

## 眼科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討

大石 正夫・阿部 達也・笹川 智幸  
宮尾 益也・本山まり子・飯塚 裕子

新潟大学医学部眼科

藤原 隆明・吉野 啓

杏林大学医学部眼科

原 二郎・大谷 悦子

近畿中央病院眼科

鈴木 明子

秋田赤十字病院眼科

今井 晃

水原郷病院眼科

田沢 博

新発田病院眼科

新しい注射用セフェム系抗生剤, FK037 の眼科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

1) 本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広い抗菌スペクトルを示し, cefpirome の抗菌力に類似していた。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山がみられた。*Pseudomonas aeruginosa* 20 株では 1.56~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  に分布して, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  付近に分布の山を示した。

2) 白色成熟家兎に FK037 を 50 mg/kg 1 回静注した時の前房水中濃度は, 投与 1 時間後に 6.57  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値に達し, 以後は漸減して 6 時間後は 2.67  $\mu\text{g/ml}$  であった。peak 時の房水血清比 (房血比) は 8.7% であった。静注して 1 時間後の眼組織内濃度は, 外眼部で 10.8~110.3  $\mu\text{g/g}$ , 眼球内部では 0.51~31.3  $\mu\text{g/g}$  or ml であった。

3) ヒトに 1.0 g 1 回点滴静注して, 前房水内へは 78 分後に 0.37  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が認められて, 以降 157 分までの間に 0.20~6.69  $\mu\text{g/ml}$  が認められた。前房水/血漿比は 0.52~19.17% であった。同様に 1.0 g を注射してヒト涙液内へは投与終了時 (1 時間) に 6.4  $\pm$  3.2  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値が得られ, 8 時間後は 0.2  $\pm$  0.1  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度を示した。涙液/血漿比は 5.0~10.7% で, 平均 8.5% であった。

4) 眼瞼膿瘍 (3 例), 角膜潰瘍 (11 例), 眼窩蜂巣炎 (2 例) の計 16 症例に, 本剤 1 回 0.5~2.0 g を 1 日 2 回点滴静注して, 著効 10 例, 有効 5 例, 無効 1 例の臨床効果が得られた。有効率は, 93.8% であった。副作用は 1 例にも認められなかった。臨床検査値の異常変動は GOT, GPT の上昇が 1 例, GPT の上昇が 1 例の計 2 例に認められた。

**Key words** : FK037, 家兎眼組織内移行, ヒト涙液中移行, ヒト前房水中移行,  
眼科領域感染症

FK037 は藤沢薬品研究所で開発された新しい注射用セファロsporin 剤である。

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, 並びに嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>1)</sup>。特に high methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (H-MRSA) には, 既存の  $\beta$ -ラクタム剤の

・ 〒951 新潟市旭町通 1 番町 57

中で最も優れた抗菌活性を示すことが特長である<sup>2)</sup>。

本剤の眼科感染症に対する臨床応用のために基礎的検討ならびに臨床治験を行ったので以下にそれらの成績を報告する。

## I 材料と方法

### 1 抗菌スペクトル

教室保存菌株を用いて本剤の抗菌力(MIC)を、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い寒天平板希釈法により測定した。接種菌量は tryptosoy broth に一夜培養の原液を用いた。

### 2 臨床分離菌株の感受性

眼感染症患者より分離した *S. aureus* 20 株、および *Pseudomonas aeruginosa* 20 株の感受性を、同様に測定した。

### 3 眼内移行

#### 1) 家兎眼における検討

白色成熟家兎(体重 2.5~3.0 kg) に本剤 50 mg/kg を耳静脈より 1 回 one shot で静注し、経時的に前房水および血液を採取して、移行濃度を測定した。また、その結果より前房水中濃度が最も高くなる時間に眼球を摘出して、各眼組織内濃度を測定した。

#### 2) ヒト眼における検討

##### (1) 前房水中移行

白内障手術予定の患者の同意を得て、皮内反応テストにて陰性であることを確認した後、手術前に本剤 1.0 g を 100 ml または 200 ml の生理食塩水に溶解して、1 時間かけて点滴静注した。手術時に前房水と血液を採取してそれぞれの FK037 濃度を測定した。本試験は平成 5 年 2~11 月の間に水原郷病院および秋田赤十字病院にて実施された。

##### (2) 涙液中移行

試験参加に同意の得られた健常成人男子 6 名に、皮内反応テストにて陰性であることを確認した後、本剤 1.0 g を生理食塩水 100 ml に溶解して定速注入ポンプを用いて 1 時間かけて点滴静注した。血液は全対象者より経時的に採取した。また涙液は投与前に全対象者より採取し、以後は経時的に各採取時 3 名ずつの対象者より採取した。本試験は平成 5 年 6 月に、藤原の指導のもと関野病院内科にて実施された。

本剤の濃度は、株式会社三菱油化ビーシーエルもしくは藤沢薬品研究所にて *Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とする寒天平板拡散法(Disc 法)により測定した。

### 4 臨床治験

平成 4 年 11 月から平成 6 年 2 月の間に表記施設を受診し、治験参加に同意が得られた細菌性眼感染症患

者を対象とした。皮内反応テストで陰性であることを確認した後、本剤 1 回 1.0 g または 2.0 g、1 日 2 回 1 時間かけて点滴静注し、臨床効果と安全性を検討した。

細菌学的検査として本剤投与前および投与後に菌検査用の検体を採取し、速やかに株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し、同所にて菌の分離・同定ならびに本剤の MIC 測定を日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>にて実施した。

また、藤沢薬品研究所にて MBC の測定を NCCLS<sup>4)</sup> に準じて実施した。

効果判定は、日本眼感染症学会制定の判定基準<sup>5)</sup>を参照して、担当医の判定により「著効」「有効」「やや有効」「無効」で判定した。

細菌学的効果については分離された細菌の消長を「消失」「菌交代」「減少」「不変」の 4 段階で判定した。

なお、本剤投与前、投与中および投与終了後に血液、肝腎機能、尿検査など臨床検査を行った。

## II. 結果

### 1 抗菌スペクトル

Table 1 に示した。

*Haemophilus aegyptius* (4 株) 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *Moraxella lacunata* (7 株)  $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus pneumoniae* (8 株)  $\leq 0.19\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ , *Corynebacterium diphtheriae* (4 株) 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *Neisseria gonorrhoeae* (1 株)  $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ , *Staphylococcus haemolyticus* (2 株)  $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ , Viridans group Streptococci (2 株) 1.56, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* (4 株) 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* (2 株) 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* 209 p(1 株) 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示しており、優れた抗菌力を認めた。

これは併記の cefpirome(CPR)<sup>6)</sup> ceftazidime(CAZ)<sup>7)</sup>, flomoxef(FMOX)<sup>7)</sup> の抗菌スペクトルに類似しており、抗菌力は CPR に類似していた。

### 2 臨床分離菌株の感受性 (Table 2)

#### 1) *S. aureus*

FK037 の MIC は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布を示し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山があつて 11 株(55.0%)がこれを占めた。MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>ともに 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

同時に検査した CAZ より優れた感受性を示したが、CPR, FMOX より低感受性側に分布した。

#### 2) *P. aeruginosa*

本剤の MIC は 1.56~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布して、6.25  $\mu\text{g/ml}$  付近に分布の山を示した。MIC<sub>50</sub>は 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μg/ml)			
		FK037	Cefpirome	Ceftazidime	Flomoxef
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.39~0.78	0.38	0.78	6.25
<i>Moraxella lacunata</i>	7	≤0.19	≤0.19	≤0.19	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	≤0.19~1.56	≤0.19~0.78	0.78~1.56	1.56~25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4	0.39~0.78	0.39	3.13~6.25	0.78
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	≤0.19	≤0.19	≤0.19	0.2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	≤0.19	≤0.19	0.39, 0.78	0.39
Viridans group Streptococci	2	1.56, 6.25	1.56	6.25, 12.5	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0.78~1.56	0.39~0.78	6.25~12.5	≤0.19~0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3.13, 6.25	3.13, 6.25	1.56, 3.13	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	1	0.78	0.39	3.13	0.2

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

Table 2. Sensitivity distribution against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC (μg/ml) (10 <sup>8</sup> cells/ml)									
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	FK037		1	7	11	1					
	cefpirome	1	8	9	1		1				
	ceftazidime						7	10		2	1
	flomoxef	5	8	3	2					1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	FK037				2	5	3	4	4		2
	cefpirome					3	11	3	1	2	
	ceftazidime			3	8	5		3	1		
	cefoperazone					2	4	5	5	2	2

Cefoperazone(CPZ) より1管ほど低濃度側に分布して高感受性を示したが、CAZより低感受性側であり、CPRに類似の感受性であった。

### 3. 眼内移行

#### 1) 家兎眼の成績

成績はすべて2もしくは3眼の平均値で表した。

#### (1) 前房水中移行

Fig. 1に示した。

静注後¼時間で3.59 μg/mlの前房水中移行濃度が認められ、1時間後にpeak値6.57 μg/mlに達した。以後は漸減して2時間後5.40 μg/ml、4時間後4.72 μg/ml、6時間後2.67 μg/mlであった。

血清中濃度は¼時間後にpeak値232.7 μg/mlが得られ、以後は比較的速やかに減少して、4時間後12.4 μg/ml、6時間後3.50 μg/mlであった。

前房水中濃度のpeak時、すなわち1時間後の房水血清比は8.7%であった。

#### (2) 眼組織内濃度

Fig. 2に示した。

外眼部組織では球結膜に110.3 μg/gで最も高い移行濃度を示した。以下外眼筋109.5 μg/g、強膜59.9 μg/g、眼瞼22.8 μg/g、角膜10.8 μg/gの順であった。眼球内部では、虹彩毛様体31.3 μg/g、網脈絡膜22.6 μg/g、視神経16.8 μg/g、前房水8.7 μg/ml、硝子体0.54 μg/g、水晶体0.51 μg/gのFK037濃度を認めた。

血清中濃度は113.5 μg/mlであった。

#### 2) ヒト眼の成績

##### (1) 前房水中濃度

14名について検討された前房水および血漿中濃度の成績をTable 3, Fig. 3に示した。

本試験は15名について検討されたが、うち1例については血漿中FK037濃度の測定結果が異常高値を示し、HPLC法による再測定の結果とも著しい差が認め

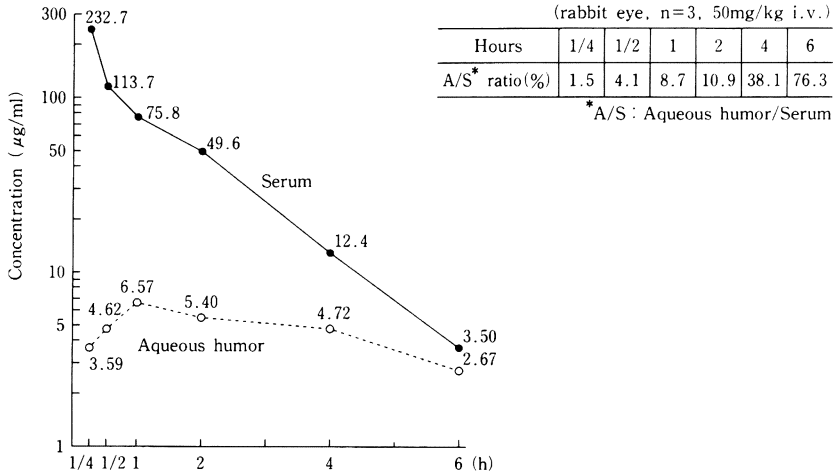
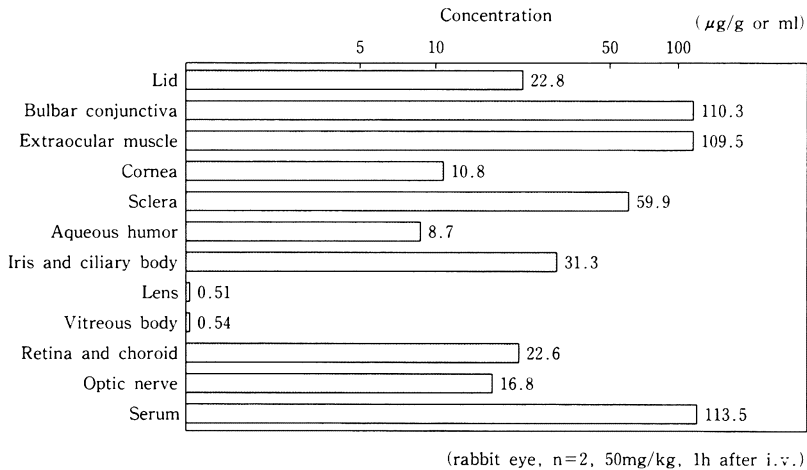


Fig. 1. Aqueous humor and serum levels of FK037



(rabbit eye, n=2, 50mg/kg, 1h after i.v.)

Fig. 2. Ocular tissue concentration of FK037

られたため、集計から除外した。

1.0g 点滴静注後、78 分で採取された前房水中には 0.37 µg/ml の移行濃度が認められた。97 分後の 1 例では 0.76 µg/ml、100 分後で 3.31 µg/ml の移行濃度を認めたが、105 分以降 157 分後までは 0.2~6.69 µg/ml の間にあり濃度に大きな幅がみられた。同時に採血して測定した血漿中濃度は 78 分後 64.3 µg/ml、97 分後は 35.1 µg/ml、100 分後では 64.9 µg/ml で房血比はそれぞれ 0.58%、2.17% および 5.10% と経時的に増加した。105 分後以降 157 分までの血漿中濃度は

27.0~44.5 µg/ml で、房血比は 0.52~19.17% の範囲であった。

(2) 涙液中濃度

本剤投与前ならびに投与後の経時的測定濃度を Table 4 に示した。また血漿中濃度と涙液中濃度の推移を比較するため、モデルによるあてはめを行った。すなわち、まず平均血漿中濃度を通常の infusion 投与による two-compartment model 式を用いて非線形最小二乗法のプログラム NONLIN®) であてはめ、得られたパラメーターを固定し、次いで涙液/血漿中濃度比

Table 3. Aqueous humor and plasma levels of FK037

(1.0 g, 60 min, D.I.V.)

Case no.	Age · Sex · B.W. (y) (kg)	Time (min)	Plasma ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Aqueous humor ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	A/P (%)
1	65 · F · 53.0	78	64.3	0.37	0.58
2	66 · F · 66.0	97	35.1	0.76	2.17
3	77 · F · 44.0	100	64.9	3.31	5.10
4	45 · M · 68.0	105	38.7	0.20	0.52
5	69 · M · —	105	41.8	1.42	3.40
6	66 · M · 57.4	127	30.0	1.35	4.50
7	71 · M · 53.0	128	34.9*	6.69	19.17
8	73 · F · 47.5	135	39.1	1.26	3.22
9	81 · M · 57.0	135	44.5	1.24	2.79
10	65 · M · 58.0	135	34.3	1.87	5.45
11	72 · M · 58.0	142	36.3**	4.53	12.48
12	65 · M · —	143	27.5	1.37	4.98
13	58 · M · 49.0	150	27.0	0.70	2.59
14	72 · F · 51.2	157	28.2	1.69	5.99

\* : 100 min, \*\* : 105 min

A/P : Aqueous humor/Plasma

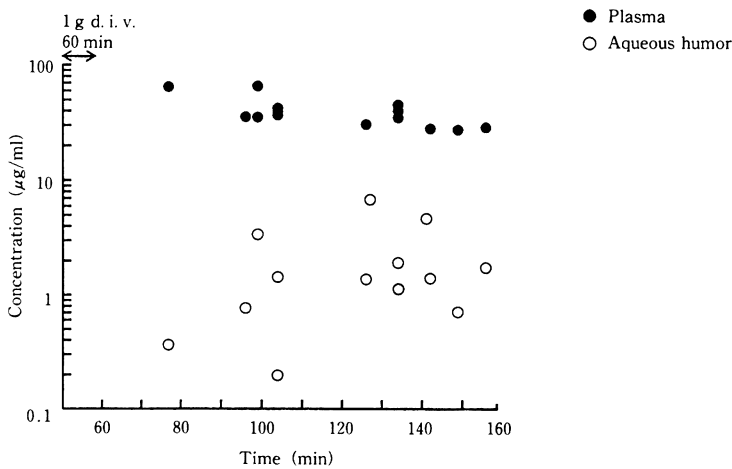
[Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital]  
[Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital]

Fig. 3. Aqueous humor and plasma levels of FK037

[Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital]  
[Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital]

を新たにパラメーターとして導入して、平均涙液中濃度をあてはめた。得られた理論濃度曲線を Fig. 4 に示した。

血漿中濃度は投与終了時に最高濃度  $59.7 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  に達した後、見かけ上 2 相性で消失した。涙液中濃度も投与終了時に  $6.4 \pm 3.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  の最高濃度を示し、その後血漿中濃度にほぼ平行して推移した。8 時間後には  $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  の移行濃度を示した。

投与後 0.5～8 時間の各時点における涙液/血漿中濃度比は 5.0～10.7%，平均 8.5% であった。また、Fig.

4 に示した理論濃度曲線から得られた比率は 7.0% であった。

#### 4. 臨床成績

症例は、眼瞼膿瘍 3 例、角膜潰瘍 11 例、眼窩蜂巣炎 2 例の計 16 例である (Table 5)。

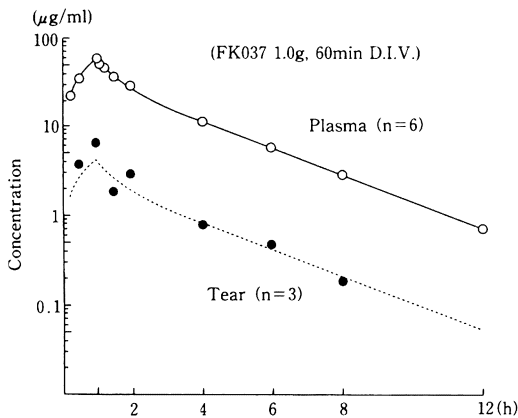
眼瞼膿瘍の症例は眼痛、眼脂分泌を伴い、高度の眼瞼腫脹と発赤を認めた。眼脂分泌物の菌培養で、*Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Pseudomonas paucimobilis* が単独または複数菌で検出された。

Table 4. Tear and plasma levels of FK037 in humans

	n	Time after dosing (h)							
		0.5	1	1.5	2	4	6	8	12
Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	6	34.9 $\pm 2.4$	59.7 $\pm 5.1$	35.7 $\pm 2.9$	28.7 $\pm 3.2$	10.8 $\pm 1.4$	5.8 $\pm 1.3$	2.7 $\pm 0.7$	0.7 $\pm 0.2$
Tear concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	3	3.6 $\pm 2.1$		1.8 $\pm 0.3$		0.8 $\pm 0.2$		0.2* $\pm 0.1$	
	3		6.4 $\pm 3.2$		2.8 $\pm 1.1$		0.5 $\pm 0.3$		
Tear/Plasma (%)		10.3	10.7	5.0	9.8	7.4	8.6	7.4	

\* : n=2

(Department of Ophthalmology, Kyorin University)

Fig. 4. Tear and plasma levels of FK037 in humans  
(Department of Ophthalmology, Kyorin University)

本剤 1.0 g を 1 日 2 回 (症例 1, 2), もしくは治療開始日は 1.0 g 1 日 1 回, 2 日目から 1 回 2.0 g 1 日 2 回 (症例 3) 点滴静注して, 5~10 日間投与した。眼痛は注射して翌日より軽減し, 3~6 日までに消失した。眼瞼の発赤, 腫脹は 4 日および 9 日までに消失して, 1 例に著効, 2 例に有効であった。抗生剤点眼 (norfloxacin) が併用された症例が 1 例あった (症例 2)。

角膜潰瘍は 11 例で, 原因は角膜外傷・角膜異物飛入後 (症例 4, 5), 白内障術後コンタクトレンズ装用眼 (症例 6, 14) に発症したもので, 他は不明であった。いずれも眼痛, 流涙, 眼脂分泌があり, 強い角膜周擁充血と角膜中央部または辺縁部に潰瘍を認めた。角膜浮腫もあり前房水混濁, 前房蓄膿 (症例 6, 12, 14) を認めた。

角膜潰瘍の擦過物の菌培養で症例 12 から methicil-

lin-resistant *S. aureus* (MRSA, FK037 の MIC : 50  $\mu\text{g/ml}$ ), 症例 6, 14 は *P. aeruginosa* (MIC はいずれも 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ), その他の症例では *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium* sp., *Enterobacter* sp., *P. paucimobilis*, glucose non-fermenting gram-negative rod (GNF-GNR), *Propionibacterium acnes* がそれぞれ単独または複数菌で検出された。

本剤を 1 回 0.5~2.0 g, 1 日 2 回点滴静注した。1%アトロピン点眼液を併用した症例が 2 例あった (症例 4, 6)。

症例 6 の *P. aeruginosa* 角膜潰瘍には 2.0 g 1 日 2 回注射により, 4 日目に前房蓄膿は消失, 8 日間投与で角膜潰瘍は治癒して著効を示した。

症例 14 の *P. aeruginosa* の角膜潰瘍では 1.0 g 1 日 2 回注射して, 前房蓄膿は 2 日目に消失し, 4 日間の投与で角膜所見の改善がみられて著効を示した。

MRSA の症例 12 では 7 日間に 14 g を投与して眼痛はやや軽減し, 前房蓄膿は消失したが角膜潰瘍には変化なく, 本剤投与を中止して arbekacin を局所投与して治癒した。無効例である。

その他の症例では本剤投与して, 眼痛, 流涙など自覚症状の改善と, 前房水混濁の消失を伴い, 角膜潰瘍は縮小, 消失して, それぞれ著効または有効に作用した。

眼窩蜂巣炎の 2 例はいずれも前医で抗生剤 (cefotiam, cefdinir) 投与を受けていたが改善が見られず無効例であった。細菌検査では抗生剤が投与されていたため培養陰性であったが, 眼痛を伴い, 眼瞼から顔面にまで波及する発赤, 腫脹が高度に認められた。

本剤を 1 回 1.0 g または 2.0 g, 1 日 2 回点滴静注を開始して, 眼痛は 3 日目までに軽減, 消失し, 眼瞼部の発赤, 腫脹は 4 日目より急速に減少して 5, 7 日目には消失, 改善された。2 例とも著効を示した。抗生

Table 5. Clinical results of FK037 treatment

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Eye	Treatment			Isolated organism	MIC [MBC] ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Note
				Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)						
1	18 • M	lid abscess	R	1.0 $\times$ 2	10	20	<i>S. epidermidis</i>	0.20 [0.39]	eradicated	good	—	—
2	28 • F	lid abscess	L	1.0 $\times$ 2	5	9	(—)	—	unknown	excellent	—	—
3	36 • M	lid abscess	R	1.0 $\times$ 1 2.0 $\times$ 2	1 8	31	<i>S. epidermidis</i> CNS <i>P. paucimobilis</i>	0.39 [0.39] 1.56 [1.56] 6.25 [12.5]	eradicated	good	—	—
4	71 • M	corneal ulcer	L	1.0 $\times$ 2	9	18	(—)	—	unknown	good	—	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$
5	51 • M	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	4	8	(—)	—	unknown	excellent	—	—
6	78 • M	corneal ulcer	R	2.0 $\times$ 2	8	32	<i>P. aeruginosa</i>	3.13 [3.13]	eradicated	excellent	—	—
7	66 • F	corneal ulcer	L	1.0 $\times$ 2	5	8	(—)	—	unknown	good	—	—
8	84 • M	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 1 0.5 $\times$ 2	1 5	5	<i>M. catarrhalis</i> <i>Enterobacter</i> sp. GNF-GNR	0.10 [0.39] $\leq 0.025$ [ $\leq 0.1$ ] 6.25 [25]	eradicated	excellent	—	—
9	54 • F	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	7	12	<i>P. acnes</i>	$\leq 0.025$ [—]	eradicated	excellent	—	—
10	64 • F	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	6	11	<i>Corynebacterium</i> sp.	$\leq 0.025$ [ $\leq 0.1$ ]	eradicated	excellent	—	—
11	72 • F	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	6	11	GNF-GNR	50 [50]	decreased	excellent	—	—
12	86 • M	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	7	14	<i>S. aureus</i>	50 [50]	persisted	poor	—	—
13	86 • F	corneal ulcer	L	0.5 $\times$ 2	5	4.5	<i>P. paucimobilis</i> GNF-GNR	25 [100] 0.78 [0.39]	eradicated	good	—	—
14	61 • M	corneal ulcer	R	1.0 $\times$ 2	4	7	<i>P. aeruginosa</i>	3.13 [12.5]	persisted	excellent	—	GPT $\uparrow$
15	45 • F	orbital cellulitis	L	2.0 $\times$ 2	7	28	(—)	—	unknown	excellent	—	—
16	87 • M	orbital cellulitis	L	1.0 $\times$ 2	5	10	(—)	—	unknown	excellent	—	—

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

剤点眼 (norfloxacin) が併用された症例が 1 例あった (症例 16)。

以上の疾患別臨床効果をまとめて Table 6 に示した。

著効 10 例, 有効 5 例, 無効 1 例で, 有効以上は 15 例となり, 有効率 93.8% であった。

分離菌別臨床効果を Table 7 に示した。MRSA の

1 例を除いて, *S. epidermidis*, CNS, *Corynebacterium* sp., *M. catarrhalis*, *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *P. paucimobilis*, GNF-GNR および *P. acnes* の単独または複数菌感染の各症例に有効に作用して, 90% の有効率が得られた。各分離菌の消長は全 15 株中 12 株が消失して, 80.0% の菌消失率であった (Table 8)。

本剤投与中, 副作用は 1 例もみられなかった。臨床

Table 6. Efficacy of FK037 classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Lid abscess	3	1	2			3/3
Corneal ulcer	11	7	3		1	10/11 (90.9)
Orbital cellulitis	2	2				2/2
Total	16	10	5		1	15/16 (93.8)

Table 7. Clinical efficacy classified by isolated organisms

Organisms	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1				1	0/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		1			1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2				2/2
glucose non-fermenting gram-negative rod	1	1				1/1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1				1/1
{ <i>Pseudomonas paucimobilis</i> glucose non-fermenting gram-negative rod	1		1			1/1
{ <i>Staphylococcus epidermidis</i> coagulase negative <i>Staphylococcus</i> <i>Pseudomonas paucimobilis</i>	1		1			1/1
{ <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Enterobacter</i> sp. glucose non-fermenting gram-negative rod	1	1				1/1
Total	10	6	3		1	9/10 (90.0)

Table 8. Bacteriological response of FK037

Organisms	No. of strains	Eradicated (Eradication rate %)	Persisted
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	
coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	2	2	
glucose non-fermenting gram-negative rod	3	2	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1	
Total	15	12 (80.0)	3



検査値では症例4にGOT(33→42 IU/l), GPT(31→55 IU/l),の上昇が認められた。本症例は総胆管拡張, 膵管拡張があり, 内科で経過観察されていたがこれまでGOT, GPT上昇はみられておらず, 本剤との因果関係は多分ありと考えられた。また症例14でGPT(50→92 IU/l)の上昇がみられたが, 本剤との関係は可能性ありと判定した。

### III. 考 察

FK037の眼科領域における臨床応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行って得られた成績を, 従来のセフェム系薬剤と比較して考察を加えてみたい。

本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性菌, 陰性菌に対して広域性であり, 特にH-MRSAに対して既存の $\beta$ -ラクタム剤の中で最も優れた抗菌活性を有することが特長である。

子どもが教室保存菌株について検討したところでは, 抗菌スペクトルは先に子どもが報告したCPR<sup>6)</sup>, CAZ<sup>7)</sup>に類似しており, *S. aureus*をはじめとしてグラム陽性菌にはCPRに類似の優れた抗菌力を示した。

臨床分離の*S. aureus*では0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があつて, CAZより高感受性域にあつた。CPRよりは1管程度低い感受性を示した。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>によれば310株のmethicillin-susceptible *S. aureus*では本剤のMICは $\leq 0.1\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布して, 分布の山は1.56  $\mu\text{g/ml}$ にあつて, CAZより高感受性側にあり, CPRより低感受性側に分布した。子どもの成績もこれに類似するものであつた。

*P. aeruginosa*では本剤のMICは1.56~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布して, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ 付近に分布の山がみられた。CPZより1管ほど高感受性で, CAZより低感受性側に分布して, CPRに類似の感受性を示した。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>では494株の成績で, 0.39~ $> 100 \mu\text{g/ml}$ に分布して6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり, CAZよりやや低感受性側にあり, FMOXよりはるかに高感受性であつた。子どもの成績もこれに類似していた。

本剤の眼内移行について, 家兎眼に50 mg/kg 静注後の前房水中への移行は, 注射1時間後にpeak値6.57  $\mu\text{g/ml}$ が得られ, このときの房血比は8.7%であつた。これを先に子どもが報告したCPR<sup>9)</sup>と比べると, CPR 50 mg/kgを静注して $\frac{1}{2}$ 時間後にpeak値6.05  $\mu\text{g/ml}$ が得られ, 房血比は5.8%であつた。従つてFK037の前房水中移行は, CPRより遅れてpeak値に達して, peak濃度, 房血比ともCPRより高値を示すことが知られた。

眼組織内への移行濃度は, 注射して1時間後に外眼

部組織には10.8~110.3  $\mu\text{g/g}$ , 眼球内部には0.51~31.3  $\mu\text{g/g}$  or mlであつた。同時に測定した血清中濃度は113.5  $\mu\text{g/ml}$ であつた。従つて外眼部組織へは血清中濃度の9.5~97.2%, 眼球内部は0.4~27.6%の移行を示した。これはCPRに類似するものであつた。ヒト眼の前房水中移行については, 1.0 gを点滴静注して78~100分後に0.37~3.31  $\mu\text{g/ml}$ のFK037濃度が得られ, 105分以降157分後までに0.20~6.69  $\mu\text{g/ml}$ が証明された。房血比は0.52~19.17%であつた。CPR 1.0 gを30分かけて点滴静注した成績では, 投与開始より45~55分後に0.3~1.88  $\mu\text{g/ml}$ の前房水中濃度が移行していた<sup>9)</sup>。従つて, FK037ではCPRより高濃度のヒト前房水中移行が認められて, 本剤の*S. aureus*に対するMIC<sub>90</sub>(1.56  $\mu\text{g/ml}$ )を上回る移行濃度であつた。

涙液中濃度は1.0 gを注射して投与終了時(1時間)にpeak値 $6.4\pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ を示し, 8時間後は $0.2\pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ であつた。涙液/血漿比は5.0~10.7%であつた。涙液中濃度は他の多くのセファロsporinについて検討されており, その涙液/血漿比は測定時点にもよるが, cefuzonam<sup>10)</sup>で5.8~11.4%, cefuroxime<sup>11)</sup>で約10%, cefdinir<sup>12)</sup>で5.13~14.0%, cefroxadine<sup>13)</sup>で1.9~7.5%, cephalexin<sup>13)</sup>で2.3~6.6%と報告されている。FK037もこれら薬剤と同程度の値を示した。

以上の基礎的検討から, FK037は広域性の抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有することが知られた。眼内移行については, 家兎眼への移行は良好で, ヒト涙液および前房水中へも有効濃度の移行が証明されて, 眼科臨床上有用性が期待された。

臨床治験では, 本剤を1回0.5~2.0 gを1日2回点滴静注し, 効果と安全性を検討した。*S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS, *Corynebacterium* sp., *M. catarrhalis*, *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *P. paucimobilis*, その他のブドウ糖非酸酵菌, *P. acnes*が単独または複数菌で検出された, 眼瞼膿瘍, 角膜潰瘍および眼窩蜂巣炎の計16症例を治療して, 著効10例, 有効5例, 無効1例の結果が得られた。有効率は93.8%であつた。抗菌剤点眼が併用された眼瞼膿瘍と眼窩蜂巣炎の2症例は, とともに点眼のみでは臨床効果は期待できない眼感染症であり, 今回のFK037の全身投与による臨床効果に何ら影響するものではないと考えられたため集計に加えた。この2例を除いて集計を行った場合でも14例に対する臨床効果は著効8例, 有効5例, 無効1例, 有効率92.9%であり, 同様に高い有効性が示唆されている。

分離菌に対する本剤の MBC はいずれも MIC に近似しており、本剤の効果は殺菌的であることが示唆された。

副作用は 1 例も認められず、臨床検査値で 1 例に GPT の上昇、1 例に GOT および GPT の上昇が認められた。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>における各科領域での FK037 投与症例全体集計では、副作用は 741 例中 9 例 (1.2%) にアレルギー症状、消化器症状の発現がみられた。臨床検査では 698 例中 88 例 (12.6%) にみられて、GOT、GPT 上昇はそれぞれ 3.9%、7.2% の出現率であった。

以上の結果より FK037 はグラム陽性菌、陰性菌による眼感染症に対して、有用性を期待できる注射用セフェム薬であると考えられた。

#### 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) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. NCCLS Document M26-p, Vol. 7 No. 2, Villanova, 1987
- 5) 三井幸彦, 他: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準, 1985。日眼会誌 90: 511~515, 1986
- 6) 大石正夫, 坂上富士男, 本山まり子, 田沢 博, 宮尾益也: Cefpirome の眼科臨床応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 39(S-1): 430~437, 1991
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博: Flomoxef の細菌学的並びに眼内移行に関する検討。J Antibiot 42: 1194~1198, 1989
- 8) Metzler C M, Elfring G L, McEwen A J: A Package of computer programs for pharmacokinetic modeling. Biometrics 30: 562~563, 1974
- 9) 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
- 10) 徳田久弥, 石綿丈嗣, 天野了一, 山本 晃: 眼科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34(S-3): 732~734, 1986
- 11) 矢田浩二, 清水千尋, 徳田久弥: 眼科領域における cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 34(S-5): 1104~1107, 1986
- 12) 川嶋尚平, 矢田浩二, 藤原隆明, 徳田久弥: 眼科領域における cefdinir の臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 37(S-2): 1096~1100, 1989
- 13) 原 二郎, 田中康夫, 張野正誓, 出口浩一: Cefroxadine のヒト涙液中移行に関する検討。J Antibiot 38: 230~234, 1985

Basic and clinical studies on FK037 in ophthalmology

Masao Ooishi, Tatsuya Abe, Tomoyuki Sasagawa  
Masuya Miyao, Mariko Motoyama and Hiroko Iizuka  
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University.  
757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951 Japan

Takaaki Fujiwara and Kei Yoshino  
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

Jiro Hara and Etsuko Ootani  
Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

Akiko Suzuki  
Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

Akira Imai  
Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Hiroshi Tazawa  
Department of Ophthalmology, Shibata Hospital

We conducted a basic and clinical evaluation of FK037, a new parenteral cephalosporin, in the ophthalmological field.

1) FK037 like cefpirome, had broad antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ranged from 0.39 to 3.13  $\mu\text{g/ml}$  with a peak level at 1.56  $\mu\text{g/ml}$ . The susceptibility of 20 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 1.56 to  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  with a peak at 6.25  $\mu\text{g/ml}$ .

2) When FK037 was administered intravenously to matured white rabbits at a dose of 50mg/kg, the aqueous humor level peaked at 6.57  $\mu\text{g/ml}$  60 min after administration. The rate of the peak humor aqueous to the blood level was 8.7%. Thereafter the level gradually decreased to 2.67  $\mu\text{g/ml}$  at 6hr after administration. The ocular tissue concentrations at 60 min after administration were 10.8~110.3  $\mu\text{g/g}$  in the extraocular tissues and 0.51~31.3  $\mu\text{g/g}$  or ml in the intraocular tissues.

3) When FK037 was administered to man at a dose of 1.0 g by i. v. drip infusion for 60 minutes, the aqueous humor levels of FK037 were 0.20~6.69  $\mu\text{g/ml}$  at 97~157 min after administration, and the peak tear level of FK037 was 6.4  $\mu\text{g/ml}$  at 60 min. after administration, and thereafter the level gradually decreased to 0.2  $\mu\text{g/ml}$  at 8hr after administration. The rate of aqueous humor concentration to plasma concentration was 0.52~19.17%, and that of tear to plasma concentration was 5.0~10.7%.

4) 16 patients (lid abscess 3, corneal ulcer 11, orbital cellulitis 2) were treated with FK037 drip infusion at a dose of 0.5~2.0 g two times a day. Clinical responses were excellent in 10, good in 5 and poor in 1, with the efficacy rate of 93.8%. No side effects were observed, and abnormal laboratory findings were observed in 2; an elevation of GPT in 1, an elevation of GOT and GPT in 1.