

FK037 の複雑性尿路感染症に対する臨床成績

鈴木 恵三・堀場 優樹・加藤 忍
米津 昌宏・石川 清仁
平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・柳岡 正範・安藤 慎一
藤田保健衛生大学泌尿器科学教室

新しい注射用セフェム系抗生物質 FK037 を複雑性尿路感染症 14 例の治療に投与した。本剤 0.25~1.0 g を 1 日 2 回点滴静注で投与し、期間は 5 日間とした。臨床成績は UTI 薬効評価基準で 13 例中 11 例、85% の有効率を得た。細菌学的効果は *Pseudomonas aeruginosa* に対して 3 株中 2 株の菌存続を認めたが、他の分離菌はすべて消失し、全体としては 22 株中 20 株、91% の除菌率であった。安全性については、本剤に基づく自他覚的副作用および本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認めなかった。

Key words : FK037, 複雑性尿路感染症, 注射用セフェム

今回の FK037 の治療対象例はすべて複雑性尿路感染症 (C-UTI) の入院患者で、男性 7 例、女性 7 例の計 14 例であった。この中の 9 例は至適投与量試験²⁾の対象となった症例である。年齢分布は 35~80 歳で、65 歳以上の高齢者は 2 例であった (Table 1)。

試験期間は平成 4 年 10 月から平成 5 年 2 月までの間で、治験は表記の 2 施設で行った。すべての患者本人に十分な説明を行った後、患者および必要に応じて代理人の同意を得た上で治験を開始した。

投与方法は、皮内反応テストで陰性を確認した後、FK037 の 0.25, 0.5, 1.0 g いずれかのバイアルを 100 ml の生理食塩液に溶解し、30 分かけて点滴静注することとした。投与回数は 1 日 2 回、原則として午前、午後投与した。投与期間はすべて 5 日間であった。

Table 1. Age and sex of patients treated with FK037

Age (yr)	Sex		Total
	Male	Female	
35~39		2	2
40~49	1	3	4
50~59	2	2	4
60~69	3		3
70~79			
80	1		1
Total	7	7	14

臨床成績の評価は、主治医判定では 14 例について、UTI 判定では菌数不足による除外例 1 例を除く 13 例について行った。なお、安全性の評価については、自他覚的副作用は視診と問診により、臨床検査値の変動は末梢血、肝・腎機能検査を主とした血液化学的検査と尿検査によって行った。

14 例の成績の概要を Table 2 に示した。UTI 薬効評価基準 (第 3 版)¹⁾ で評価し得た 13 例の成績は有効以上と判定されたものは 13 例中 11 例、85% の有効率であった (Table 3)。病態群別の成績は、単独菌感染では 7 例中 5 例、複数菌感染では 6 例中 6 例が有効以上であった。なお、カテーテル留置の有無別の成績は、留置例 2 例中 1 例、非留置例 11 例中 10 例が有効以上であった (Table 4)。

細菌学的効果では、治療前に 22 株が分離され、治療後に 20 株が除菌され、総合的には 91% の除菌率であった。グラム陽性菌は 7 菌種 12 株が検出されたが、治療後には 12 株すべてが除菌され、除菌率は 100% であった。グラム陰性桿菌は 4 菌種 10 株が検出され、治療後には *P. aeruginosa* 2 株を除く 8 株が除菌され、除菌率は 80% であった。なお、投与後出現菌は *P. aeruginosa* 1 株であった (Table 5)。

安全性については、全例において自他覚的副作用は認めなかった。臨床検査値の異常変動については、肝機能値の軽度上昇が 2 例に認められた。症例 No. 2 (54

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Complication	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Miction** pain	Pyuria**	Bacteria**			Evaluation***		Side effects
					Dose (g×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	49 F	CCP Hydronephrosis	-	G-6	0.5×2 5	- -	# +		<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i> GPR	10 ⁴	≤0.025 1.56	Moderate	Good	None
2	54 F	CCP Urolithiasis	-	G-6	1.0×2 5	+ -	# -		<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶	≤0.025 1.56	Excellent	Excellent	None
3	54 M	CCP Contracted kidney Neurogenic bladder Spinal caries	+ (urethra)	G-1	1.0×2 5	- -	+ -		<i>S. aureus</i>	10 ⁴	3.13	Excellent	Excellent	None
4	43 F	CCP Hydronephrosis Ureterocele Ureterolithiasis	-	G-6	0.5×2 5	- -	# +		<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Good	None
5	80 M	CCP Cutaneous ureterostomy Cancer of bladder	+ (uretero-stomy)	G-1	1.0×2 5	- -	+ ±		<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	50 25	Poor	Fair	None
6*	55 M	CCP Renal calculus	-	G-6	0.25×2 5	# +	+ ±		<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	1.56 0.20	Moderate	Excellent	None
7*	35 F	CCP Ureteral stricture	-	G-3	0.25×2 5	+ -	# -		<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Excellent	None

CCP: Chronic complicated pyelonephritis * The data of case 6*~14* was ** Before treatment *** UTI: Criteria proposed by the UTI committee
 CCC: Chronic complicated cystitis from the dose finding study of After treatment Dr... Doctor's evaluation
 GPR: Gram-positive rods FK037 on C-UTI²⁾

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with FK037

No.	Age (yr) • Sex	Diagnosis Complication	Catheter (route)	UTI group	Treatment Dose (g × /day) Duration (day)	Miction** pain	Pyuria**	Bacteria**		MIC (µg/ml)	Evaluation***		Side effects
								Species	Count		UTI	Dr.	
8*	64 • M	CCC Prostatic hypertrophy	-	G-4	0.5 × 2 5	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	≤ 0.025	Excellent	Excellent	None
9*	62 • M	CCP Renal calculus	-	G-3	0.25 × 2 5	- -	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁸	1.56 6.25	Poor	Fair	None
10*	38 • F	CCP Ureteral stricture	-	G-6	1.0 × 2 5	+ -	# -	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ -	200 1.56	Excellent	Excellent	None
11*	49 • M	CCP Hydronephrosis Ureteral stricture	-	G-6	0.5 × 2 5	- -	+ ±	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶ -	200 25	Moderate	Good	None
12*	65 • M	CCC Prostatic hypertrophy	-	G-4	0.5 × 2 5	- -	+ -	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ < 10 ³	0.78	Excellent	Good	None
13*	51 • F	CCP Urolithiasis	-	G-3	1.0 × 2 5	# -	+ -	not identified	< 10 ³	-	Excluded	Excluded	None
14*	40 • F	CCP Vesicoureteral reflux	-	G-3	0.25 × 2 5	+ -	+ -	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.05	Excellent	Good	None

CCP : Chronic complicated pyelonephritis * The data of case 6*~14* was ** Before treatment *** UTI : Criteria proposed by the UTI committee
 CCC : Chronic complicated cystitis from the dose finding study of After treatment Dr. : Doctor's evaluation
 FK037 on C-UTI²⁾ **** Excluded by bacteriuria less than 10⁴ CFU/ml

Table 3. Overall clinical efficacy of FK037 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	7	2	2	11 (85%)
Decreased				(0%)	
Replaced				(0%)	
Unchanged			2	2 (15%)	
Effect on pyuria	3 (54%)	2 (15%)	4 (31%)	Patient total 13	
Excellent		7 (54%)		Overall efficacy rate 11/13 (85%)	
Moderate		4 (31%)			
Poor (including failure)		2 (15%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of FK037 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	2 (15%)	1		1	1/2
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	3 (23%)	2		1	2/3
	group 4 (lower UTI)	2 (15%)	2			2/2
	sub-total	7 (54%)	5		2	5/7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	6 (46%)	2	4		6/6
	sub-total	6 (46%)	2	4		6/6
Total		13 (100%)	7	4	2	11/13 (85)

Indwelling catheter		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes		2 (15%)	1		1	1/2
No		11 (85%)	6	4	1	10/11 (91)
Total		13 (100%)	7	4	2	11/13 (85)

歳, 女性) は GOT 68 → 127 U, GPT 121 → 153 U と上昇を示したが, 投与終了後4日後にそれぞれ83 U, 130 U と減少を認めた。症例 No. 4 (43歳, 女性) は GPT 22 → 59 U, ALP 336 → 549 U の上昇を認めた。なお, 背景因子として, No. 2 は肝障害と糖尿病, No. 4 は肝障害の合併症を有していた。この2例は, いずれも主治医の判定では合併症による影響が大きいと考えられるので, 「本剤との因果関係は多分なし」とされた。

FK037 の C-UTI に対する細菌学的効果と MIC の関係を見ると, グラム陽性球菌では, *Enterococcus faecalis* 3株はいずれも 100 µg/ml 以上の MIC を示し, その他の菌種は 0.20~25 µg/ml の MIC であった。しかし除菌効果には差がなく, MIC の低いもの高いものすべてが除菌された。従って判然とした MIC と除菌率との関係, 即ち break point と思われる値は確認できなかった。一方, グラム陰性桿菌 10 株に対しては, *P. aeruginosa* 3株を除く *Escherichia coli* と

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to FK037 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Not tested	Total	Persisted*	Appeared		
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100					>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>							2/2	1/1					1/1				4/4		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				1/1													1/1		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>							1/1										1/1		
<i>Staphylococcus sp.</i>						1/1											1/1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>																1/1	1/1		
<i>Enterococcus faecalis</i>															3/3	3/3			
Gram-positive rods															1/1	1/1			
Sub-total				1/1		1/1	3/3	1/1					1/1		3/3	2/2	12/12 (100%)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	3/3														1/1	4/4			
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1														1/1	2/2			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1/1														1/1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							1/2						0/1			1/3	2	1	
Sub-total	4/4	1/1					1/2						0/1		2/2	8/10 (80%)	2	1	
Total	4/4	1/1		1/1		1/1	4/5	1/1					1/1	0/1	3/3	4/4	20/22 (91%)	2	1

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Klebsiella spp. は極めて高い感受性を有し、被検菌 5 株中 4 株が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。*P. aeruginosa* 3 株の MIC は、2 株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、1 株が $50 \mu\text{g/ml}$ であった。存続した 2 株のうち、1 株は MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ と感受性が高いものの存続した理由は、恐らく 1 日投与量が $0.25 \text{g} \times 2$ 回と低用量であったためと思われる。もう 1 例の存続例は MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ で 1 日投与量 $1.0 \text{g} \times 2$ 回であったが存続した。これは感受性が低いためと思われる。従ってグラム陰性桿菌では break point は $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ であろうと思われる。

以上の基礎および臨床成績より、本剤の特徴として、グラム陽性球菌に対しては、試験管内抗菌活性通りの優れた成績を示したものと考えられる。ただ *E. faecalis* の臨床効果は MIC との相関を立証したものではなかった。一方、グラム陰性桿菌に対しては、*P. aeruginosa* を除くと既存の第三世代セフェム系薬剤と同等またはこれらを上回る MIC と相応の臨床成績を得られたものと考えられた。

本剤は *P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を示すが大きな特徴とされている³⁾。今回の検討ではわず

か 3 例の成績ではあるが、MIC と除菌率の関係をみると、本剤の MIC がおよそ $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌株に対しては除菌率が高く、高い治療成績が期待できる。また、その際の 1 日投与量は $0.5 \text{g} \times 2$ 回から $1.0 \text{g} \times 2$ 回と考えられる。しかし、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ を上回る MIC の菌株による感染では高い除菌効果は期待できないものと思われる。

なお、肝機能値の上昇を認めた 2 例は、いずれも合併症の肝障害が影響を与えた可能性が示唆されるが、このように特に肝障害のある症例については肝機能値に留意して治療を行う必要があると思われる。

以上の結果から FK037 は有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 2) 河田幸道, 他 (17 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する FK037 の臨床用量の検討。Chemotherapy 42: 1048~1065, 1994
- 3) 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 studies of FK037 on complicated urinary tract infections

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Shinobu Katoh

Masahiro Yonezu and Kiyohito Ishikawa

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Masanori Yanaoka and Shinichi Ando

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

FK037, a new injectable cephem antibiotic, was administered in the treatment of 14 complicated urinary tract infections.

The drug was given at doses of 0.25~1.0 g b.i.d. by intravenous drip infusion for 5 days. The clinical efficacy was evaluated as excellent or moderate in 11 cases out of 13, 85% by the Japanese UTI criteria. Bacteriologically, 20 strains out of 22, 91% were eradicated after the therapy. Against strains of *Pseudomonas aeruginosa*, the response was 1 out of 3 strains. In the safety profile, no side events or abnormal laboratory findings were caused by FK037.