

新注射用セファロスポリン系抗生物質 FK037 の *in vitro* 抗菌力について

中山 一 誠

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・平田 浩子・川口 広

日本大学医学部総合健診センター細菌研究室

秋 枝 洋 三

秋枝病院外科

渡 辺 哲 弥

板橋中央総合病院外科

鈴 木 俊 明

要町病院外科

糸 川 冠 治

横浜いずみ台病院外科

新しく合成された注射用抗生物質 FK037 について, ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefotaxime (CTX), cefepime (CFPM), cefoperazone (CPZ) および ceftizoxime (CZX) を比較薬剤として検討し, 以下の成績を得た。

FK037 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ていた。

臨床分離株のグラム陽性菌のうち, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては, CPR 以外の比較薬より優れた抗菌力を示した。methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては, FK037 は最も優れた抗菌力を示し, 全ての株は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止された。*Staphylococcus epidermidis* に対しては, CPR および CPZ と同等の抗菌力を示した。*Enterococcus* 属のうち, *Enterococcus faecalis* に対しては, CZX と同等であり, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium* に対しては, 比較薬剤の中では最も優れた抗菌力を示した。一方, グラム陰性菌に対しては優れた MIC 分布を示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* に対する MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。他方, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は, CPZ と同等であった。本剤は広域性の新規抗生物質であり, 外科領域における難治性感染症に対して, 有用な薬剤と考えられる。

Key words: FK037, 抗菌力, MRSA

FK037 は, 藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい注射用抗生物質である。化学名は (-)-5-amino-2-[[[(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazolium hydroxide inner salt monosulfate であり, 分子式 (分子量) C₁₉H₂₂N₈O₆S₂ · H₂SO₄ (620.65) の白色~帯黄白色の

結晶または結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく, メタノール, エタノール, 酢酸エチル, クロロホルムまたはエーテルにほとんど溶けないが, 0.5%重炭酸ソーダに溶ける。

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, 特にメチシリン高度耐性 *Staphylococcus aureus* (H-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 -lactamase に対する安定性も良好であり親和性も低いことが報告されている¹⁻⁵⁾。

今回、我々は FK037 の *in vitro* における抗菌作用を既知抗生物質、ceftazidime (CAZ: 日本グラクソ株式会社), cefpirome (CPR: ヘキストジャパン株式会社), cefotaxime (CTX: ヘキストジャパン株式会社), cefepime (CFPM: プリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社), cefoperazone (CPZ: ファイザー製薬株式会社) および ceftizoxime (CZX: 藤沢薬品工業株式会社) を比較薬として検討した。

使用菌株としては、1991 年から 1992 年に分離された教室保存の病巣由来 methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 54 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA, methicillin MIC: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) 54 株, *Staphylococcus epidermidis* 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Enterococcus faecium* 27 株, *Enterococcus avium* 27 株, *Escherichia coli* (尿由来株) 50 株, *E. coli* (血液由来株) 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Citrobacter freundii* 27 株 および *Pseudomonas aeruginosa* 54 株の計 431 株を用いた。

感受性測定法としては、前培養には Mueller Hinton broth (DIFCO) を用いて 37°C 16 時間培養し、接種菌量は全て 10^6 CFU/ml に調整し、感受性測定培地には感受性ディスク用培地-N (ニッスイ) を用い、Microplanter (佐久間製作所) を使用して寒天平板希釈法により接種し、37°C 18 時間培養した。なお、方法は日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁶⁾ に準じて施行した。

病巣由来、12 菌種に対する感受性分布を Table 1 に示した。

MSSA 54 株に対する FK037 の MIC は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 46 株, $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 7 株, $50 \mu\text{g/ml}$ に 1 株が分布した。FK037 の MIC₅₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、CPR より 1 段階劣り、CTX, CFPM より 1 段階、CAZ, CPZ, CZX より 2 段階優れた成績であった。

MRSA 54 株に対する FK037 の MIC は $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピーク値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 22 株 (40.7%) が分布した。FK037 の MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CPR より 1 段階劣ったが、MIC₈₀, MIC₉₀ では FK037 は CPR より優れた成績を示した。他の比較薬とでは本剤の MIC₅₀ は 1~5 段階優れた抗菌力を示した。

S. epidermidis 27 株に対する FK037 の MIC は全ての株で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC₅₀ では CPR および CZX と同等の抗菌力を示したが、MIC₉₀ では本

剤は CPR と同等、CZX より 5 段階優れ、一方他の比較薬剤より 1~4 段階優れた成績を示した。

E. faecalis 27 株に対する FK037 の MIC のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 11 株 (40.7%) が分布し、MIC₅₀ は CZX と同等、CPR, CTX より 2 段階劣り、CFPM より 1 段階、CPZ より 2 段階、CAZ より 4 段階以上優れた抗菌力を示した。

E. faecium 27 株に対する FK037 の抗菌力は比較薬剤の中では最も優れた。本剤の MIC₅₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、他の薬剤は全て $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. avium 27 株に対する FK037 の MIC は幅広く分布し、そのピークは $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に 14 株 (51.9%) が分布した。MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、CPR, CTX より 1 段階、CFPM, CPZ より 4 段階、CAZ, CZX より 5 段階以上優れた抗菌力を示した。

E. coli 尿由来 50 株に対する FK037 の MIC は全ての株で $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し優れた抗菌力を示した。FK037 の MIC₅₀ は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CTX, CFPM, CZX と同等、CPR より 1 段階劣り、CAZ, CPZ より 1~2 段階優れた抗菌力を示した。

E. coli 血液由来 30 株に対する FK037 の MIC は全ての株で $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し優れた抗菌力を示した。FK037 の MIC₅₀ は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CTX, CFPM, CZX と同等、CPR より 1 段階劣り、CAZ より 1 段階、CPZ より 3 段階優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae 27 株に対する FK037 の MIC は全ての株で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し優れた抗菌力を示した。FK037 の MIC₅₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CFPM と同等、CPR, CTX, CZX より 1~2 段階劣り、CPZ より 4 段階優れた抗菌力を示した。

S. marcescens 27 株に対する FK037 の MIC は幅広く分布し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ に 12 株 (44.4%) が分布した。FK037 の MIC₅₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、CPR, CFPM, CZX と同等、CAZ, CTX より 1~2 段階、CPZ より 4 段階優れた抗菌力を示した。

C. freundii 27 株に対する FK037 の MIC は全ての株で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ に 17 株 (63.0%) が分布した。FK037 の MIC₅₀ は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CPR, CFPM より 1 段階劣り、CTX, CZX, CAZ, CPZ より 2~3 段階優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa 54 株に対する FK037 の MIC は幅広く分布し、そのピークは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に 30 株 (55.6%) が分布した。FK037 の MIC₅₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ より 2 段階、CFPM より 1 段階劣り、

Table 1-1. Comparative *in vitro* activities of FK037 and other cephalosporins against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Range	Mean MIC	50%	80%	90%
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (54)	FK037	1.56 ~ 50	1.82	1.56	1.56	3.13
	ceftazidime	6.25 ~ >100	9.30	6.25	12.5	12.5
	cefprome	0.39 ~ 100	0.935	0.78	0.78	1.56
	cefotaxime	3.13 ~ >100	4.59	3.13	6.25	6.25
	cefepime	3.13 ~ >100	4.09	3.13	6.25	6.25
	cefoperazone	3.13 ~ >100	5.57	6.25	6.25	6.25
	ceftizoxime	1.56 ~ >100	8.29	6.25	12.5	12.5
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (54)	FK037	0.78 ~ 50	5.36	3.13	25	50
	ceftazidime	6.25 ~ >100	38.7	25	>100	>100
	cefprome	0.39 ~ 100	5.79	1.56	50	100
	cefotaxime	1.56 ~ >100	19.3	12.5	>100	>100
	cefepime	3.13 ~ >100	26.0	12.5	>100	>100
	cefoperazone	1.56 ~ >100	20.9	6.25	>100	>100
	ceftizoxime	1.56 ~ >100	36.7	100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (27)	FK037	0.1 ~ 1.56	0.371	0.39	0.78	0.78
	ceftazidime	1.56 ~ 25	4.83	3.13	6.25	12.5
	cefprome	0.1 ~ 3.13	0.344	0.39	0.39	0.78
	cefotaxime	0.2 ~ 6.25	0.959	0.78	1.56	3.13
	cefepime	0.2 ~ 3.13	0.723	0.78	1.56	3.13
	cefoperazone	0.2 ~ 3.13	0.802	0.78	1.56	1.56
	ceftizoxime	0.2 ~ 50	0.687	0.39	1.56	25
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	FK037	0.2 ~ 100	7.11	6.25	25	50
	ceftazidime	6.25 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	cefprome	0.2 ~ 12.5	1.48	1.56	1.56	6.25
	cefotaxime	0.2 ~ >100	2.24	1.56	6.25	100
	cefepime	0.2 ~ 50	11.0	12.5	25	25
	cefoperazone	6.25 ~ 50	19.8	25	25	25
	ceftizoxime	0.39 ~ >100	10.4	6.25	100	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (27)	FK037	0.78 ~ >100	9.42	6.25	50	100
	ceftazidime	>100	>100	>100	>100	>100
	cefprome	1.56 ~ >100	47.5	100	>100	>100
	cefotaxime	1.56 ~ >100	69.8	100	>100	>100
	cefepime	6.25 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	cefoperazone	3.13 ~ >100	18.8	12.5	25	>100
	ceftizoxime	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Enterococcus avium</i> (27)	FK037	0.05 ~ >100	2.48	0.78	50	>100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	47.5	25	>100	>100
	cefprome	0.39 ~ >100	7.11	1.56	100	>100
	cefotaxime	0.1 ~ >100	5.22	1.56	>100	>100
	cefepime	1.56 ~ >100	20.9	12.5	>100	>100
	cefoperazone	3.13 ~ >100	20.9	12.5	>100	>100
	ceftizoxime	6.25 ~ >100	85.7	100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (urine) (50)	FK037	0.012~ 0.1	0.041	0.05	0.05	0.1
	ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.120	0.1	0.2	0.2
	cefprome	0.012~ 0.1	0.034	0.025	0.05	0.05
	cefotaxime	0.025~ 1.56	0.067	0.05	0.1	0.1
	cefepime	0.025~ 0.1	0.046	0.05	0.05	0.1
	cefoperazone	0.1 ~ 6.25	0.251	0.2	0.39	0.78
	ceftizoxime	0.012~ 3.13	0.053	0.05	0.05	0.1

Table 1-2. Comparative *in vitro* activities of FK037 and other cephalosporins against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
		Range		Mean MIC	50%	80%	90%
<i>Escherichia coli</i> (blood) (30)	FK037	0.025 ~	0.78	0.069	0.05	0.2	0.2
	ceftazidime	0.05 ~	12.5	0.303	0.1	3.13	3.13
	cefpime	0.012 ~	3.13	0.047	0.025	0.1	0.39
	cefotaxime	0.025 ~	6.25	0.145	0.05	1.56	3.13
	cefepime	0.025 ~	6.25	0.066	0.05	0.1	0.2
	cefoperazone	0.025 ~	25	0.527	0.39	1.56	3.13
	ceftizoxime	0.05 ~	25	0.209	0.05	3.13	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	FK037	0.05 ~	0.39	0.105	0.1	0.2	0.2
	ceftazidime	0.05 ~	0.78	0.114	0.1	0.1	0.2
	cefpime	0.012 ~	0.2	0.029	0.025	0.025	0.05
	cefotaxime	0.025 ~	0.2	0.043	0.05	0.05	0.1
	cefepime	0.025 ~	0.39	0.086	0.1	0.1	0.2
	cefoperazone	0.39 ~	>100	1.97	1.56	3.13	12.5
	ceftizoxime	0.025 ~	0.2	0.058	0.05	0.2	0.2
<i>Serratia marcescens</i> (27)	FK037	≤ 0.05 ~	>100	0.266	0.1	1.56	3.13
	ceftazidime	0.1 ~	50	0.39	0.2	0.78	12.5
	cefpime	≤ 0.05 ~	>100	0.259	0.1	0.78	25
	cefotaxime	0.1 ~	>100	1.04	0.39	3.13	>100
	cefepime	≤ 0.05 ~	>100	0.228	0.1	0.78	6.25
	cefoperazone	≤ 0.05 ~	>100	4.36	1.56	25	>100
	ceftizoxime	≤ 0.05 ~	>100	0.326	0.1	1.56	50
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	FK037	0.025 ~	6.25	0.084	0.05	0.1	1.56
	ceftazidime	0.1 ~	>100	0.866	0.39	1.56	50
	cefpime	0.025 ~	1.56	0.057	0.025	0.05	0.78
	cefotaxime	0.1 ~	100	0.456	0.2	0.78	25
	cefepime	0.025 ~	0.78	0.053	0.025	0.1	0.78
	cefoperazone	0.1 ~	100	0.802	0.39	1.56	25
	ceftizoxime	0.025 ~	>100	0.468	0.2	0.39	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (54)	FK037	0.2 ~	>100	8.61	6.25	25	100
	ceftazidime	0.39 ~	50	2.58	1.56	6.25	25
	cefpime	1.56 ~	100	14.4	12.5	25	100
	cefotaxime	3.13 ~	>100	38.7	25	100	>100
	cefepime	0.39 ~	>100	4.83	3.13	12.5	25
	cefoperazone	0.39 ~	>100	17.9	12.5	100	100
	ceftizoxime	1.56 ~	>100	54.0	50	>100	>100

CPR, CPZ より 1 段階, CTX, CZX より 2 ~ 3 段階優れた抗菌力を示した。

今回検討した FK037 の病巣由来各種細菌に対する抗菌力はグラム陽性菌では特に MRSA に対して優れ, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は認められず, メチシリン高度耐性株に対しても良好なる活性を示した。また *Enterococcus* 属に対しては, *E. faecium*, *E. avium* に対して, 比較したセフェム系薬剤の中では最も優れた抗菌力を示した。

一方, グラム陰性菌に対しては *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, に対して比較したセフェム系薬剤とほぼ同等あるいは優れた抗菌力を示した。しかし *P. aeruginosa* に対しては CPR,

CPZ よりやや優れた抗菌力を示したが, CAZ, CFPM より劣った成績を示した。

FK037 は β -lactamase に対する安定性および親和性に関してはオキシイミノセファロスポリナーゼを除く各種 β -lactamase に安定で, かつ親和性が低く, また, ペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する結合親和性に関しては, 各種細菌の主要 PBP に対して高い親和性を示す事の特徴としている⁹⁾。今回の検討でもそれらの成績を反映して MRSA に対して優れた抗菌力を有し, さらにグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して良好なる抗菌力を示した。

以上の成績より本剤は外科領域における難治性感染症に対して, その有用性が期待される。

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, 五島瑳智子: 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) 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
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

In vitro antibacterial activity of FK037, a new parenteral cephalosporin

Issei Nakayama

Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
1-8-13 Kanda surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, JapanEmiko Yamaji, Hiroko Hirata and Hiroshi Kawaguchi
Nihon University School of Medicine, Health Planning Center

Yozo Akieda

Department of Surgery, Akieda Hospital

Tetsuya Watanabe

Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital

Toshiaki Suzuki

Department of Surgery, Kanamecho Hospital

Kanji Itokawa

Department of Surgery, Yokohama Izumidai Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity of FK037, a new parenteral cephalosporin was compared with that of ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefotaxime (CTX), cefepime (CFPM), cefoperazone (CPZ) and ceftizoxime (CZX). The following results were obtained.

FK037 had a broad antibacterial spectrum against gram-positive bacteria including *Staphylococcus aureus* and gram-negative including *Pseudomonas aeruginosa*. The antibacterial activity of FK037 against clinical isolates of methicillin-sensitive *S. aureus* was higher than other antibiotics except for CPR. Against methicillin-resistant *S. aureus*, FK037 was most potent, and all of the strains were inhibited to grow by less than 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of FK037. Against *Staphylococcus epidermidis*, FK037 was the same in an antibacterial activity as CPR and CPZ. Against *Enterococcus faecalis*, FK037 was the same in the activity as CZX. FK037 had the most potent activity against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus avium*. FK037 also showed an extremely potent activity against gram-negative bacteria. The MIC₈₀ values of FK037 were less than 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Citrobacter freundii*. Whereas, in the antimicrobial activity against *P. aeruginosa*, FK037 was the same as CPZ.

FK037 was a new antibacterial agent with a broad spectrum, and was considered to be useful in the treatment of intractable surgical infection.