

産婦人科領域における FK037 の基礎的、臨床的検討

三嶋 廣繁・伊藤 邦彦・和泉 孝治・玉舎 輝彦
 岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 FK037 について、産婦人科領域における基礎的検討および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 産婦人科領域感染症から分離された 14 菌種、264 株を用いて抗菌力を ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX) を比較薬剤として寒天平板希釈法により検討した。その結果、FK037 の MIC₉₀ 値は、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては 0.10 μg/ml, *Streptococcus agalactiae* に対しては 0.20 μg/ml, *Gardnerella vaginalis* に対しては 0.39 μg/ml, *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Mobiluncus* spp. に対しては 0.78 μg/ml, *Peptostreptococcus magnus* に対しては 1.56 μg/ml, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては 3.13 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Bacteroides fragilis*, *Prevotella disiens* に対しては 25 μg/ml, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia* に対しては 100 μg/ml, *Enterococcus faecalis* に対しては >100 μg/ml であった。FK037 は、*E. faecalis* を除く好気性菌および嫌気性グラム陽性球菌に対しては極めて良好な抗菌力を示したが、*B. thetaiotaomicron*, *P. bivia* などの嫌気性グラム陰性桿菌に対しての抗菌力は臨床的には十分とは言えなかった。

2) FK037 1 g, 60 分点滴静注時の肘静脈血清中、子宮動脈血清中、婦人性器内および骨盤死腔滲出液中濃度を測定した。婦人性器組織内濃度では、ピーク値 C_{max} が 1.01~1.02 時間で、27.41~44.80 μg/g に分布し、濃度下面積 AUC は 58.53~96.28 μg·h/g, 半減期 T_{1/2} が 1.2 時間であった。肘静脈血清中、骨盤死腔滲出液中では、濃度ピーク値 C_{max} は、T_{max} がそれぞれ、1.00, 3.16 時間で、66.29, 18.78 μg/ml, 濃度下面積 AUC がそれぞれ、163, 154 μg·h/ml, 半減期 T_{1/2} がそれぞれ、1.89, 2.39 時間であった。

3) 臨床効果については 10 例で検討した。子宮内膜炎の 2 例、子宮溜膿腫の 1 例は著効、子宮旁結合織炎の 2 例、骨盤腹膜炎の 1 例、卵管炎の 3 例はいずれも有効であったが、卵管溜膿腫の 1 例は無効であり、有効率は 90.0% であった。副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動は 1 例に軽度の GOT・GPT 上昇が認められたが終了後すみやかに正常に復した。

Key words : FK037, 抗菌力, 組織移行, 臨床成績

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-アミノセファロスポラン酸の 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ミノ基を配した構造を有している。

また、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、特にメチシリン高度耐性 *Staphylococcus aureus* に既存の β-ラクタム剤より強い抗菌力を示す^{1)~9)}。さらに、各種の β-ラクタマーゼに対しても良好な安定性を示す⁷⁾。

また、血漿中濃度には用量相関性がみられ、1.0 g, 1 時

間点滴静注後に最高血漿中濃度は 60 μg/ml に達し、血中半減期は 2.3 時間で推移した。また、尿中には約 95% が未変化体として排泄された⁹⁾。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討および臨床的検討を行い、以下の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力に関する検討

1. 材料

1992 年 1 月から 1993 年 6 月までの間に、岐阜大学医学部産科婦人科において、産婦人科領域感染症から分離された 14 菌種、264 株を用いた。

2. 方法

抗菌力の測定は、日本化学療法学会標準法⁹⁾に基づいて、寒天平板希釈法(接種用菌液濃度は 10^6 CFU/ml)により行った。

最小発育阻止濃度(MIC)を、ceftazidime(CAZ), cefotaxime(CTX), flomoxef(FMOX)を比較薬剤として測定した。

3. 結果

Table 1 に、試験菌の FK037, CAZ, CTX, FMOX に対する MIC 分布および MIC₅₀, MIC₉₀を示した。

Staphylococcus epidermidis に対する FK037 の MIC₉₀値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤より良好な値を示した。Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) に対する MIC₉₀値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CTX より良好な値を示し、FMOX と同等であった。Methicil-

lin-resistant *S. aureus* (MRSA, methicillin の MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) に対する MIC₉₀値は $25 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤の中では最も強い抗菌力を示した。また、MIC 値が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示す高度耐性菌は認められなかった。*Streptococcus agalactiae* に対する MIC₉₀値は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤の中では最も強い抗菌力を示した。FK037 は、*Enterococcus faecalis* に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。*Escherichia coli* に対する MIC₉₀値は $0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤の中では最も強い抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae* に対する MIC₉₀値は $0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ より強い抗菌力を示したが、CTX, FMOX より 1 段階弱かった。*Gardnerella vaginalis* に対する MIC₉₀値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CTX より強い

Table 1-1. Antimicrobial activity of FK037 and other antibiotics

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20)	FK037	0.025 ~ 6.25	0.39	0.78
	ceftazidime	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
	cefotaxime	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	flomoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (10)	FK037	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	6.25 ~ 50	12.5	25
	cefotaxime	1.56 ~ 100	6.25	100
	flomoxef	0.20 ~ 6.25	0.78	3.13
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (10)	FK037	6.25 ~ 50	6.25	25
	ceftazidime	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefotaxime	12.5 ~ >100	>100	>100
	flomoxef	0.78 ~ >100	25	100
<i>Streptococcus agalactiae</i> (22)	FK037	≤ 0.006 ~ 0.39	0.025	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78
	cefotaxime	0.013 ~ 1.56	0.05	1.56
	flomoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	FK037	25 ~ >100	100	>100
	ceftazidime	50 ~ >100	100	>100
	cefotaxime	50 ~ >100	>100	>100
	flomoxef	50 ~ >100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (22)	FK037	≤ 0.006 ~ 0.10	0.025	0.10
	ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.10	0.39
	cefotaxime	0.013 ~ 0.39	0.05	0.20
	flomoxef	0.025 ~ 0.78	0.10	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	FK037	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	ceftazidime	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	cefotaxime	0.025 ~ 0.20	0.025	0.05
	flomoxef	0.025 ~ 0.20	0.025	0.05
<i>Gardnerella vaginalis</i> (20)	FK037	0.10 ~ 12.5	0.39	0.39
	ceftazidime	0.78 ~ 50	1.56	3.13
	cefotaxime	0.20 ~ 25	0.39	0.78
	flomoxef	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10

Table 1-2. Antimicrobial activity of FK037 and other antibiotics

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	90%	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (20)	FK037	0.20~	1.56	0.39	0.78
	ceftazidime	0.39~	1.56	0.78	0.78
	cefotaxime	0.20~	3.13	0.20	1.56
	flomoxef	0.20~	1.56	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (20)	FK037	0.39~	1.56	0.78	1.56
	ceftazidime	1.56~	6.25	3.13	6.25
	cefotaxime	0.78~	3.13	0.78	1.56
	flomoxef	0.20~	1.56	0.39	1.56
<i>Mobiluncus</i> spp. (20)	FK037	0.10~	1.56	0.78	0.78
	ceftazidime	0.39~	25	12.5	25
	cefotaxime	0.20~	3.13	0.78	3.13
	flomoxef	0.05~	0.78	0.39	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	FK037	3.13~	100	6.25	25
	ceftazidime	3.13~	100	6.25	100
	cefotaxime	3.13~	100	6.25	25
	flomoxef	0.78~	6.25	1.56	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (10)	FK037	100	>100	100	100
	ceftazidime	50	>100	>100	>100
	cefotaxime	25	~ 100	50	100
	flomoxef	6.25~	100	25	50
<i>Prevotella bivia</i> (20)	FK037	6.25~	>100	12.5	100
	ceftazidime	6.25~	100	25	50
	cefotaxime	12.5	~ 100	25	50
	flomoxef	3.13~	50	12.5	50
<i>Prevotella disiens</i> (10)	FK037	3.13~	25	12.5	25
	ceftazidime	12.5	>100	25	100
	cefotaxime	12.5	~ 100	25	100
	flomoxef	3.13~	12.5	6.25	12.5

抗菌力を示したが、FMOX より 2 段階弱かった。嫌気性菌の *Peptostreptococcus anaerobius* に対する MIC₉₀ 値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤と比べ同等以上の強い抗菌力を示した。*Peptostreptococcus magnus* に対する MIC₉₀ 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CTX より強い抗菌力を示し、FMOX とはほぼ同等であった。*Mobiluncus* spp. に対する MIC₉₀ 値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CTX より強い抗菌力を示し、FMOX とはほぼ同等であった。*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* に対する FK037 の MIC₉₀ 値はいずれも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、この抗菌活性は CAZ より優れ、CTX とほぼ同等であったが、FMOX よりは劣っていた。

II. 組織および滲出液中濃度に関する検討

1. 対象

1993 年 1 月から 1993 年 8 月までに岐阜大学医学部産科婦人科で、子宮全摘術を施行した 17 例(子宮頸癌 4 例, 子宮体癌 4 例, 子宮内膜過形成 1 例, 子宮筋

腫 2 例, 子宮腺筋症 1 例, 子宮頸癌・子宮体癌合併例 1 例, 子宮溜膿腫 1 例, 卵巣癌 1 例, 卵巣腫瘍 2 例)で、いずれも患者の同意が得られ、皮内反応が陰性であることが確認された症例を対象とした。このうち、13 例では、婦人性器組織移行を検討し、4 例では、骨盤死腔滲出液移行を検討した。

2. 方法

婦人性器組織移行の検討では、術前または手術開始後に本剤 1 g を 60 分で点滴静注し、本剤投与開始時を 0 時間として術時、各症例ごとに子宮動脈結紮時に肘静脈および子宮動脈血を採取した。採取後直ちに遠心分離し、その血清を凍結保存した。摘出した子宮および付属器からは子宮腔部, 子宮頸部, 子宮底部筋層, 子宮内膜, 卵巣, 卵管の各組織を約 1 g ずつ採取し凍結保存した。

骨盤死腔滲出液移行の検討では、広汎性子宮全摘術施行中に、腔断端を縫合閉鎖し、骨盤死腔を閉鎖腔とし、骨盤腹膜縫合直前に経腹的にソラシックカテーテ

ル (アーガイル) 16 F を腹膜外から骨盤死腔に挿入しておき、術直後から、FK037 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解して自動点滴注入ポンプを用いて正確に 60 分で点滴静注し、点滴開始後 0.5, 1.0 (点滴終了時), 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 時間の各時間ごとにカテーテルから骨盤死腔滲出液約 2 ml を吸引採取し、遠心分離後その上清を -80°C で凍結保存した。また、骨盤死腔滲出液採取と同時に肘静脈血も採取し、遠心分離後血清を -80°C にて凍結保存した。

3. 濃度測定法

血清中、各組織中の薬物濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Morganella morganii* IFO 3848 株を検定菌とする bioassay 法 (disc 法) により行った。

4. 解析法

組織または骨盤死腔滲出液中濃度を微小コンパートメントとする 1 または 2-コンパートメントモデルを用い、各パラメーターを最小二乗法で求め、これらの値を用いて濃度曲線を描いた。

5. 結果

婦人性器組織移行の検討症例 13 例の各測定時間における肘静脈血清中、子宮動脈血清中および婦人性器の各組織中における薬物濃度を Table 2 に示した。点滴開始 60 分後の症例では肘静脈血清中および子宮動脈血清中濃度はそれぞれ $84.9 \mu\text{g/ml}$, $83.4 \mu\text{g/ml}$ であり、婦人性器の各組織中濃度は $29.7\sim 48.9 \mu\text{g/g}$ であった。点滴開始 112 分後の症例では、それぞれ 34.8

$\mu\text{g/ml}$, $32.8 \mu\text{g/ml}$ および $10.9\sim 22.5 \mu\text{g/g}$ の成績であった。点滴開始 184 分後の症例でも、それぞれ $18.7 \mu\text{g/ml}$, $18.4 \mu\text{g/ml}$ および $5.4\sim 9.2 \mu\text{g/g}$ の成績であった。

次に 1-コンパートメントモデルで解析した各パラメーターの値を Table 3 に示し、シミュレーションカーブを Fig. 1 に描いた。肘静脈血清中、子宮動脈血清中では、濃度ピーク値 C_{max} がそれぞれ 72.49 , $68.84 \mu\text{g/ml}$ で、濃度下面積 AUC がそれぞれ 156.8 , $156.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、半減期 $T_{1/2}$ がそれぞれ 1.1 , 1.2 時間であった。婦人性器組織内濃度では、 C_{max} が $1.01\sim 1.02$ 時間で、 $27.41\sim 44.80 \mu\text{g/g}$ に分布し、AUC は $58.53\sim 96.28 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 、 $T_{1/2}$ が 1.2 時間であった。

骨盤死腔滲出液移行の検討症例 4 例の各測定時間における肘静脈血清中濃度と骨盤死腔滲出液中濃度および各測定点での平均値をそれぞれ Table 4 に示した。FK037 の肘静脈血清中濃度は点滴終了時 (点滴開始 1.0 時間) で $60.2\pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ 、点滴開始 3.0 時間で $20.6\pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ 、点滴開始 6.0 時間で $6.8\pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ と推移していた。また、骨盤死腔滲出液中濃度は点滴終了時 (点滴開始 1.0 時間) で $8.4\pm 4.0 \mu\text{g/ml}$ 、点滴開始 3.0 時間で $21.4\pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ 、点滴開始 6.0 時間で $12.6\pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と推移していた。次に 2-コンパートメントモデルで解析した各パラメーターの値を Table 5 に示した。また、各測定点での肘静脈血清中濃度と骨盤死腔滲出液中濃度の平均値のプロット、さらに、2-コンパートメントモデルによる解析から得ら

Table 2. Concentrations of FK037 in genital organ tissue after a drip intravenous administration of 1 g (60 min)

Case no.	Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
		Antecubital vein	Uterine artery	Portio vaginalis	Cervix uteri	Myometrium	Endometrium	Ovary	Oviduct
1	50	73.5	65.9	41.7	39.9	48.6	26.7	26.4	53.1
2	60	84.9	83.4	35.1	34.5	48.9	29.7	33.3	34.8
3	62	71.2	76.1	58.7	71.1	81.9	55.5	45.9	52.5
4	90	49.5	51.5	37.1	29.9	24.2	16.9	19.4	29.4
5	95	48.3	49.4	25.2	28.6	39.2	37.2	10.8	48.9
6	100	49.6	43.5	28.2	23.1	23.8	21.0	14.6	26.4
7	112	34.8	32.8	19.6	16.0	16.1	10.9	22.5	21.5
8	184	18.7	18.4	7.7	5.4	6.9	5.7	6.9	9.2
9	233	20.6	20.3	10.8	12.9	9.0	6.8	9.1	8.3
10	260	11.7	10.6	6.5	6.1	6.8	5.0	8.5	7.3
11	260	9.2	11.2	10.2	9.9	9.7	7.4	10.2	12.1
12	269	22.7	24.4	11.2	13.6	11.9	8.8	14.1	13.2
13	276	5.8	6.7	5.6	6.8	3.2	3.4	N.D.	5.5

N.D.: Not done

Table 3. Pharmacokinetic parameters of FK037 in patients after a drip intravenous administration of 1 g (60 min)

(Serum)						
	Kel (1/h)	T _{1/2} (h)	Vc (liter)	CL (ml/min)	C _{max} (μg/ml)	AUC (μg·h/ml)
Antecubital vein	0.621	1.1	10.27	106.3	72.49	156.8
Uterine artery	0.578	1.2	11.03	106.3	68.84	156.8

(Tissue)						
	Ka/Vt (1/h)	Ke (h)	T _{1/2} * (h)	C _{max} (μg/g)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/g)
Portio vaginalis	2.27	38.03	1.2	42.09	1.02	96.28
Cervix uteri	2.72	75.00	1.2	35.65	1.01	58.53
Myometrium	2.90	74.64	1.2	37.84	1.01	62.59
Endometrium	3.97	79.10	1.2	29.31	1.01	80.78
Ovary	4.03	85.44	1.2	27.41	1.01	76.07
Oviduct	2.57	45.91	1.2	44.80	1.02	90.26

* T_{1/2} in serum

れたシミュレーションカーブを Fig. 2 に描いた。肘静脈血清中、骨盤死腔滲出液中では、C_{max}は、T_{max}がそれぞれ 1.00, 3.16 時間で、66.29, 18.78 μg/ml, AUC がそれぞれ、163, 154 μg·h/ml, T_{1/2}がそれぞれ、1.89, 2.39 時間であった。

III. 臨床的検討

1. 対象

1992 年 12 月から 1994 年 3 月までに、岐阜大学医学部附属病院産科婦人科に入院した患者のうち、試験の同意が得られ皮内反応が陰性であった 10 例を対象とした。疾患の内訳は子宮内膜炎 2 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮旁結合織炎 2 例、骨盤腹膜炎 1 例、卵管炎 3 例、卵管溜膿腫 1 例であり、年齢は 16~74 歳で平均 48.6 歳、体重は 33~78 kg で平均 52.4 kg であった。

2. FK037 投与方法

FK037 投与方法は 1 回 1 g を 1 日朝夕の 2 回、3~9 日間点滴静注した。

3 臨床効果の判定

臨床症状、検査所見の推移から各主治医が以下に示す基準によって著効、有効、無効、判定不能の 4 段階で判定を行った。

著効：投与 3 日以内に主要自・他覚所見が極めて改善し、治癒に至ったもの

有効：投与 3 日以内に主要自・他覚所見が改善傾向を示し、その後治癒に至ったもの

無効：投与 3 日経過しても主要自・他覚所見が改善されないもの

判定不能：臨床効果の判定ができないもの

とした。なお、手術や切開、穿刺等の外科的処置を併

用した場合、また細菌検査材料が不適切な場合は、著効と判定すべき条件を備えた症例であっても有効とした。

4. 細菌学的効果の判定

本剤投与前後に感染部位から膿汁等を採取し、細菌の分離・同定・菌数測定を行い、起炎菌と推定された分離菌の消長により、消失、減少または一部消失、不変、菌交代、判定不能の 5 段階で判定した。

5. 安全性の検討

本剤投与前後に血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を行い臨床検査値異常変動の有無を確認するとともに、自・他覚的な副作用所見の有無を確認した。

6. 成績

1) 臨床効果

産婦人科領域感染症 10 例についての症例概要を Table 6 に、疾患別臨床効果を Table 7 に示した。臨床効果は子宮内膜炎の 2 例、子宮溜膿腫の 1 例は著効、子宮旁結合織炎の 2 例、骨盤腹膜炎の 1 例、卵管炎の 3 例はいずれも有効であったが、卵管溜膿腫の 1 例は無効であった。評価対象全例 10 例における有効率は 90.0%であった。

2) 起炎菌別臨床効果・細菌学的効果

起炎菌を確認し得た症例は 9 例であった。単独菌感染は 6 例で、MRSA が 2 例に、*S. agalactiae* が 1 例に、*E. coli* が 2 例に、*C. freundii* が 1 例に検出された。複数菌感染は 3 例で、1 例から *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. fragilis*, 1 例から *S. epidermidis*, *E. faecalis*, また 1 例から *E. coli*, glucose non-fermentating gram-nega-

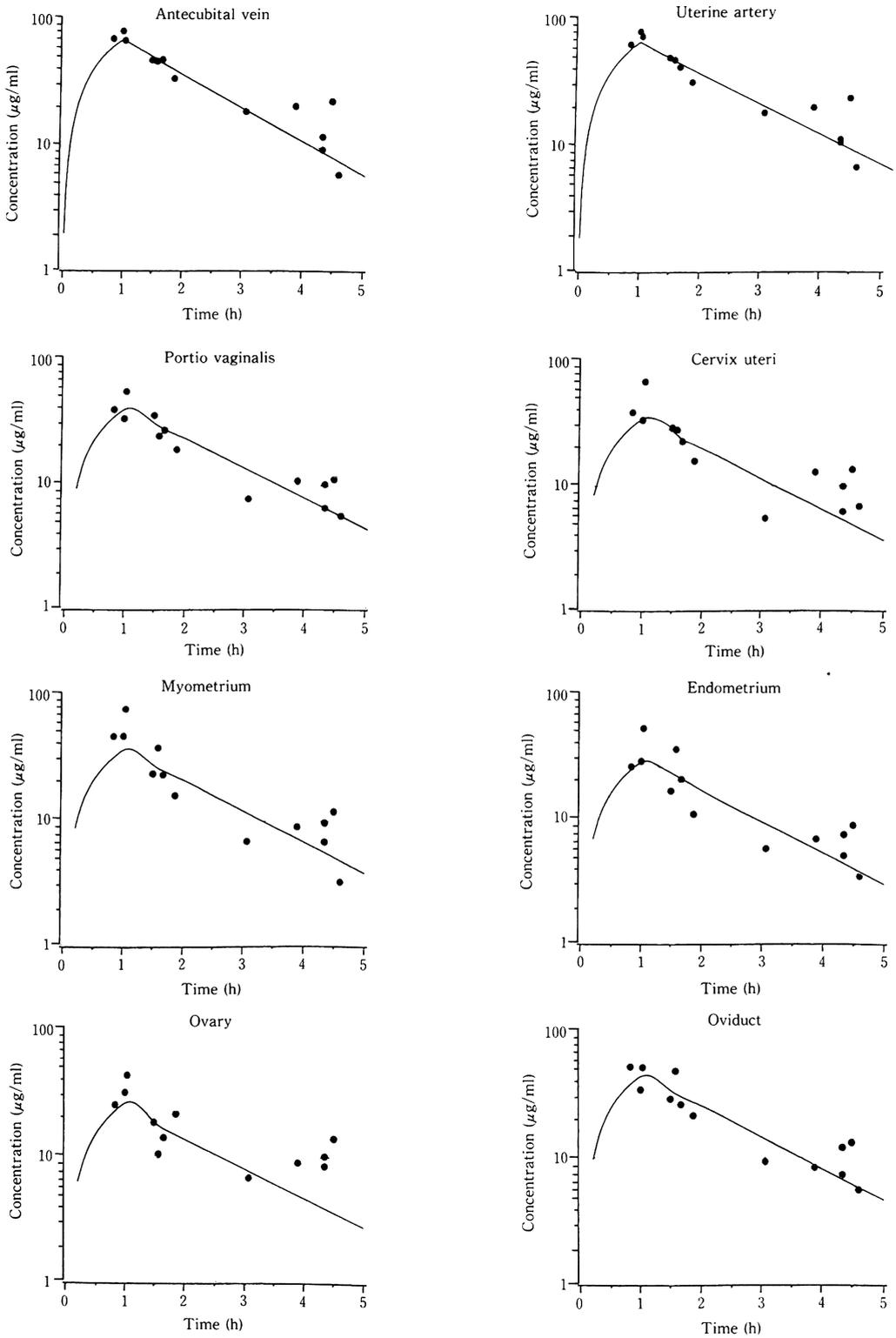


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of FK037 after a drip intravenous administration of 1 g (60 min)

Table 4. Concentrations of FK037 in serum and exudate of retroperitoneal space after a drip intravenous administration of 1.0 g (60 min)

Case no.	Concentration of FK037 ($\mu\text{g/ml}$) in serum							
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	64.6	80.4	46.7	26.3	23.1	19.4	10.3	6.2
2	35.2	54.7	40.1	29.8	22.4	14.3	5.8	N.D.
3	41.5	60.1	33.4	28.3	16.9	10.5	4.2	2.3
4	55.7	45.7	N.D.	30.3	19.9	13.8	7.0	N.D.
Mean \pm SD	49.3 \pm 13.4	60.2 \pm 14.7	40.1 \pm 6.7	28.7 \pm 1.8	20.6 \pm 2.8	14.5 \pm 3.7	6.8 \pm 2.6	4.3 \pm 2.8

N.D.: Not done

Case no.	Concentration of FK037 ($\mu\text{g/ml}$) in exudate of retroperitoneal space							
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	1.4	4.7	6.8	9.7	12.7	15.3	14.7	14.7
2	3.5	8.4	24.5	26.1	28.8	22.3	9.4	N.D.
3	2.2	6.5	16.1	17.5	23.5	18.8	12.9	7.9
4	4.4	13.9	N.D.	20.7	20.7	16.4	13.5	N.D.
Mean \pm SD	2.9 \pm 1.3	8.4 \pm 4.0	15.8 \pm 8.9	18.5 \pm 6.9	21.4 \pm 6.7	18.2 \pm 3.1	12.6 \pm 2.3	11.3 \pm 4.8

N.D.: Not done

Table 5. Pharmacokinetic parameters of FK037 in serum and exudate of retroperitoneal space

Serum	$0 \leq t < 1$	$C = A \cdot (1 - e^{-\alpha t}) + B \cdot (1 - e^{-\beta t})$				
	$1 \leq t$	$C = A e^{-\alpha(t-1)} + B e^{-\beta(t-1)}$				
Exudate	$0 \leq t < 1$	$C = A \cdot (1 - e^{-\alpha t}) + B \cdot (1 - e^{-\beta t}) + C \cdot (1 - e^{-\gamma t})$				
	$1 \leq t$	$C = A e^{-\alpha(t-1)} + B e^{-\beta(t-1)} + C e^{-\gamma(t-1)}$				
	A* ($\mu\text{g/ml}$)	B* ($\mu\text{g/ml}$)	C* ($\mu\text{g/ml}$)	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	C ($\mu\text{g/ml}$)
Serum	23.6	42.7	—	122.1	51.0	—
Exudate	-1.7	-152.1	163.2	-8.8	-182.0	188.1

	α (1/h)	β (1/h)	γ (1/h)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
Serum	5.1	0.37	—	1.00	66.29	1.89	163
Exudate	5.1	0.37	0.29	3.16	18.78	2.39	154

tive rods (GNF-GNR) が検出され、臨床効果は単独菌感染の *E. coli* 検出例 1 例のみが無効で、他はすべて有効以上であった。

細菌学的効果では、単独菌感染では、MRSA、*S. agalactiae*、*E. coli*、*C. freundii* の各 1 株が消失し、MRSA の他の 1 株は減少、*E. coli* の 1 株は不変であった。なお、*C. freundii* 消失例は投与後 GNF-GNR、*P. bivia* に菌交代した。複数菌感染では、*S.*

aureus、*E. faecalis*、*B. fragilis* が検出された症例ではいずれの菌も消失し、*S. epidermidis*、*E. faecalis* が検出された症例では、*S. epidermidis* は消失したが、*E. faecalis* は減少、また *E. coli*、GNF-GNR が検出された症例は、いずれも消失という結果であった (Table 8, 9)。

3) 安全性

本剤投与中、投与後までの自・他覚所見上、副作用

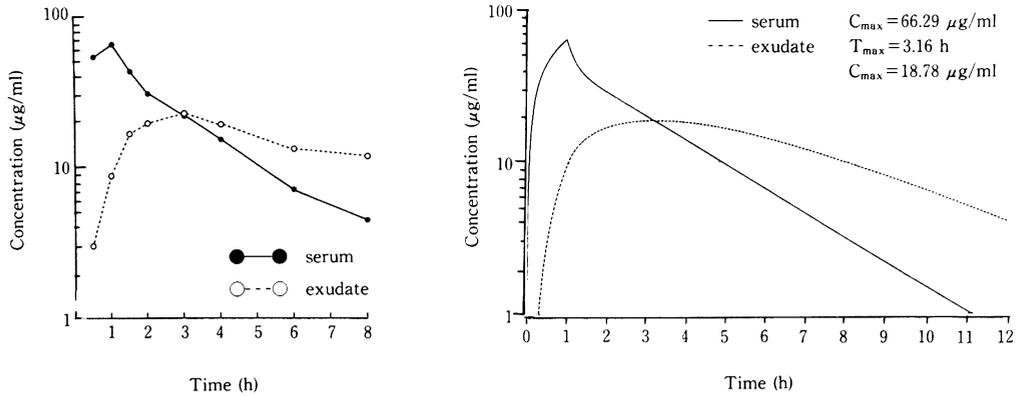


Fig. 2. Mean concentrations and simulation curve of FK037 in serum and exudate of retroperitoneal space after a drip intravenous administration of 1.0 g (60 min)

Table 6. Clinical results of FK037 treatment

Case no.	Age (yr)	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	FK037			Clinical isolates Before/After	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
				Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	66	78	Endometritis Cervical cancer	1 × 2	3	6	<i>S. agalactiae</i> (-)	Eradicated	Excellent	
2	54	56	Endometritis Endometrial cancer Asthma	1 × 2	4	8	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Excellent	
3	52	54	Pyometra Endometritis (-)	1 × 2	4	8	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> (-)	Eradicated	Excellent	
4	66	45	Pelvic cellulitis Cervical cancer	1 × 2	8	15	<i>S. aureus</i> (MRSA)(3+) <i>S. aureus</i> (MRSA)(+)	Decreased	Good	
5	55	51	Pelvic cellulitis Cervical cancer Hypertension	1 × 2	7	13	Not done Not done	Unknown	Good	
6	74	42	Pelvic peritonitis Endometrial cancer	1 × 2	4	8	<i>C. freundii</i> (3+) GNF-GNR (3+) <i>P. bivia</i>	Replaced	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	16	60	Salpingitis Pelvic peritonitis Asthma	1 × 2	9	18	<i>S. epidermidis</i> (2+) <i>E. faecalis</i> (3+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>E. avium</i> (+)	Partially eradicated	Good	
8	24	53	Salpingitis Puerperal intrauterine infection (-)	1 × 2	7	14	<i>S. aureus</i> (MRSA) (-)	Eradicated	Good	
9	55	33	Salpingitis Cervical cancer	1 × 2	6	12	<i>E. coli</i> (3+) GNF-GNR (2+) (-)	Eradicated	Good	
10	24	52	Pyosalpinx (-)	1 × 2	7	13	<i>E. coli</i> (3+) <i>E. coli</i> (2+)	Persisted	Poor	

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, GNF-GNR : Glucose non-fermentating gram-negative rods

と認めるべき症状は認められなかった。また、Table 10 に示すとおり本剤によると考えられる臨床検査値異常変動は 1 例のみに GOT (30 → 51 : 正常域 7 ~ 35), GPT (26 → 55 : 正常域 7 ~ 30) の上昇が認められたが投与終了後すみやかに正常値に復した。

IV. 考 察

近年の産婦人科領域感染症の起炎菌の傾向を見ると、好気性グラム陽性菌と嫌気性菌の検出頻度が増加しており、臨床治療の場においてはこれらの傾向に留意する必要がある。我々は従来より当科を受診した外来患者および入院患者について感染症が疑われた患者

Table 7. Clinical effect of FK037

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	2	2				
Pyometra	1	1				
Pelvic cellulitis	2		2			
Pelvic peritonitis	1		1			
Salpingitis	3		3			
Pyosalpinx	1				1	
Total	10	3	6		1	90.0

Table 8. Clinical effect of FK037 classified by causative organism

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2		2			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				
<i>Escherichia coli</i>	2	1			1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1		1			
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	1	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1		1			
<i>Escherichia coli</i> + GNF-GNR	1		1			
unknown	1		1			
Total	10	3	6		1	90.0

GNF-GNR: Glucose non-fermentating gram-negative rods

Table 9. Bacteriological response to FK037

Organism	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated or Decreased	Replaced	Persisted	Bacteriological efficacy rate
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				
<i>Escherichia coli</i>	2	1			1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1		
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	1	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	1		1			
<i>Escherichia coli</i> + GNF-GNR	1	1				
Total	9	5	2	1	1	6/9*

GNF-GNR: Glucose non-fermentating gram-negative rods

* Eradicated + Replaced / Total no. of cases

Table 10. Laboratory findings before and after FK037 treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	445	14.1	40.5	4,800	1.6	25	30	170	25	10.1	0.5	0.15
	A	355	11.2	33.5	6,100	3.0	18	16	120	14	6.7	0.5	0.25
2	B	521	9.2	34.6	5,980	11.8	12	12	253	28	10.1	0.7	0.40
	A	473	10.9	34.0	6,400	0.9	13	8	—	—	4.2	0.7	0.39
3	B	505	14.7	41.2	5,400	1.2	33	28	197	18	13.2	0.7	0.12
	A	393	15.0	33.6	4,800	—	22	23	—	—	6.7	0.6	≤ 0.15
4	B	367	11.9	35.8	21,400	—	13	24	—	—	17.7	1.4	23.8
	A	302	9.3	28.5	9,800	0.4	28	7	165	8	8.1	0.6	2.70
5	B	287	8.8	25.4	4,600	7.1	20	22	284	37	9.9	0.7	0.26
	A	320	9.6	27.8	3,200	5.2	12	9	240	28	7.5	0.6	2.92
6	B	290	9.6	28.8	8,000	0.4	30	26	340	92	12.0	0.8	1.39
	A	291	9.5	29.0	3,500	1.6	51	55	314	58	12.0	0.8	0.32
7	B	479	13.4	39.6	8,000	11.0	9	9	221	7	5.6	0.7	0.07
	A	424	12.0	35.7	8,900	4.8	14	17	172	6	8.7	0.6	0.05
8	B	484	13.8	39.6	4,400	—	—	—	—	—	—	—	0.32
	A	477	13.5	40.1	5,400	1.3	—	—	—	—	—	—	0.17
9	B	257	8.0	25.2	6,400	2.5	16	9	—	9	13.3	1.0	7.15
	A	246	7.9	24.1	5,600	6.0	16	7	—	—	10.6	0.9	3.51
10	B	295	9.1	27.8	10,100	—	14	21	—	—	3.3	0.9	28.2
	A	293	8.8	27.1	11,500	—	17	13	—	—	6.9	0.5	24.0

B: before A: after

に対する細菌学的検査を施行し、産婦人科領域感染症からの検出細菌の動向を調査してきた。その結果、*E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus* spp., *B. fragilis*, *P. bivia*, *Fusobacterium nucleatum* などが高い頻度で検出されている^{10,11)}。

これらの臨床分離菌株に対する薬剤感受性を検討したところ、*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *Peptostreptococcus* spp. などの *E. faecalis* を除く好気性菌および嫌気性グラム陽性球菌に対しては極めて良好な抗菌力を示したが、*B. thetaiotaomicron*, *P. bivia* などの嫌気性グラム陰性桿菌に対しての抗菌力は臨床的には十分とはいえなかった^{12,13)}。この事実は、産婦人科領域感染症で高い地位を占める嫌気性菌感染症に対しては、本剤の単独使用だけではなく他剤との併用、薬剤の変更などを考慮する必要もあると考えられた¹²⁾。

次に、我々は17例の子宮摘出術を施行した患者に本剤1gを1時間で点滴静注後、肘静脈血、子宮動脈血、子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、

卵管の各組織、または肘静脈血、骨盤死腔滲出液を採取し、本剤の移行性を検討した。この結果、臨床的に有効と考えられる濃度の薬剤移行性が認められた。このことは本剤の各種産婦人科領域感染症に対しての有効性を示唆するものと思われる。

さらに、我々はFK037の産婦人科領域感染症に対して臨床的検討を行い、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, GNF-GNR, *B. fragilis* といった起炎菌の分離を確認した。このことは我々の最近の調査結果と同じような傾向を示していると思われた。なお、これらの分離菌は本剤投与終了後、1株の *E. coli* を除いて、消失(菌交代)または減少していた。総合的にみれば、今回のFK037の臨床的検討においては、臨床的にも細菌学的にも、高い有効性が得られた。

以上の結果より、FK037は産婦人科領域感染症に対して高い有用性を有すると考えられた。このことはFK037の幅広い抗菌スペクトル、優れた組織移行性に因るものであると考えられた。

なお、これらの検討に用いたデータは、産婦人科領

域全体でまとめられた報告¹⁴⁾の一部として、重複してまとめたものである。

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: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 3) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 4) 東康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島嵯智子: 新しい注射用セフェム剤 FK037 の細菌学的評価。 *Chemotherapy* 41: 841~858, 1993
- 5) Fu K P, Foleno B D, Lafredo S C, Lococo J M, Isaacson D M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK037, novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 301~307, 1993
- 6) Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum: synthesis and antibacterial activity. *J Antibiot* 46: 359~361, 1993
- 7) Neu H C, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK037, a parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 566~573, 1993
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037 の第 I 相臨床試験。 *Chemotherapy* 42(S-3): 72~113, 1994
- 9) 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
- 10) 和泉孝治, 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦, 澤村治樹, 澤 赫代, 野間昭夫: 産婦人科の検体から検出される細菌と抗菌薬の使用状況 (1991年)。 *新薬と臨床* 41: 1646~1652, 1992
- 11) 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦: 産科婦人科領域における嫌気性菌, 特に *Prevotella bivia* についての臨床的意義に関する研究。 *岐阜大医紀* 42: 230~248, 1994
- 12) Mikamo H, Izumi K, Ito K, Kato N, Watanabe K, Ueno K, Tamaya T: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a new parenteral broad-spectrum cephalosporin, against recent clinical isolates in the fields of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Basel)* 40: 161~166, 1994
- 13) Kato N, Kato H, Tanaka Y, Bando K, Watanabe K, Ueno K: *In vitro* activity of FK 037, a new parenteral cephalosporin, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 957~961, 1993
- 14) 岡田弘二, 他 (8施設および関連施設): 産婦人科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 42(S-3): 328~344, 1994

Fundamental and clinical studies of FK037 in obstetrics and gynecology

Hiroshige Mikamo, Kunihiko Ito, Koji Izumi and Teruhiko Tamaya
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University
40, Tsukasa-machi, Gifu-city, Gifu 500, Japan

Fundamental and clinical studies of FK037, a new parenteral cephalosporin, in obstetrics and gynecology were performed, and the following results were obtained.

1) The MICs of FK037 for 90% of the clinical isolates tested were as follows: 0.10 μ g/ml for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, 0.20 μ g/ml for *Streptococcus agalactiae*, 0.39 μ g/ml for *Gardnerella vaginalis*, 0.78 μ g/ml for *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus anaerobius* and *Mobiluncus* spp., 1.56 μ g/ml for *Peptostreptococcus magnus*, 3.13 μ g/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), 25 μ g/ml for methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Bacteroides fragilis* and *Prevotella disiens*, 100 μ g/ml for *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Prevotella bivia*, >100 μ g/ml for *Enterococcus faecalis*.

2) Concentrations of FK037 in the blood and female genital organs after 1.0g single intravenous drip infusion of the drug were measured. The maximum serum concentration (C_{max}) of FK037 was 66.29 μ g/ml at 1.00 hour, C_{max} in the genital organs was 27.41~44.80 μ g/g at 1.01~1.02 hours, and C_{max} in the exudate of retroperitoneal fluid was 18.78 μ g/ml at 3.16 hours.

3) A clinical study, given 1.0 g of FK037 drip infusion twice a day for 3~9 days, was carried out in patients with obstetric and gynecological infections. Clinical efficacy rate was 90.0% (9/10) and bacteriological efficacy rate was 6/9. There were no side effects. As for abnormal laboratory findings, the mild and transient elevation of GOT and GPT was observed.