

慢性気道感染症における FK037 の臨床的検討

小田切繁樹・住友みどり・吉池 保博・平井 義裕

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

FK037 を慢性気道感染症 5 例に投与し、臨床的検討を行った。投与方法は 1 日量 2.0 g あるいは 4.0 g を分 2 で 8~14 日間投与した。臨床効果は有効 4 例、やや有効 1 例で有効率は 4/5 (80.0%) であり、分離原因菌 5 株の細菌学的効果は消失 3 株、不変 2 株で消失率は 3/5 (60.0%) であった。副作用は全く認められず、臨床検査値異常では GOT 軽度上昇と軽度顕微鏡的血尿を各 1 例に認めたが、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。

Key words : 慢性気道感染症, FK037

FK037 は藤沢薬品工業株式会社に創製された新しい注射用セファロsporin 剤である。本剤は *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌から、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、メチシリン高度耐性 *S. aureus* (H-MRSA) に対しても、既存のセフェム剤の中で最も強い抗菌力を示し^{1,2)}、その作用は殺菌的である^{3,4)}。また、各種 β -lactamase に対し良好な安定性を示す⁵⁾。本剤 1.0 g の 60 分間点滴静注後の体内動態は C_{max} 60.0 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ 2.27 h、AUC 163 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で、喀痰中にも良好な移行性を示している⁶⁾。今回、我々は慢性気道感染症に対して本剤の投与を行い、その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

対象は平成 4 年 11~12 月の 2 ヶ月間に当科に入院し、本治療に対する同意が得られ、皮内反応試験が陰性であった 5 名の慢性気道感染症患者であった (Table 1)。

疾患の内訳は慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例、感染を伴った慢性肺気腫症 1 例であった。患者背景では、年齢は 67~83 歳 (平均 73.6 歳)、男女比は 4 : 1、基礎疾患・合併症は肺結核症 (V 型) 2 例、肺気腫症 1 例であった。本剤の 1 日投与量は 2 g または 4 g・分 2 の点滴静注で、投与日数は 8~14 日間であった。臨床効果の判定は臨床症状および検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(Excellent)、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(Good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair)、全く改善を認めないものを「無効」(Poor) と判定した。細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基に「消失」

(Eradicated)、「減少」(Decreased)、「交代」(Replaced)、「不変」(Unchanged)、「不明」(Unknown) と判定した。副作用および臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能等の検査を行い判定した。

症例の一覧を Table 1 に示した。臨床効果は、慢性気管支炎 3 例では全例有効、気管支拡張症 1 例はやや有効、肺気腫症 1 例は有効であり、5 例全体では 4/5 (80.0%) と本感染症の治療成績としては良好な成績であった。細菌学的には 4 例より 5 株の原因菌を分離・同定した。その内訳は *Haemophilus influenzae* 2 株、*Haemophilus parainfluenzae* 1 株と *P. aeruginosa* 2 株で、これら 5 株に対する本剤の細菌学的効果は、単独菌感染であった *H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*P. aeruginosa* 各 1 株の計 3 株は全て消失したが、複数菌感染であった *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の各 1 株は不変であった。副作用は全く認められず、臨床検査値異常は GOT 軽度上昇と軽度顕微鏡的血尿を各 1 例に認めたが、いずれも治療することなく正常に復しており、臨床的に問題となるものではなかった。

本剤は冒頭で述べた如く、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範な抗菌スペクトルを有しており、慢性気道感染症における主要な起炎菌である *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa* などに対しても良好な抗菌力を有し、喀痰中への移行も良好であることから、慢性気道感染症に対しては使い易い薬剤であり、これが実際の臨床の場でどのように反映されるか興味が持たれた。

今回、我々は既述の如く 5 例の慢性気道感染症に本

Table 1. Summary of patients of chronic respiratory tract infection treated with FK037

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organism	Effect		Side effect Abnormal laboratory finding
						Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	70	M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	2.0×2	11	44.0	<i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	GOT ↑
2	83	M	Chronic bronchitis	Moderate	Pulmonary tuberculosis (V)	2.0×2	14	56.0	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	(-)
3	67	F	Chronic bronchitis	Moderate	Pulmonary tuberculosis (V)	1.0×2	11	21.0	<i>H. parainfluenzae</i>	Good	Eradicated	(-)
4	74	M	Bronchiectasis	Moderate	(-)	1.0×2	9	18.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	Fair	Unchanged	(-)
5	74	M	Pulmonary emphysema + infection	Moderate	Pulmonary emphysema	1.0×2	8	16.0	Unknown	Good	Unknown	Urine RBC

剤を投与したが、*H. influenzae* と *P. aeruginosa* との複数菌感染であった気管支拡張症の1例を除き全て有効であり有効率は4/5 (80.0%) と良好であった。本剤が十分に奏効しなかった、この1例 (Table 1, case No. 4) は発症より30年を経過した陈旧例であり、右、中・下葉気管支の高度・広範な器質的変化を来し、本剤投与1ヶ月前より緑膿菌による持続感染が発症していた。本剤投与による喀痰改善 (性状: P → PM, 1日量 200 → 130 ml) が不十分としてやや有効と判定し、この直後より Ciprofloxacin 0.6 g・分3 (p. o) + Tobramycin 120 mg・分4 (ネブライザー) の併用治療を行ったが、この効果は同様にやや有効にとどまった。以上、本剤は病巣局所の器質的変化により投与抗菌薬の有効病巣濃度が得られ難い背景があり、抗菌薬側のみの議論では片手落ちとなる。

以上の5例の治療成績は、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における本剤の慢性気道感染症 (慢性気管支炎, 気管支拡張症, 慢性呼吸器疾患の二次感染, びまん性汎細気管支炎) に対する有効率94.0% (63/67) に比して若干劣るものであった。勿論、両群は症例数や背景が異なるため単純な比較はできないが、それにしても本シンポジウムの本対象疾患に対する治療成績は“良好すぎる”といえるものである。いずれにせよ、かかる両群の良好な成績は *in vivo* における本剤の有用性を裏付けるものである。

細菌学的検討においても、単独菌感染であった *P. aeruginosa* は除菌されており、細菌学的効果が得られなかったのは既述の症例 No. 4 の *P. aeruginosa* と *H. influenzae* の複数菌感染例であり、これには上述

の病巣部の高度な解剖学的変化もかかわるところである。

安全性についても、既述の如く、副作用はなく、臨床検査値異常についても他のβ-ラクタム薬でも通常みられるものであり、臨床的に特に問題となるものはなかった。

今回の治験では、評価例数が少ないため明確な事は差し控えるべきではあるが、本剤は慢性気道感染症に対し十分に有用性が期待できる薬剤であるといえよう。

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) Fu K P, Foleno B D, Lafredo S C, Lococo J M, Isaacson D M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 301~307, 1993
- 4) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 5) 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
- 6) 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

Clinical study of FK037 in chronic respiratory tract infection

Shigeki Odagiri, Midori Sumitomo, Yasuhiro Yoshiike,
and Yoshihiro Hirai

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The clinical efficacy and safety of FK037 were evaluated in 5 patients with chronic respiratory tract infection. The drug was administered in a daily dose of 2.0 g for 8~14 days.

The clinical efficacy was "good" in 4 and "fair" in 1.

Causative organisms were 5 strains, 3 of which were eradicated and the other 2 were persisted.

No side effects were observed and abnormal findings (slight elevation of GOT or Urine RBC) were observed in 1 patient each.