

整形外科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討

佐藤 栄修・金田 清志・上金 伸一・辻野 淳

北海道大学整形外科*

山 根 繁・橋 本 友 幸

函館中央病院整形外科

倉 上 親 治

北海道厚生連帯広厚生病院整形外科

山 元 功

釧路労災病院整形外科

新しく開発されたセファロsporin系注射用抗生物質 FK037 について、骨・関節組織内への移行性および整形外科領域感染症における臨床効果と安全性を検討した。

骨・関節組織への移行性は、組織採取可能な手術施行患者 8 例に、FK037 1.0 g を点滴静注投与し検討した。組織中濃度は、本剤投与開始後 120 分に骨髓血 37.8~45.3 $\mu\text{g/ml}$ 、海綿骨 4.5~11.2 $\mu\text{g/g}$ 、皮質骨 1.6~11.7 $\mu\text{g/g}$ の値を示し、関節液中濃度は投与開始後 110~135 分に 22.6~49.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的検討は化膿性関節炎 1 例、骨髓炎 3 例の合計 4 例に本剤 1 回 0.5~2.0 g を 1 日 2 回 7~24 日間点滴静注した。臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例であった。細菌学的には、2 例より *Staphylococcus aureus* が分離され、2 株とも消失した。臨床検査値異常として 1 例に GPT, LAP, γ -GTP の軽度上昇が認められたが、自覚的副作用は 1 例も認められなかった。

Key words : FK037, 骨・関節組織移行, 整形外科領域感染症

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で新しく開発されたセファロsporin系注射用抗生物質で黄色ブドウ球菌をはじめとする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と強い抗菌活性を示し、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対し既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。今回、我々は本剤の骨・関節組織への移行性と、整形外科領域感染症に対する臨床効果と安全性を検討したので以下にその結果を報告する。

骨・関節組織への移行性は平成 5 年 2 月から平成 5 年 3 月の間に北海道大学整形外科を受診し、試験参加の同意が得られた入院患者を対象に検討した。骨組織は環軸椎もしくは腰椎の後方固定術を施行した 4 例より採取した。事前に FK037 皮内反応試験を実施して陰性であることを確認し、術前に本剤 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解し、60 分かけて点滴静注した。投与開始から 120 分後に、腸骨より骨組織、骨髓血を採取し、同時に末梢血を採取した。骨組織は採取後皮質骨と海

綿骨に分離し、小片に細分、滅菌ガーゼにてよく血液成分を除去した後、濃度測定まで凍結保存した。骨髓血、末梢血は採取後速やかにヘパリンを添加、血漿を分離し同様に凍結保存した。

関節液中への移行性は人工関節置換術を施行した 4 例を対象に検討した。上記と同様に本剤を投与し、投与開始より 110~135 分後に関節液および末梢血を採取した。末梢血は血漿を分離し、いずれも濃度測定まで凍結保存した。

濃度測定は三菱油化ビーシーエル株式会社にて *Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌としたバイオアッセイ法で行った。

測定結果を Table 1, 2 に示した。骨髓血中には、37.8~45.3 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。血漿中濃度に対する骨髓血中移行濃度の比率は 72.1~98.3% (平均 89.7%) であり、骨髓血中濃度は血漿中濃度と比較してほぼ同等かやや低濃度であった。海綿骨移行

* 〒060 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

Table 1. Concentration of FK037 in plasma and bone tissue after administration of 1.0 g (60min, D.I.V.)

Case no.	Age (yr) · Sex · weight (kg)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Bone marrow blood ($\mu\text{g/ml}$)	Cancellous bone ($\mu\text{g/g}$)	Cortex ($\mu\text{g/g}$)
1	55 · F · 50	120	61.3	44.2	6.5	1.6
2	58 · M · 72	120	46.1	45.3	11.2	5.0
3	68 · F · 38.5	120	41.3	37.8	8.1	11.7
4	57 · F · 73	120	40.4	39.2	4.5	2.8

Table 2. Concentration of FK037 in plasma and joint fluid after administration of 1.0 g (60 min, D.I.V.)

Case no.	Age (yr) · Sex · weight (kg)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Joint fluid ($\mu\text{g/ml}$)
1	71 · M · 69	110	42.1	22.6
2	49 · F · 55	120	41.9	49.0
3	64 · F · 70	120	27.9	33.5
4	24 · F · 39	135	25.5	41.0

濃度は 4.5~11.2 $\mu\text{g/g}$, 血漿中濃度に対する移行率は 10.7~24.3% (平均 16.5%) であった。また、皮質骨移行濃度は 1.6~11.7 $\mu\text{g/g}$, 血漿中濃度に対する移行率は 2.54~28.3% (平均 12.1%) であり、海綿骨移行とほぼ同等であった。関節液中移行濃度は 22.6~49.0 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中濃度に対する移行率は 53.7~160.8% (平均 112.9%) であり、血漿中濃度に比較してほぼ同等であった。

臨床的検討は、平成 4 年 12 月より平成 5 年 8 月の間に表記施設を受診し、試験参加の同意が得られた化膿性関節炎 1 例、骨髄炎 3 例の計 4 例を対象とした。全例男性、年齢は 38~73 歳であった。

FK037 の投与方法は本剤の皮内反応試験を実施して陰性であることを確認した後、1 回 0.5~2.0 g を朝・夕 2 回、30~60 分かけて点滴静注した。投与期間は 7~24 日間であり、総投与量は 13~61 g であった。本検討は、島津ら⁴⁾による多施設共同研究の一部として実施され、臨床効果等は島津らの判定基準と同一の基準により評価を行った。

FK037 投与症例の概要を Table 3 に示す。化膿性関節炎の症例に対しては本剤投与により、腫脹、発赤、疼痛等炎症所見の著明な改善を認め、有効と判定された。細菌学的には本剤投与前の関節液より *S. aureus* が分離された。本剤投与により自他覚症状の消失を認めたため、細菌検査のための検体採取は実施せず、分離菌は消失したものと判定した。

骨髄炎の症例に対しては、1 例 (症例 2) で自他覚所見、赤沈、CRP など検査成績ともにほとんど改善が認められず無効と判定されたが、他の 2 例では本剤投与により明らかな炎症所見の改善を認め著効および有効と判定された。細菌学的には、症例 4 で本剤投与前の膿より methicillin-sensitive *S. aureus* (MIC : FK037 0.39 $\mu\text{g/ml}$, methicillin 3.13 $\mu\text{g/ml}$) が分離され、本剤投与後消失した。

FK037 が原因と考えられる自他覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値異常変動は、1 例に GPT, LAP, γ -GTP の軽度上昇 (GPT : 10 → 43 KU, LAP : 130 → 189 U, γ -GTP : 30 → 52 U/l) が認められ本剤との因果関係は「可能性あり」と判定されたが、臨床症状などを伴うものではなかった。

今回、FK037 の骨髄血中への移行濃度は血漿中濃度と同等に近い値が得られた。Ceftizoxime⁵⁾, cefuzonam⁶⁾, cefclindin (CFCL)⁷⁾ の骨髄血中への移行濃度はいずれも血清中濃度に比較してほぼ同等かやや高濃度であると報告されており、FK037 の移行率はこれらよりやや低い結果となったが、その移行濃度は高いものであり、良好な移行性を有していると考えられる。関節液中への移行濃度は、血漿中濃度とほぼ同等の高い移行率が示された。CFCL の関節液中への移行濃度は血漿中濃度に対し 40.9~117% と報告されており⁷⁾、本剤の移行性は CFCL とほぼ同程度と考えられた。

Table 3. Clinical results of FK037

Case no.	Age・Sex・Body weight (yr) (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms MIC(μ g/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
			Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)				
1	73・M・67	Suppurative arthritis	1.0g \times 2	7	13	<i>S. aureus</i> ↓ not tested	eradicated	good	(-)
2	38・M・67	Osteomyelitis	1.0g \times 2 2.0g \times 2	6 13	61	not tested	unknown	poor	(-)
3	53・M・62	Osteomyelitis	1.0g \times 2	16	32	not tested	unknown	good	GPT \uparrow LAP \uparrow γ -GTP \uparrow
4	41・M・56	Osteomyelitis	0.5g \times 2	24	24	<i>S. aureus</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

このように経時的な検討は実施していないが、骨髄血、関節液ともに本剤の移行性は良好であり、本剤は骨・関節感染症に対する有効性が期待される。

化膿性関節炎と骨髄炎は感染症の中でも治療困難なことで知られているが、今回4例の臨床的検討のうち3例で有効以上の効果を得たことは、本剤の良好な組織への移行性を反映しているものと考えられる。また、本剤はMRSAを含む*S. aureus*に対し強い抗菌力を有しており、今回検討された4例のうち2例より*S. aureus*が検出されている様に、*S. aureus*が起炎菌として検出されることの多い整形外科領域感染症に対し高い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) 島津 晃, 金田清志, 櫻井 實, 林浩一郎, 三浦幸雄, 赤松功也: 整形外科領域の感染症に対するFK037の治療成績. Chemotherapy 42(S-3): 317~327, 1994
- 5) 小熊忠教, 金田清志, 樋口政法, 野原 裕, 佐藤栄修, 藤谷直樹: Cefizoxime(CZX)の骨髄血移行について. Chemotherapy 29: 1401~1405, 1981
- 6) 河路 渡, 星野 孝, 桜井 実, 林浩一郎: 整形外科領域の感染症に対するL-105の臨床的検討と骨組織内移行の検索. 臨床と研究 63(8): 2687~2696, 1986
- 7) 伊藤 克, 宮坂芳典, 榎本 修, 鈴木俊博, 櫻井 実: Cefclidinの骨, 関節組織への移行濃度について. Chemotherapy 40(S-4): 861~865, 1992

Basic and clinical studies of FK037 in orthopaedic surgery

Shigenobu Satoh, Kiyoshi Kaneda,

Shinichi Jokin and Atsushi Tsujino

Department of Orthopaedic Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Nishi-5-chome, Kita-14-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Shigeru Yamane and Tomoyuki Hashimoto

Department of Orthopedic Surgery, Hakodate Central Hospital

Chikaharu Kurakami

Department of Orthopaedic Surgery, Obihiro Kosei Hospital

Isao Yamamoto

Department of Orthopaedic Surgery, Kushiro Rosai Hospital

We investigated the distribution of FK037, a newly developed parenteral cephalosporin antibiotic, into human bone and joint fluid, and its clinical efficacy and safety for infectious disease in orthopaedics.

The concentrations of FK037 in the bone tissue and joint fluid after a 60 min intravenous drip infusion of the drug (FK037=1.0 g) were measured in 8 cases.

The concentrations of FK037 were 37.8~45.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the bone marrow blood, 4.5~11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the cancellous bone, 1.6~11.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the cortical bone, 120 min after administration, and 22.6~49.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the joint fluid, 110~135 min after administration.

In a clinical trial, FK037 was administered to 4 patients with infection (1 patient with suppurative arthritis and 3 patients with osteomyelitis) in doses of 0.5~2.0 g twice a day for 7~24 days. The clinical efficacy was excellent in 1, good in 2, and poor in 1. Bacteriologically, 2 strains of *Staphylococcus aureus* were isolated from 2 patients and eradicated. No side effects were observed, and abnormal laboratory findings of a slight elevation of GPT, LAP and γ -GTP were noted in 1.