

FK037 に関する基礎的検討

小林 芳夫・内 田 博

慶應義塾大学病院中央臨床検査部*

池 田 康 夫

慶應義塾大学医学部内科

新しく開発されたセファロsporin系抗生剤 FK037 の血液由来 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ならびに *Pseudomonas aeruginosa* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。 *S. aureus* 52 株のうち 36 株は methicillin (DMPPC) の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で *mecA* 遺伝子陽性の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であったが、これらに対する FK037 の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。しかし、DMPPC の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下である *S. aureus* 16 株に対する本剤の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、cefpirome (CPR), cefuzonam (CZON) にはやや劣るものの、cefclidin (CFCL) よりは優れていた。なお、この中には 8 株の *mecA* 遺伝子陽性株が含まれていた。 *E. coli* 19 株および *K. pneumoniae* 8 株に対しては FK037 はいずれも 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、CPR には若干劣るものの CZON および CFCL よりは優れていた。 *P. aeruginosa* 28 株に対しては FK037 は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であったが、MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ で、25 株に優れた抗菌力を示し、CFCL には劣るものの CPR および CZON よりは優れた抗菌力であった。

Key words : FK037, cephalosporins, MIC

新しく開発されたセファロsporin系抗生剤¹⁾である FK037 の基礎的検討を行う目的で主要分離菌に対する抗菌力を cefpirome (CPR:ヘキストジャパン株式会社), cefuzonam (CZON:日本レダグリー株式会社) および cefclidin (CFCL:エーザイ株式会社) を比較対照薬剤として検討した。供試菌株としては、慶應義塾大学病院中央臨床検査部微生物において血液培養検体より 1989 年から 1991 年にかけて分離同定した *Staphylococcus aureus* 52 株、および 1991 年から 1992 年にかけて分離同定した *Escherichia coli* 19 株、*Klebsiella pneumoniae* 8 株ならびに *Pseudomonas aeruginosa* 28 株を使用した。なお、52 株の *S. aureus* はすべて以前報告した PCR 法²⁾ により *mecA* 遺伝子の有無を検査済みの株を使用した。最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) の測定は日本化学療法学会標準法³⁾ に従い寒天平板倍數希釈法で行った。但し、接種菌量は Mueller-Hinton broth (BBL) による一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。寒天培地の作成には Mueller-Hinton agar

(BBL) を使用した。FK037 および比較対照薬剤ならびに *S. aureus* に対する MIC を知る目的で使用した methicillin (DMPPC: 萬有製薬株式会社) は、各々当該社より力価の明らかな標準品の提供を受けて使用した。

各菌種別の MIC 測定成績を Table 1, 2 に、そのまゝを Table 3 に示した。

S. aureus 52 株のうち 36 株は DMPPC の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、*mecA* 遺伝子陽性の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であったが、これらに対する FK037 の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、比較対照薬剤の MIC も高値であった。なお、対照薬剤との比較では最も低い MIC を示した。DMPPC の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *S. aureus* 16 株に対する本剤の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、MIC₈₀, MIC₉₀ はそれぞれ 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、CPR, CZON にはやや劣るものの、CFCL よりは優れた抗菌力であった。なお、この中には 8 株の *mecA* 遺伝子陽性株、すなわち

* 〒160 東京都新宿区信濃町 35

Table 1. MICs of FK037 and other cepheims against *Staphylococcus aureus*

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>mec A</i> (+) methicillin MIC $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$ (36))	FK037							2	7	20	7		
	cefpirome						2			2	22	10	
	cefuzonam								2			2	32
	cefclidin										2	8	26
<i>Staphylococcus aureus</i> (16)	FK037		1		4	7	1	3					
	cefpirome	1			11	2	1	1					
	cefuzonam	1		1	10	1		2	1				
	cefclidin						1		11	2	2		

Table 2. MICs of FK037 and other cepheims against gram-negative rods

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>Escherichia coli</i> (19)	FK037	7	7	4	1									
	cefpirome	10	6	3										
	cefuzonam		3	8	7	1								
	cefclidin		5	13	1									
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (8)	FK037	2	4	1	1									
	cefpirome	3	4	1										
	cefuzonam		4	2	1	1								
	cefclidin			6	1	1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (28)	FK037					1	7	10	5	1	1		2	1
	cefpirome					1	9	7	7	2		1	1	
	cefuzonam								1	9	10	3	2	3
	cefclidin			1	3	12	6	4	1	1				

occult-resistant type⁴⁾ が含まれていた (Table 1, 3)。これら 8 株に対する FK037 の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CPR, CZON および CFCL ではおのおの 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$, および 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

E. coli 19 株に対して, FK037 は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で, MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* に対する本剤の抗菌力は, MIC 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた CPR には若干劣っていたが, その分布が各々 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ である CZON ならびに CFCL よりは優れていた。

K. pneumoniae 8 株に対しても FK037 は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, MIC₅₀ は

0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* に対すると同様 MIC₉₀ が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ である CPR には若干劣るものの, MIC の分布が各々 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ である CZON あるいは CFCL よりは優れていた。

P. aeruginosa 28 株に対しては FK037 は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。しかし, MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち 25 株に優れた抗菌力を示していた。他剤との比較では MIC₉₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった CFCL よりは劣っていた。しかし, MIC₅₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ かつ MIC₈₀ が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ である CPR より若干優れ, MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した CZON よりははるかに優れた成績であった (Table 2,

Table 3. Antibacterial activity of FK037 and other cepheps

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Range	Mean MIC	50%	80%	90%
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>mec A</i> (+) methicillin MIC $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$) (36)	FK037	6.25 ~ 50	23.1	25	25	50
	cefpirome	3.13 ~ 100	50.0	50	100	100
	cefuzonam	12.5 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	cefclidin	50 ~ >100	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (16)	FK037	0.2 ~ 6.25	1.56	1.56	3.13	6.25
	cefpirome	≤ 0.1 ~ 6.25	0.929	0.78	1.56	3.13
	cefuzonam	≤ 0.1 ~ 12.5	1.06	0.78	1.56	6.25
	cefclidin	3.13 ~ 50	14.9	12.5	25	50
<i>Escherichia coli</i> (19)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.2	0.047	0.05	0.1	0.1
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.1	0.038	≤ 0.025	0.05	0.1
	cefuzonam	0.05 ~ 0.39	0.122	0.1	0.2	0.2
	cefclidin	0.05 ~ 0.2	0.084	0.1	0.1	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (8)	FK037	≤ 0.025 ~ 0.2	0.053	0.05	0.1	0.2
	cefpirome	≤ 0.025 ~ 0.1	0.041	0.05	0.05	0.1
	cefuzonam	0.05 ~ 0.39	0.090	0.05	0.2	0.39
	cefclidin	0.1 ~ 0.39	0.127	0.1	0.2	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (28)	FK037	0.39 ~ >100	2.44	1.56	3.13	50
	cefpirome	0.39 ~ 100	3.81	3.13	6.25	12.5
	cefuzonam	6.25 ~ >100	28.3	25	50	>100
	cefclidin	0.1 ~ 6.25	0.580	0.39	1.56	1.56

3)。

以上の結果より、本剤は今後これら菌種に対する感染症に対して臨床的検討を重ねていく価値のある薬剤と考えられた。

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) Kobayashi Y, Kizaki M, Uchida H, Ikeda Y:

Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene. *J Hosp Infect* 26: 71~73, 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) Hindler JA, Inderlied CB: Effect of the source of Mueller-Hinton agar and resistance frequency on the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microb* 21: 205~210, 1985

Comparative *in vitro* activity of FK037, cefpirome, cefuzonam and cefclidin against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood

Yoshio Kobayashi and Hiroshi Uchida

Division of Microbiology, Clinical Laboratories, Keio University Hospital
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Yasuo Ikeda

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

The *in vitro* activity of FK037, a newly developed cephalosporin antibiotic in Japan, was studied by determining minimum inhibitory concentration (MIC) using the agar two-fold dilution method. All the strains used for this study were isolated from blood of patients admitted to Keio University Hospital between 1989 and 1992. The range of MIC of FK037 against 36 strains of *Staphylococcus aureus* with the *mecA* gene, against which the MIC of methicillin (DMPPC) was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or more, was from 6.25 to 50 $\mu\text{g/ml}$. The MIC of FK037 against 16 strains of *S. aureus*, against which the MIC of DMPPC was 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less, was, however, ranged from 0.2 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Out of these 16 strains, 8 strains had the *mecA* gene. FK037 was more active than cefclidin (CFCL) and less active than cefpirome (CPR) and cefuzonam (CZON) against these 16 strains. The range of MIC of FK037 against 19 strains of *Escherichia coli*, 8 of *Klebsiella pneumoniae* and 28 of *Pseudomonas aeruginosa* were 0.025 or less to 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 or less to 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 to 100 $\mu\text{g/ml}$ or more, respectively. FK037 was more active than not only CZON but also CFCL against *E. coli* and *K. pneumoniae*. FK037 was, however, less active than CPR against these organisms. FK037 was more active than CPR and CZON but was less active than CFCL against *P. aeruginosa*.