骨髄炎32例、化膿性関節炎11例であった。除外・脱落症例の内訳は、抗菌薬の併用1例、重篤合併症1例、感染症状不明確1例であった。

安全性に関しては投与した46例の全例を評価対象とした。

また、本剤投与に先立って行われた皮内反応試験は全例陰性であった。

Table 2. Complication of patients

Diagnosis	Number of patients	Excluded patients	Evaluable patients
Osteomyelitis	35	3	32
Suppurative arthritis	11	0	11
Total	46	3*	43

\* Reason for exclusion: Concomitant medication with other antibiotics 1  
 Serious underlying disease 1  
 Unclear clinical symptoms of infection 1

なお、1例ペニシリン系抗生物質にアレルギー既往歴のある症例が組入れられているが、本剤投与前にセフェム系抗生物質を投与したが安全性に問題がなかったこと、ならびに本剤に対する皮内反応試験が陰性であったため担当医師は問題ないと判断し投与していることより採用とし、また、フロセミドを併用している症例2例についても、1例は本剤投与前にフロセミドとセフェム系抗生物質を併用投与したが問題がなかったため担当医師は問題ないと判断し投与していることより採用とし、もう1例は本剤投与により腎毒性が認められていないことより採用とした。また心、肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者については、全例重篤と考えられる症例ではなく有効性評価、安全性評価ともに問題なく評価できると考えられるため採用とした。さらに、皮内反応試験実施後、ユーイング肉腫であることが判明し、本剤の投与を行わなかった1例は、いずれの評価にも含めなかった。

## 2 患者背景

評価対象43例の性別および年齢分布はTable 3に示す通り、性別では3/4が男性であり、年齢では17歳から82歳までに幅広く分布していた。

また、投与期間は6～31日間であった。

## 3 臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 4に示した。急性骨髄炎8例では著効1例、有効6例、無効1例、慢性骨髄炎15例では有効10例、無効5例で有効率66.7%、慢性骨髄炎の急性増悪9例では有効5例、無効4例であった。化膿性関節炎では著効2例、有効9例で有効率は100%であった。用量別に臨床効果をみると、骨髄炎では1日投与量1gの症例は1例で著効、1日投与量2gの症例は25例で、有効16例、無効9例、有効率64.0%であった。1日投与量4gの症例は6例で、有効5例、無効1例であった(Table 5)。一方、関節炎では1日投与量1gの症例は1例で有効、1日投与量

Table 3. Number of patients classified by age and sex

Age (yr)	Male	Female	Total
17~19	3		3
20~29	6	1	7
30~39	3		3
40~49	4	1	5
50~59	8	2	10
60~69	4	3	7
70~79	4	3	7
80~82		1	1
Total	32	11	43

Table 4. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)	
		Excellent	Good	Poor		
Osteomyelitis	Acute osteomyelitis	8	1	6	1	7/8
	Chronic osteomyelitis	15		10	5	10/15(66.7)
	Recurrent acute stage inflammation of chronic osteomyelitis	9		5	4	5/9
	sub-total	32	1	21	10	22/32(68.8)
Arthritis	Acute suppurative arthritis	7	1	6		7/7
	Chronic suppurative arthritis	1		1		1/1
	Recurrent acute stage inflammation of chronic suppurative arthritis	3	1	2		3/3
	sub-total	11	2	9		11/11(100)
Total	43	3	30	10	33/43(76.7)	

\* Excellent+Good/No. of patients

2 g の症例は 9 例で、著効 2 例、有効 7 例であった。1 日投与量が 4 g の症例は 1 例で有効であった (Table 6)。生理食塩水による持続洗浄実施有無別による臨床効果を Table 7 に示した。持続洗浄が行われた症例は 5 例 (骨髄炎 4 例、化膿性関節炎 1 例) で全例有効であった。一方、持続洗浄が行われなかった症例は骨髄炎では 28 例で、著効 1 例、有効 17 例、無効 10 例で有効率 64.3% であった。一方、化膿性関節炎では 10 例全例有効以上であった。

分離菌別臨床効果を Table 8 に示した。Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) の検出された 4 例では著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例、MRSA の検出された 2 例では 2 例とも有効であった。また、MSSA もしくは MRSA の判定がなされなかった *S. aureus* の検出された 2 例では 2 例とも有効であった。

本剤使用前に他剤が投与されたが無効であった症例 21 例に対する本剤の有効性を調べた (Table 9)。セ

フェム系無効 12 例中、著効 2 例、有効 8 例、無効 2 例、ペニシリン系無効 3 例中、有効 1 例、カルバペネム系無効 2 例中、有効 2 例であった。全体では他剤無効例 21 例中、15 例に有効 (有効率 71.4%) であった。

#### 4 細菌学的効果

FK037 投与前・後に起炎菌の消長が判定された 19 株の細菌学的効果を Table 10 に示した。

##### 1) グラム陽性菌検出例

MSSA 5 株では、消失 2 株、不変 3 株、MRSA 2 株では、消失 1 株、減少 1 株、MSSA もしくは MRSA の判定がなされなかった *S. aureus* 2 株では、消失 1 株、減少 1 株であった。また、*Staphylococcus epidermidis* 2 株、*Streptococcus pyogenes* 1 株、*Enterococcus* sp. 1 株はともに消失であり、全体として 13 株中 8 株が消失、消失率 61.5% であった。

##### 2) グラム陰性菌検出例

*Pseudomonas aeruginosa* 3 株では消失 2 株、不変 1

Table 5. Clinical efficacy classified by dosage for osteomyelitis

Dosage (g/day)	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Poor	
0.5g×2	1	1			1/1
1.0g×2	25		16	9	16/25(64.0)
2.0g×2	6		5	1	5/6
Total	32	1	21	10	22/32(68.8)

\* Excellent+Good/No. of patients

Table 6. Clinical efficacy classified by dosage for arthritis

Dosage (g/day)	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Poor	
0.5g×2	1		1		1/1
1.0g×2	9	2	7		9/9
2.0g×2	1		1		1/1
Total	11	2	9	0	11/11(100)

\* Excellent+Good/No. of patients

Table 7. Clinical efficacy and closed irrigation therapy for osteomyelitis

Closed irrigation	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Poor	
With	4		4		4/4
Without	28	1	17	10	18/28(64.3)
Total	32	1	21	10	22/32(68.8)

\* Excellent+Good/No. of patients

Table 8. Clinical efficacy classified by causative organisms

Organisms		No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)	
			Excellent	Good	Poor		
Single infection	Gram (+)	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	4	1	1	2	2/4
		Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2		2		2/2
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2		2		2/2
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		1		1/1
		<i>Enterococcus</i> spp.	2		2		2/2
	sub-total	11	1	8	2	9/11 (81.8)	
	Gram (-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		2		2/2
	sub-total	2		2		2/2	
Poly-microbial infection	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>		1			1	0/1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1		1/1
	<i>Escherichia coli</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1		1/1
	<i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Proteus vulgaris</i> + <i>Neisseria</i> sp.		1			1	0/1
	sub-total		4		2	2	2/4
Total		17	1	12	4	13/17 (76.5)	

\* Excellent + Good/No. of patients

Table 9. Clinical efficacy in patients unresponsive to other drugs

Drugs before FK037 administration	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Poor	
Cephems	12	2	8	2	10/12 (83.3)
Penicillins	3		1	2	1/3
Carbapenem	2		2		2/2
Tetracycline	1			1	0/1
Fosfomycin	1			1	0/1
Cephems + Lincomycin	1		1		1/1
Glycopeptides (VCM)	1	1			1/1
Total	21	3	12	6	15/21 (71.4)

VCM: vancomycin

\* Excellent + Good/No. of patients

株, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria* sp. の各1株はともに消失であり, 全体として6株中5株が消失した。全体では, 19株中13株が消失し, 消失率68.4%であった。

#### 5. 抗菌力

起炎菌判明例17例より22株が分離・同定された。このうちMICが測定されたグラム陽性菌7株, グラム陰性菌4株, 嫌気性菌1株, 計12株のMIC, MBC

分布をTable 11, 12に示した。

#### 1) グラム陽性菌に対する抗菌力

MSSA (5株) に対して本剤のMIC<sub>90</sub>は1.56 µg/mlとFMOXに1管劣るものの, CAZに比べ3管優れた。MRSA (1株) に対してのMICは12.5 µg/mlとCAZ, FMOXより優れていた。*S. pyogenes* (1株) に対してはMIC ≤ 0.025 µg/mlとFMOX 0.05 µg/mlとほぼ同等であった。

Table 10. Bacteriological response classified by causative organisms

Organisms	No. of strains	Bacteriological response			Eradication rate* (%)	
		Eradicated	Decreased	Persisted		
Gram (+)	Methicillin-susceptive <i>Staphylococcus aureus</i>	5	2		3	2/5
	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1		1/2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1		1/2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2			2/2
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1			1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1			1/1
sub-total	13	8	2	3	8/13(61.5)	
Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>	1	1			1/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2		1	2/3
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	1			1/1
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1			1/1
sub-total	6	5		1	5/6	
Total	19	13	2	4	13/19(68.4)	

Table 11. MICs of FK037 and other antibiotics against clinical isolates

Organisms	Drugs	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Staphylococcus aureus</i> (6 strains)	FK037					1	1	3			1*			
	ceftazidime flomoxef					4	1		2	3				1*
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1 strain)	FK037	1												
	ceftazidime flomoxef		1	1										
<i>Proteus vulgaris</i> (1 strain)	FK037		1											
	ceftazidime flomoxef		1			1								
<i>Neisseria</i> sp. (1 strain)	FK037	1												
	ceftazidime flomoxef			1	1									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2 strains)	FK037							1	1	1				
	ceftazidime flomoxef													2
<i>Bacteroides fragilis</i> (1 strain)	FK037										1			
	ceftazidime flomoxef						1					1		

Agar dilution method \* : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MIC of methicillin : ≥12.5 μg/ml)

## 2) グラム陰性菌に対する抗菌力

*P. vulgaris* (1株) に対する MIC は 0.05 μg/ml と CAZ と同等で, FMOX より優れた。また, *Neisseria* sp. (1株) に対する MIC は ≤0.025 μg/ml と, CAZ, FMOX より 2~3 管優れた。*P. aeruginosa* (2株) に対しては 3.13 と 6.25 μg/ml であり, CAZ とほぼ同等, FMOX より 4 管以上優れていた。

## 3) 嫌気性菌に対する抗菌力

*Bacteroides fragilis* (1株) に対する MIC は FK037 12.5 μg/ml, CAZ 25 μg/ml, FMOX 0.78 μg/ml と, CAZ とほぼ同等であったが FMOX より劣った。

4) グラム陽性菌, グラム陰性菌に対する殺菌力  
本剤の MBC は, グラム陽性菌では MSSA (5株) 1.56 μg/ml, *S. pyogenes* (1株) ≤0.1 μg/ml と,

Table 12. MBCs of FK037 and other antibiotics against clinical isolates

Organisms	Drugs	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Staphylococcus aureus</i> (6 strains)	FK037				2	3				1*		
	ceftazidime flomoxef		1	1	3			1	4			1* 1*
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1 strain)	FK037	1										
	ceftazidime flomoxef		1	1								
<i>Proteus vulgaris</i> (1 strain)	FK037		1									
	ceftazidime flomoxef	1				1						
<i>Neisseria</i> sp. (1 strain)	FK037	1										
	ceftazidime flomoxef	1		1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2 strains)	FK037											2
	ceftazidime flomoxef						1			1		2

Agar dilution method \* : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MIC of methicillin : ≥12.5μg/ml)

Table 13. Side effects

Total no. of patients evaluated		46
No. of patients with side effects (incidence %)		2 (4.3)
Symptom	Diarrhea	2

Table 14. Cases with side effects

No.	Nature (Dosage)	Severity	Drug treatment	Relation to FK037
1	Diarrhea (1.0×2g/day)	Moderate	Withdrawn	Possible
2	Diarrhea (1.0×1g/day)	Severe	Withdrawn	Definite

FMOX とほぼ同等であった。グラム陰性菌では *P. vulgaris* (1株) 0.2 μg/ml, *Neisseria* sp. ≤0.1 μg/ml と, CAZ とほぼ同等で FMOX より優れていた。*P. aeruginosa* (2株) では 100 μg/ml と, FMOX と同様高い値を示し, CAZ (3.13, 25 μg/ml) より劣った。

#### 6 副作用, 臨床検査値異常

安全性の評価対象 46 例において副作用が認められたのは 2 例, 4.3%であった (Table 13, 14)。その内訳は 2 例とも下痢であり, 1 例は投与 5 日後に中等度の下痢が発現し, 投与を中止し, 止痢剤の投与により翌日には消失した。担当医師は 1 日 5~6 回の泥状便

であり, 本剤投与中止後消失したこと, さらに, *Clostridium difficile* が検出されたことより, 因果関係は可能性ありとした。もう 1 例は不規則投与例のため, 投与は開始日に 1 回, 3 日後に 1 回, 5 日後に 1 回となっており, さらに, 投与開始日より cefdinir を併用している。下痢は 3 日後の投与後に発現 (高度の下痢) し, 対症療法なしに翌日には消失した。さらに 5 日後に再投与したところ再び高度の下痢が発現し, 投与を中止, 対症療法なしに翌日には消失した。担当医師は本剤投与後に下痢が出現することより, 因果関係はありとした。



Table 15. Abnormal laboratory findings

Total no. of patients evaluated		41
No. of patients with abnormal laboratory findings (incidence %)		5 (12.2)
Item	Eosinophilia ↑	1
	GOT・GPT ↑	3
	GPT・LAP・ $\gamma$ -GTP ↑	1

Table 16. Cases with abnormal laboratory test results

No.	Content (Normal range)	Dosage	before→after→follow	Relation to FK037
1	Eosinophilia ↑ (1~5%)	1.0×2g/day	5 → 17	Possible
2	GOT ↑ (4~30IU) GPT ↑ (3~28IU)	1.0×2g/day	19 → 37 → 39 12 → 50 → 49	Definite
3	GOT ↑ (9~28IU) GPT ↑ (2~28IU)	1.0×2→ 1.0×1g/day	20 → 71 → 34 22 → 101 → 61	Definite
4	GOT ↑ (9~28IU) GPT ↑ (2~28IU)	1.0×2→ 1.0×1g/day	20 → 55 → 19 29 → 134 → 41	Possible
5	GPT ↑ ( ~29KU) LAP ↑ (100~170U) $\gamma$ -GTP ↑ (0~31U/l)	1.0×2g/day	10 → 43 → 50 130 → 189 → 179 30 → 52 → 44	} Possible

臨床検査値の異常は、評価が可能であった 41 例中 5 例 12.2% に認められた (Table 15, 16)。その内訳は、好酸球の軽度増多 1 例、GOT・GPT の軽度上昇 3 例、GPT・LAP・ $\gamma$ -GTP の軽度上昇 1 例であった。なお、追跡調査の成し得た症例は正常値もしくは投与前値まで回復している。

### III. 考 察

FK037 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菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に MRSA に既存の  $\beta$ -ラクタム薬より強い抗菌力を示す。主要菌株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> はグラム陽性菌の MSSA, MRSA, *S. epidermidis* に対しては 1.56, 25, 1.56  $\mu$ g/ml, グラム陰性菌の *P. aeruginosa* に対して 25  $\mu$ g/ml を示す<sup>1)</sup>。また、本剤の骨・関節組織移行<sup>2)</sup>は骨髄血平均 41.6  $\mu$ g/ml, 関節液平均 36.5  $\mu$ g/ml と主要菌株に対して MIC<sub>90</sub> を十分カバーしており、グラム陽性球菌の感染が 2/3 を占める整形外科領域感染症<sup>3)</sup>に有用な薬剤であることが考えられる。そこで、今回本剤により整形外科領域の感染症患者を治療したところ、その臨床効果は骨髄炎に 68.8%、化膿性関節炎に 100% の結果を得た。骨髄炎は硬化した骨中で生体循環と隔絶され微小膿瘍を形成するため治

療効果が上がりにくい感染である。そこで治療の場では骨髄を抗生物質溶液で洗浄する持続洗浄療法を用いた治療を行っているのが現状である。しかし、抗生物質の薬効評価を明確にするためには抗生物質溶液を用いた持続洗浄療法を行っていない症例で検討する必要があるため、抗生物質を用いた持続洗浄療法を行っていない症例もしくは単味溶媒による持続洗浄療法のみ実施している症例で成績を比較してみると、本剤 68.8%, cefuzonam (CZON) 74.3% (持続洗浄療法などを実施した症例が含まれる)<sup>7)</sup>, panipenem/betamipron (PAPM/BP) 72.1%<sup>8)</sup>, meropenem (MEPM) 75.8%<sup>9)</sup>, teicoplanin (TEIC) 68.4%<sup>10)</sup>, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 79.4% (持続洗浄療法の有無不明)<sup>11)</sup>と TEIC を除く他剤に比べわずかに劣るが、治療効果が上がりにくい感染であること、他剤無効例に対して 71.4% の有効率を示していることなどを考慮すれば満足の出来る結果と思われる。

細菌別に臨床効果を検討すると、広域抗生物質にふさわしくグラム陽性菌とグラム陰性桿菌の両方に良好な成績を得ているが、MRSA の検出された症例は 2 例しかないものの、いずれにも有効という結果であり、セフェム系抗生物質単剤による治療効果としては、非

常に有用な薬剤と考えられた。

臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、グラム陽性菌については、MSSA に対しては FMOX に 1 管劣るものの、CAZ に比べ 3 管優れ、MRSA に対しては比較薬剤の中で最も優れた。*S. pyogenes* に対しては、FMOX とほぼ同等であった。グラム陰性菌では *Neisseria* sp. に対して CAZ, FMOX より優れ、*P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対しては CAZ とほぼ同等であった。嫌気性菌では、*B. fragilis* に対しては FMOX より劣るが、CAZ とほぼ同等であり、また MBC は *P. aeruginosa* に対しては  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  と高い値を示したが、MRSA に対しては  $25 \mu\text{g/ml}$ , その他のグラム陽性菌、グラム陰性菌では  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下で殺菌作用を示した。これらの成績は、検討した菌株数は少ないものの全国で分離された新鮮臨床分離株の感受性<sup>1)</sup>とほぼ同等の成績であり、臨床成績はこの抗菌力、体内動態を反映した成績が得られ、本剤の整形外科領域感染症に対する有効性が確認された。

副作用、臨床検査値の異常変動はそれぞれ 4.3%, 12.2% の発生率で、既存の抗生物質に比べほぼ同等の発生率であり (CZON 5.8%, 10.8%<sup>7)</sup>: PAMP/BP 2%, 7.4%<sup>8)</sup>: MEPM 6%, 9.6%<sup>9)</sup>: TEIC 5.2%, 21.6%<sup>10)</sup>: IPM/CS 10.6%, 6.5%<sup>11)</sup>), また、いずれの症例、変動とも重篤なものは認められず、既存の抗生物質と同様安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の成績から、本剤は整形外科領域感染症に対して有効かつ安全に使用し得る有用性の高い抗菌薬の一つと考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 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) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents. NCCLS Document, M26-P, NCCLS, Villanova. Pa., 1992
- 5) 佐藤栄修, 金田清志, 上金伸一, 辻野 淳, 山根 繁, 橋本友幸, 倉上親治, 山元 功: 整形外科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42(S-3): 461~464, 1994
- 6) 林浩一郎, 吉田 徹, 天貝 均, 平林宏之, 長谷川鎮雄, 村井哲夫: 整形外科における起炎菌の動向。別冊 整形外科 15: 2~6, 1989
- 7) 河路 渡, 星野 孝, 櫻井 實, 林浩一郎: 整形外科領域の感染症に対する L-105 の臨床的検討と骨組織内移行の検索。臨床と研究 63: 2687~2696, 1986
- 8) 林浩一郎, 河路 渡, 星野 孝: 整形外科領域の感染症に対する Panipenem/betamipron の治療成績。臨床と研究 69: 555~561, 1992
- 9) 林浩一郎, 河路 渡, 星野 孝, 桜井 実: 整形外科領域の感染症に対する Meropenem の治療成績。臨床と研究 69: 3677~3682, 1992
- 10) 林浩一郎, 河路 渡, 星野 孝: 整形外科領域の感染症に対する Teicoplanin の治療成績。Chemotherapy 41 (S-2): 146~153, 1993
- 11) 星野 孝, 河路 渡, 林浩一郎, 上野博嗣: 整形外科領域の感染症に対する Imipenem/Cilastatin Sodium の治療成績。臨床と研究 63: 1677~1681, 1986

## Clinical efficacy of FK037 in the field of orthopedics

Akira Shimazu\*

Department of Orthopedics, Osaka City University, Medical School  
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan  
(\* : now, Housyoukai Hayashi Hospital)

Kiyoshi Kaneda

Department of Orthopedics, Hokkaido University, School of Medicine

Minoru Sakurai

Department of Orthopedics, Tohoku University, School of Medicine

Kouichiro Hayashi

Department of Orthopedics, University of Tsukuba, Institute of Clinical Medicine

Yukio Miura

Department of Orthopedics, Tokyo Medical Collage

Kouya Akamatsu

Department of Orthopedics, Yamanashi Medical Collage

We carried out a multicenter collaborative trial at 15 institutes to evaluate the clinical efficacy of FK037, a new developed cephem antibiotic, in the treatment of bone and joint infections. FK037 was administered for the treatment of osteomyelitis and arthritis at 1~2g in divided doses for 6~31 days. A total of 46 patients were enrolled in the trial and the number of evaluable cases was 43. The efficacy rate for pyogenic osteomyelitis and arthritis were 68.8% and 100%, respectively. In bacteriological effect against 19 strains, the eradication rate were 68.4% (13/19). The MICs of FK037 were examined against 12 strains isolated in this clinical study. The MICs of FK037 against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* were inferior to those of flomoxef (FMOX) and superior to those of ceftazidime (CAZ). However the MIC of FK037 against methicillin-resistant *S. aureus* was superior to other drugs. In Gram-negative bacteria, the MICs of FK037 were superior to those of CAZ, FMOX against *Neisseria* sp. and almost the same as those of CAZ against *Pseudomonas aeruginosa*. Two patients showed diarrhea as side effects. Five patients showed abnormal findings in clinical tests: eosinophilia evaluated in 1, GOT · GPT elevation in 3, GPT · LAP ·  $\gamma$ -GTP elevation in 1.

The results suggest that FK037 was highly useful for orthopedics infections.