

複雑性尿路感染症に対する FK037 の臨床的検討

松本 哲朗・久保 周太・高橋 康一

田中 正利・原岡 正志・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科*

宮崎 徳義・平田 弘

広島赤十字・原爆病院泌尿器科

八木 擴朗・尾本 徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

伊東 健治

九州労災病院泌尿器科

新しい注射用セフェム系抗生剤 FK037 を九州大学泌尿器科および関連 3 施設において、複雑性尿路感染症 24 例に投与し、次の成績を得た。

1) 臨床成績：FK037 は 1 回 0.5~2.0 g を 1 日 2 回 5 日間点滴静注した。UTI 薬効評価基準で評価し得た症例は、カテーテル留置例 10 例を含む 23 例で、著効 12 例、有効 11 例で、総合有効率は 100% であった。細菌学的効果は、12 菌種 32 株中全株消失し、100% の菌消失率で、*Staphylococcus aureus* 3 株 (methicillin-resistant *S. aureus* 2 株を含む)、*Pseudomonas aeruginosa* の 3 株なども消失した。

2) 副作用および臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。

Key words：複雑性尿路感染症，FK037

FK037 は、藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。本剤は β -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性球菌(GPC)、グラム陰性桿菌(GNR)に広範な抗菌スペクトルを有し、セファロsporinナーゼ高度産生菌種である *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* に対して既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す¹⁾。また、マウス感染治療実験において、*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* による上行性尿路感染症で *in vitro* 同様の優れた治療効果が報告されている²⁾。さらに、体内動態の面では、24 時間までの尿中への排泄率は 90% 以上で、ほとんど尿中に未変化体として排泄される³⁾。

以上のことより、本剤は尿路感染症に対して有用な薬剤であると考え、我々は本剤を複雑性尿路感染症 24 例に投与し、臨床効果と安全性について検討した。

対象は九州大学泌尿器科関連 3 施設の泌尿器科に 1992 年 2 月から 1993 年 10 月までの間に入院した複雑性尿路感染症の症例で、本試験への参加の同意が得

られた患者 24 例であった (Table 1)。性別は、男 18 例、女 6 例、年齢は 20~78 歳 (平均 \pm SD : 57.2 \pm 15.0 歳) で、神経因性膀胱を基礎疾患とする症例が 13 例 (54.2%) と半分以上を占めた。本剤は 1 回 0.5~2.0 g、1 日 2 回、朝夕に 60 分かけて、原則として 100 ml の生理食塩液に溶解して点滴静注した。なお、投与開始前に FK037 の皮内反応が陰性であったことを確認した。投与期間は 5 日間とした。

投与症例 24 例中、UTI 薬効評価基準^{4,5)}による効果判定可能例は 23 例で、1 例は菌数不足のため UTI 判定除外となった。成績は Table 2 に示したとおり、著効 12 例、有効 11 例で総合有効率 100% であった。病態群では第 1 群 6 例、第 3 群 3 例、第 4 群 7 例、第 5 群 4 例、第 6 群 3 例の構成であり、第 1 群と第 5 群のカテーテル留置例 10 例、第 5 群と第 6 群の複数菌感染例 7 例に対してもすべて有効以上の良好な成績であった (Table 3)。細菌学的効果は Table 4 に示す如く、32 株中全株消失し、この中には従来、難治性の起炎菌と考えられている methicillin-resistant *Staphylococcus*

* 〒812 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

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

Patient no.	Age • Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks	
		Underlying condition	CCC			dose (g × /day)	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI		Dr.
1#	73 • M	CCC	bladder neck contracture	—	G-6	1.0×2	5	## +	+	MRSA <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	12.5	moderate	good	—
2#	59 • M	CCC	neurogenic bladder	—	G-6	0.5×2	5	— —	## —	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.20 12.5	excellent	excellent	—
3#	49 • M	CCC	neurogenic bladder	—	G-4	1.0×2	5	— —	## —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—
4#	36 • F	CCC	neurogenic bladder	—	G-4	2.0×2	5	— —	## —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—
5#	65 • F	CCC	neurogenic bladder	—	G-4	0.5×2	5	— —	## —	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—
6#	78 • M	CCC	BPH	—	G-4	1.0×2	5	+ —	## —	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	—
7#	68 • M	CCC	BPH	—	G-6	2.0×2	5	+ +	## —	MSSA <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	3.13 400	excellent	excellent	—
8#	57 • M	CCC	neurogenic bladder	—	G-4	0.5×2	5	— —	## +	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	0.05 50	moderate	poor	—
9#	32 • M	CCC	neurogenic bladder	—	G-4	1.0×2	5	— —	## —	<i>K. oxyloca</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—

CCC : chronic complicated cystitis

BPH : benign prostatic hypertrophy

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*MSSA : methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*

* before treatment

after treatment

patient in early phase II study¹⁰⁾

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 1. continued.

Patient no.	Age • Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks
					dose (g × /day)	duration (days)			species	count (/ml)	UTI	Dr.	
10#	55 • F	CCC bladder tumor (secondary) hydronephrosis nonfunctioning kidney	+ (urethra.)		1.0 × 2	5	+ +	+ +	<i>S. hominis</i> <i>S. warneri</i>	10 ³	0.39 0.39	good	—
11#	68 • M	CCC bladder tumor	—	G-4	0.5 × 2	5	+ +	+ —	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100	excellent	—
12##	74 • M	CCC postoperative urinary fistula	+ (urethra.)	G-1	1.0 × 2	5	— —	# +	MRSA <i>C. albicans</i>	10 ⁶ 10 ⁵	25	moderate	—
13##	61 • F	CCC neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-1	1.0 × 2	5	— —	# —	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	excellent	—
14##	59 • M	CCC acute prostatitis (fracture femoralis)	+ (urethra.)	G-5	1.0 × 2	5	# —	# ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	>100 0.05	moderate	—
15##	20 • M	CCC neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-1	1.0 × 2	5	— —	# ±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	moderate	—
16##	77 • M	CCC neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-1	1.0 × 2	5	— —	# ±	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ³	0.39 >100	moderate	—
17##	43 • M	CCC neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-5	1.0 × 2	5	— —	# —	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>M. Morganii</i>	10 ⁷	>100 0.10 1.56	excellent	—
18##	59 • M	CCC neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-1	1.0 × 2	5	— —	# —	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	6.25	excellent	—

CCC: chronic complicated cystitis
 MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 # patient in early phase II study⁽⁹⁾
 ## patient in late phase II study⁽¹¹⁾

* before treatment
 after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr: Dr's evaluation

Table 1. continued.

Patient no.	Age • Sex	Diagnosis • Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks	
					dose (g × /day)	duration (days)			species	count (/ml)	UTI	Dr.		
19#	72 • F	CCC bladder tumor	+	G-5	1.0 × 2	5	++ +	## ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ — —	100 ≤ 0.025 25	moderate	good	—
20#	57 • M	CCC epididymitis neurogenic bladder	+	G-5	1.0 × 2	5	++ —	## +	CNS <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ — —	0.78 100	moderate	good	—
21#	50 • F	CCP bladder rupture hydronephrosis, VUR ureteral stricture	—	G-3	1.0 × 2	5	++ +	++ +	<i>C. freundii</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ — —	3.13	moderate	good	—
22#	70 • M	CCP renal stone	—	G-3	0.5 × 2	5	++ —	## ±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵ — —	0.20	moderate	excellent	—
23#	46 • M	CCP neurogenic bladder VUR	—	G-3	2.0 × 2	5	## —	## —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ — —	1.56	excellent	excellent	—
24#	44 • M	CCP post-renal renal failure rt. ureteral stone lt. renal stone	+	G-1	1.0 × 2	5	— —	## +	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ — —	100	moderate	good	—

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

* before treatment

after treatment

patient in early phase II study⁹⁾## patient in late phase II study¹⁰⁾

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

VUR : vesicoureteral reflux

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 2. Overall clinical efficacy of FK037 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	12	7	2	21 (91.3%)
Decreased				0	
Replaced		2		2 (8.7%)	
Unchanged				0	
Effect on pyuria	12 (52.2%)	9 (39.1%)	2 (8.7%)	patient total 23	
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		12 (52.2%)	overall efficacy rate 23/23 (100%)		
<input type="checkbox"/> Moderate		11			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		0			

Table 3. Overall clinical efficacy of FK037 classified by the type of infection

Group		No. of (percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	6 (26.1%)	2	4		6/6
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0%)				
	group 3 (upper UTI)	3 (13.0%)	1	2		3/3
	group 4 (lower UTI)	7 (30.4%)	6	1		7/7
	sub-total	16 (69.6%)	9	7	0	16/16 (100)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4 (17.4%)	1	3		4/4
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (13.0%)	2	1		3/3
	sub-total	7 (30.4%)	3	4	0	7/7
Total		23 (100%)	12	11	0	23/23 (100)

Indwelling catheter	No. of (percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	10 (43.5%)	3	7		10/10 (100)
No	13 (56.5%)	9	4		13/13 (100)
Total	23 (100%)	12	11	0	23/23 (100)

aureus (MRSA) 2株, *Enterococcus faecalis* 7株, *P. aeruginosa* 3株も含んでいた。投与後出現菌は Table 5 に示す如く, *P. aeruginosa* 2株, *Candida albicans* 2株の計4株であり, *P. aeruginosa* の MIC

はそれぞれ 50 µg/ml と 100 µg/ml 以上であった。

なお, 主治医による臨床効果も 24 例中著効 13 例, 有効 10 例, 無効 1 例で有効率 95.8% と, UTI 判定による有効率と同様に高い値を示した。

Table 4. Bacteriological response to FK037 in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	3**	3	
	CNS	1	1	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	7	7	
	sub-total	11	11 (100)	0
Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	5	5	
	<i>Citrobacter freundii</i>	2	2	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3	
	<i>Serratia marcescens</i>	4	4	
	<i>Morganella morganii</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3	
	sub-total	21	21 (100)	0
Total		32	32 (100)	0

* regardless of bacterial count

** including 2 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5. Strains* appearing after FK037 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Candida albicans</i>	2
Total	4

No. of patients in whom strains appeared	4
Total no. of patients evaluated	23 (17.4%)

* regardless of bacterial count

副作用は投与した 24 例全例で認められなかった。臨床検査値の異常変動も全例に認められなかった。

考 察

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で新規に開発された注射用セファロsporin系抗生物質であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで、幅広い抗菌スペクトルを有している¹⁾。

今回の我々の検討では、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果は、UTI 判定で 100%と極めて高い有効率を示し、しかも、これらの症例の中にはカテーテル留置例が 10 例、複数菌感染例が 7 例含まれていた。この成績は、最近我々が行った cefpirome (CPR)⁶⁾ の有効率 82.4%、cefepime (CFPM)⁷⁾ 90.6%、cefclidin (CFCL)⁸⁾ 88.6%、cefazopran (CZOP)⁹⁾ 80.8% の成績より優れていた。一般にカテーテル留置例は非留置

例より有効率が低いが、このようなカテーテル留置例においても、CPR 44.4%、CFPM 72.7%、CFCL 50.0%、CZOP 58.3% に比し、本剤の有効率はるかに優れていた。また、複数菌感染に対しても、CPR 90.0%、CFPM 87.5%、CFCL 84.0%、CZOP 73.9% で、本剤の有効率が優れていた。これらの成績は、本剤の優れた抗菌力と高い尿中排泄率を反映したものと思われた。

一方、細菌学的効果においても、MRSA, *E. faecalis* を含む GPC および *P. aeruginosa* を含む GNR に対しても 100% という良好な菌消失率を示し、これが上記の如く良好な臨床効果を示した一因と考えられた。但し、*P. aeruginosa* 2 株 (MIC: 50, >100 µg/ml), *C. albicans* 2 株が投与後出現菌として検出された点、注意を要すると思われた。

また、副作用および臨床検査値の異常変動が認められず、安全性も高い薬剤と考えられた。

以上を総合すると、本剤はカテーテル留置例を含む複雑性尿路感染症に対して臨床的有用性の期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993

- 3) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 42 (S-3): 72~113, 1994
- 4) 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
- 5) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 6) 松本哲朗, 他 (5 施設): 泌尿器科領域における cefpirome の使用経験。Chemotherapy 39 (S-1): 299~304, 1991
- 7) 松本哲朗, 他 (14 施設): 尿路感染症に対する cefepime の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 39 (S-2): 496~501, 1991
- 8) 松本哲朗, 他 (8 施設): 複雑性尿路感染症に対する cefclidin の使用経験。Chemotherapy 40 (S-4): 440~445, 1992
- 9) 原岡正志, 他 (20 施設): 尿路感染症に対する ceftazopran の臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-4): 625~631, 1993
- 10) Kawada Y, Kumamoto Y, Saito I, Kawamura N, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: An early phase II study on FK037 in urinary tract infections. Chemotherapy 42: 1036~1047, 1994

FK037 in complicated urinary tract infection

Tetsuro Matsumoto, Shuta Kubo, Koichi Takahashi,
Masatoshi Tanaka, Masashi Haraoka and Joichi Kumazawa
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Noriyoshi Miyazaki and Hiroshi Hirata
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital
and Atomic-bomb Survivors Hospital

Hiroo Yagi and Tetsuo Omoto
Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

Kenji Ito
Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Clinical efficacy and safety of FK037, a new parenteral cephalosporin, was evaluated in 24 patients with complicated urinary tract infection. FK037 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 0.5~2.0 g twice daily for 5 days. In 23 patients (including 10 with indwelling catheter) who could be assessed from the criteria of the Japanese UTI committee, the overall clinical efficacy was excellent in 12 and moderate in 11, with an overall clinical efficacy rate of 100%. In bacteriological response, all the 32 strains isolated before treatment were eradicated. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.