

新注射用セフェム系抗生物質 FK037 の急性細菌性 前立腺炎に対する臨床的検討

平塚市民病院泌尿器科 (部長: 鈴木恵三)

鈴木 恵三, 堀場 優樹, 石川 清仁, 加藤 忍

CLINICAL STUDY OF A NEW INJECTABLE CEPHEM, FK 037, FOR ACUTE BACTERIAL PROSTATITIS

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Kiyohito Ishikawa
and Shinobu Katoh

From the Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

FK037, a new injectable cephem antibiotic, was administered in the treatment of 13 acute bacterial prostatitis (mean age 53.5, range 30~79), and its effectiveness and safety were evaluated. The human prostatic fluid (PF) concentration of FK037 on 7 specimens 1 hour after 1 g i.v.d., was in the range of 0.87~7.47 $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SD, $3.43 \pm 2.23 \mu\text{g/ml}$), whereas, the serum concentration averaged $45.3 \pm 2.88 \mu\text{g/ml}$, the ratio of PF/serum consequently being 0.08 ± 0.05 .

In the clinical study, 1g of FK037 was administered to 13 patients by i.v.d. twice a day for 7~9 days. Bacteriological eradication on expressed prostatic secretion (EPS) was obtained for all clinical isolates which included 11 strains of *Escherichia coli* (MIC $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$), 2 of *Enterococcus faecalis*, and each one of *Staphylococcus aureus* and *Morganella morganii*. Symptomatic cure was 100% in all cases. As for safety profile, no side effects were noted. In laboratory values, slight elevation of transaminase were detected in 3 cases, but they were transient and returned to normal 1~2 weeks after completion of the therapy. We conclude that FK037 is highly effective in the treatment of acute bacterial prostatitis, and is well tolerated in comparison with other relative antimicrobials.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1131-1137, 1994)

Key words: FK037, Acute bacterial prostatitis

緒 言

FK037 は藤沢薬品工業株式会社に開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤の特徴は、グラム陽性球菌ならびに *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有することである¹⁻³⁾。本剤を用いて急性細菌性前立腺炎 (acute bacterial prostatitis, ABP) に対する治療成績を基礎的ならびに臨床的に検討した。

対 象 と 方 法

1. ヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への移行

被験者は、1993年2月から6月までに当科を受診した年齢33~66歳の男性6例で、内訳は慢性前立腺炎の鎮静期3例 (検体数4) と急性前立腺炎3例であっ

た。すべての患者本人に十分な説明を行い、同意を得た上で試験を開始した。皮内反応テストで陰性を

Table 1. Concentration of FK037 in human prostatic fluid (1hr after 1.0 g i.v.d.)

Case*	PF ($\mu\text{g/ml}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	PF/Serum
1**	1.86	44.7	0.04
2**	0.87	45.4	0.02
3	2.63	43.7	0.06
4	3.43	45.4	0.08
5	1.77	43.1	0.04
6	6.01	51.9	0.12
7	7.47	42.7	0.17
Range (Mean $\pm$ SD)	3.43 ± 2.23	45.3 ± 2.88	0.08 ± 0.05

* Case 1~4: Sampling from chronic prostatitis

Case 5~7: Sampling from acute prostatitis

** Assayed in the same patient

Table 2. Clinical summary of acute bacterial prostatitis treated with FK037

No.	Age	Treatment	Symptoms*	Bacteriology of EPS (count/ml)					Efficacy		Side effects	Abnormal values	Remarks for underlying diseases or complication
		Dose (g/day) Duration (days)		0 day	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	3~4 days	7~9 days	follow up	UTI	Dr.			
1	57	1.0×2 7	$\frac{+}{-}$	E. coli (10^8)	0.05	E. coli (10^4)	C. albicans (10^3)	N.D.	Moderate	Good	(-)	GPT (13→59)	Chronic nephritis Diabetes mellitus
2	62	1.0×2 7	$\frac{\#}{-}$	E. coli (10^8)	0.05	E. coli (10^6)	Corynebacterium sp. (10^3) S. aureus (10^3) GPC ($<10^3$)	N.D.	Moderate	Good	(-)		None
3	30	1.0×2 7	$\frac{\#}{-}$	α -haemolytic Strept. (10^4) S. aureus (10^4) S. epidermidis (10^4)	≤ 0.025 25 3.13	(-)	(-)	N.D.	Moderate	Good	(-)		Acute epididymitis
4	64	1.0×2 7	$\frac{+}{-}$	E. faecalis (10^3)	100	E. faecalis ($<10^3$)	S. aureus (10^3)	N.D.	Moderate	Good	(-)		Prostatic hypertrophy Hypertension Liver dysfunction
5	59	1.0×2 8	$\frac{+}{-}$	E. coli (10^3)	0.05	E. coli ($<10^3$)	(-)	Corynebacterium sp. (10^4) CNS (10^3)	Moderate	Good	(-)		None
6	33	1.0×2 7	$\frac{\#}{-}$	E. coli (10^8)	≤ 0.025	E. coli (10^6) E. faecalis (10^6)	(-)	CNS (10^4)	Moderate	Good	(-)		None
7	57	1.0×2 7	$\frac{\#}{-}$	E. coli (10^8)	≤ 0.025	E. coli (10^5) Corynebacterium sp. (10^5)	(-)	Corynebacterium sp. (10^3) CNS (10^4) E. coli (10^3)	Moderate	Good	(-)		None
8	40	1.0×2 7	$\frac{\#}{-}$	E. coli (10^8) E. faecalis (10^6)	0.05 100	(-)	(-)	CNS (10^2)	Moderate	Good	(-)		None
9	79	1.0×2 9	$\frac{\#}{-}$	E. coli (10^7)	≤ 0.025	N.D.	E. faecalis (10^2) Corynebacterium sp. (10^3)	N.D.	Moderate	Good	(-)		Sepsis Renal dysfunction Prostatic hypertrophy Hypertension Angina pectoris

10	59	1.0×2 7	# —	E. coli (10 ⁷)	≤0.025	N.D.	(—)	E. faecalis (10 ⁵)	Moderate	Good	(—)		None
11	60	1.0×2 7	# —	M. morganii S. aureus (10 ⁶)	≤0.025 0.78	M. morganii (10 ⁴)	(—)	CNS S. aureus (10 ²)	Moderate	Good	(—)	GPT (28→59)	None
12	54	1.0×2 7	# —	E. coli (10 ⁶)	≤0.025	E. coli (<10 ³)	(—)	N.D.	Moderate	Good	(—)		Chronic hepatitis
13	42	1.0×2 7	# —	E. coli (10 ⁶)	0.05	E. coli (10 ⁷)	(—)	N.D.	Moderate	Good	(—)	GOT (25→63) GPT (37→113)	Chlamydia urethritis (?) Fatty liver

N.D.: not done

* Before treatment/after treatment

** Chlamydial antibody (IgG, IgA), positive

確認後, 本剤 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解し, 30分間点滴静注した. 投与終了1時間後に前立腺マッサージを行って PF を採取し, 同時に採血でえた血清とともに FK037 の移行濃度を測定した. 測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法により, 三菱油化ビーシーエルに依頼して行った.

2. 臨床的検討

治験期間は1992年10月から1993年7月までの10カ月間で, 治療対象は年齢30~79歳の男性で ABP と診断した13例の入院患者である. 合併症として尿道性器感染症の併発例としては, 急性精巣上体炎1例, クラミジア性尿道炎(疑)1例, 軽度の前立腺肥大症2例があった. 他の領域の合併症としては, 慢性腎炎と糖尿病が1例, 敗血症と腎障害, 高血圧, 狭心症の1例および脂肪肝を含む肝障害3例があった. 本剤による治療開始にあたっては GCP「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(厚生省薬務局長通知平成元年10月2日)に基づいて, すべての患者本人に十分な説明を行い, 患者または状況に応じて代理人から文書による同意をえた. 治療方法は, 皮内反応テストで陰性を確認した後, 本剤1回 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解, 30分間かけて1日2回点滴静注した. 投与期間は7~9日間であった.

細菌学的検討として, 前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) はシードスワブ, 尿はウリカルトにて採取し, いずれも細菌の定量培養と同定, 本剤に対する感受性を三菱油化ビーシーエルに依頼して測定した.

治療効果は主治医判定と UTI 薬効評価基準により評価した. なお, 79歳の1例は, UTI 薬効評価基準から逸脱するが, 年齢面を除いて十分に評価しうる症例であったので, これに準じて判定した. 安全性の評価は視診, 問診により自他覚的副作用を検討するとともに, 臨床検査値の変動として尿所見, 血液一般, 血液生化学検査等によって検討した.

成 績

1. ヒト PF への移行

PF への本剤の移行濃度は 0.87~7.47 µg/ml (平均 3.43±2.23 µg/ml) であった. 一方, 血清では 42.7~51.9 µg/ml (平均 45.3±2.88 µg/ml) で, PF 中濃度と血清中濃度との比 (PF/serum) は 0.08±0.05 であった. この結果, 血中濃度の約8%が PF へ移行していることが判った (Table 1).

2. 臨床成績

13例の治療成績の概要は Table 2 に示した。 *E. coli* による感染例 (*E. faecalis* による混合感染例 1 例を含む) は 10 例, 76.9% であった。その他の症例は α -haemolytic *Strept.* と *S. aureus* と *S. epidermidis* の複数菌感染が 1 例, *M. morgani* と *S. aureus* の複数菌感染が 1 例, *E. faecalis* による 1 例であった。

3~4 日後における細菌学的効果は *E. coli* 感染 10 例のうち 2 例は検査未実施であったが, 3 例は陰性化または 10^3 /ml 未満に菌数の減少を示し, 残りの 5 例は 2 オーダー以上の菌数の減少を示した。 α -haemolytic *Streptococcus* と *S. aureus* と *S. epidermidis* の複数菌感染例では全菌株が消失した。 *E. faecalis* の 1 例では 10^3 /ml 未満への減少, また *M. morgani* と *S. aureus* による感染は *S. aureus* が消失し, *M. morgani* は 4 オーダー減少した。 7 日後における細菌学的効果では, *E. coli* を含むすべての菌が除菌され, 除菌率 100% であった。これらの *E. coli* に対する FK-037 の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ が 5 株, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ が 5 株ときわめて優れていた。また *S. aureus* 2 株は 0.78 および $25 \mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* 1 株は $3.13 \mu\text{g/ml}$, α -haemolytic *Streptococcus* 1 株は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *M. morgani* 1 株は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と優れていたが, *E. faecalis* 2 株はいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ と MIC が高かった。なお, 投与後出現菌は菌数が 10^4 /ml 以上の

ものとして *Corynebacterium* sp. 2 株および *C. albicans* 1 株が検出された (Table 3)。

治療終了後, 再発について追跡した症例は 13 例中 6 例であったが, いずれも症状はなかった。EPS の細菌学的検討で 1 例に *E. coli* 10^3 /ml が検出されたが, 再発の疑いはあるものの症状が欠如しており, 再発とは断定できなかった。

総合的な臨床効果は, UTI 薬効評価基準⁴⁾ による判定および主治医判定のいずれでも 13 例中 13 例すべてが有効, 有効率 100% の成績であった。なお, 著効を示した症例がなかったのは, EPS の白血球に対する効果が消失に至った症例が見られなかったことによる。

おもな臨床症状に対する効果は Table 4 に示した。なお, EPS 中の白血球に対する効果は Table 5 に示すごとく改善 7 例, 不変 6 例であった。

最後に急性感染症の最も重要な指標の 1 つである末梢血中白血球の変動を Fig. 3 に示した。ほぼすべての症例で著明な白血球増多を示したが, 治療後にはほぼすべて正常値に復した。

つぎに *E. coli* による敗血症を合併した症例について触れる。Case 9, 79 歳男性。受診 1 週間前より排尿痛があり, 徐々に尿が混濁し, 胸腹部痛訴え他科を受診したが異常なしと診断された。その後, 悪寒, 戦慄

Table 3. Bacteriological response on clinical isolates in EPS of acute bacterial prostatitis

Isolate	No. of Strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment*	No. of Strains
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	0	<i>Corynebacterium</i> sp.	2
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	0	<i>C. albicans</i>	1
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	0		
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0		
α -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	0		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	0		
Total	17	17 (100%)	0		3

* Bacterial count: $\geq 10^4$ /ml

Table 4. Effect on clinical symptoms of acute bacterial prostatitis treated with FK037

Symptom	Eradicated or normalized	Improved	Persisted	Total
Fever	13			13
Miction pain	13			13
Residual feel urine	13			13
Pollakiuria	11	1	1	13

Table 5. Response on leucocytes in EPS

Cleared	Decreased	Unchanged	Total
0	7	6	13

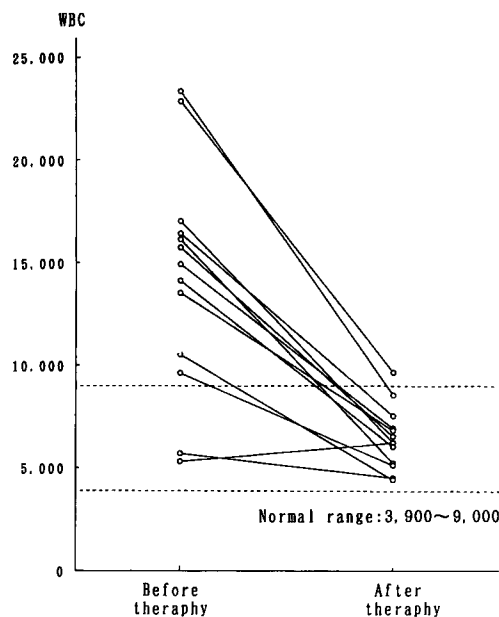


Fig. 1. Effect on leucocytes in blood (n=13)

が出現し、当院緊急受診、入院となった。入院時の動静脈血および EPS から *E. coli* が多数検出され、敗血症と ABP の合併例と診断された。なお、エンドトキシンは陰性であったが、体温は最高 41.5°C にまで達し、強い排尿痛と前立腺の高度腫脹を認めた。FK037 を 1 日 2.0 g 投与開始し、3 日目に排尿痛は消失した。5 日目には平熱に復し、7 日目に EPS で *E. coli* が消失し、9 日目には前立腺の腫脹も正常化した。敗血症に対しての効果は、初回以後の血液培養を施行していないが、臨床的に 5 日目には正常化しており、著効と考えられた。また、本症例で治療前に軽度の腎障害 (BUN 33, Scr 1.7) を認めたが、治療後には、BUN 17, Scr 1.4 に改善を示した。

安全性についての検討では、自覚症状はいずれの症例でも本剤に起因する異常は認めなかった。臨床検査値の変動では本剤によると思われる肝機能値の変動を示したものが 3 例に見られた (Table 6)。いずれも変動幅は小さく、投与中止後の追跡調査ができた症例では 17 日目にほとんど治療前の値に復していた。この他の項目では特に異常を認めなかった。

Table 6. Clinical abnormal values treated with FK037

Case No.	Item	Follow up
1	GPT 13→59	N.D. ¹⁾
11	GPT 28→59	N.D. ¹⁾
13*	GOT 25→63	33 ²⁾
	GPT 37→113	42 ²⁾

* : Complicated with fatty liver

1) : Not done

2) : 17 days after completion of therapy

考 察

ABP の臨床症状は高熱と強い膀胱症状であり、早急な輸液と化学療法が適応となる疾患である。すでに多くの報告⁵⁻⁹⁾に見られるように、本症はほとんどがグラム陰性桿菌、特に *E. coli* による感染症である^{5,7,10)}。今回の FK037 による治療例においても、これまでに示された報告と同様に 13 例中 10 例、77% に *E. coli* が検出され、さらに *M. morganii* 1 株を加えると 13 例中 11 例、85% においてグラム陰性桿菌が主たる起炎菌であると考えられた。一般に前立腺炎に対する治療には、これらの起炎菌に対する抗菌活性が優る条件の他に、前立腺組織ならびに前立腺液への移行が優れる薬剤が適応である¹¹⁾。グラム陰性桿菌に対する FK037 の抗菌活性についてみると、今回の臨床分離株のうち *E. coli* 10 株、*M. morganii* 1 株、計 11 株が分離された。これらに対する MIC は $\leq 0.025 \sim 0.05$ $\mu\text{g/ml}$ ときわめて感受性が強かった。

セフェム系薬剤の PF への移行濃度は血中濃度との対比で cefazolin 5%, cefmetazole 1%, cefoperazone 2%, ceftizoxime 4%, cefclidini 2% などおよそ血中濃度の 1 ~ 5% の範囲にあり、一般に血中濃度に比較して低い^{12,17)}。本剤の PF への移行濃度も、血中濃度と比較すると、他の同系剤と同様に低い傾向であった。しかし、今回の検討で血中レベルの 8% という値は、若干ながら同系剤の中では高い方に位置するものと思われた。

分離菌の MIC と PF の絶対濃度との比較でみると、PF の濃度が 3.43 ± 2.23 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC が $\leq 0.025 \sim 0.05$ $\mu\text{g/ml}$ であるから、MIC のおよそ 100 倍の濃度の薬剤が PF 中に移行していることになる。従って臨床成績で 7 ~ 9 日目に 100% の優れた除菌率をえたが、この成績は基礎的なデータからみて合理的な結果であると思われた。ただ、尿路感染症 (UTI) とは細菌に対する反応の推移が異なる。すなわち 3 ~ 4 日後になお細菌の残存が 60% 認められ、7 ~ 9 日後に

100%除菌されており、完全な除菌効果をえるには最低7日間の投与が必要であると思われた。また、投与量については今回の成績からみて1日1.0g×2回が必要であろうと思われる。なお、ABPにおいては高率の頻度で慢性に移行する可能性がある⁶⁾ので、本剤による治療後も、ひき続いて慢性前立腺炎に対する適応と思われる経口抗菌剤¹³⁻¹⁵⁾を相応の期間投与するのが望ましい¹⁶⁾。

本剤がABPに対して治療上有効であることは細菌学的に100%が除菌されたことで明らかである。この他に臨床症状で84.6%が正常化し、末梢血中白血球に対する効果をみても細菌学的効果を裏付けるものである。なお、細菌性前立腺炎のEPS中の白血球に対する効果は、norfloxacinで13例中2例が、temafloxacinで17例中1例が消失する程度で、通常7日間程度の治療では今回の成績に見られるようにほとんどが消失に至らないのが通例である^{13-15,17)}。

ABPでは、しばしば敗血症を伴うことがあるが、今回の検討でも1例*E. coli*による敗血症が見られた。この症例は79歳と高齢であり、かつ軽度の腎障害を合併していたが、治療開始6日目には平熱に復し、敗血症は治癒、ABPには有効であった。

安全性については、自他覚的副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の変動では本剤の影響と考えられる肝機能値(GOT, GPT)の異常が3例に認められたが、変動幅はいずれも小さなものである。Case 1および11は患者退院後健康に推移したと思われる来院しなかったため追跡調査できなかった。追跡できたCase 13では投与終了後17日目にはほぼ前値に復しており、程度としては特に高度ではないと考えられる。しかし、異常値の全体に占める頻度では、13例中3例、23%がすべて肝機能に対するものであった。本剤の全国の施設での検討では、異常変動の出現件数としてGOTが3.9%、GPTが7.2%の頻度であった¹⁸⁾。これと比較すると今回の成績では本剤の肝機能に与える影響がやや高い印象があった。少数例のため今後のさらなる検討が必要であるがこの点は治療上留意する点であると思われる。

結 語

新注射用セフェム系抗生物質FK037について以下の基礎的、臨床的成績をえた。

1. PFへの移行濃度：FK037 1.0gを前立腺炎患者に点滴静注(i.v.d.)で投与した。1時間後のPFの濃度は $3.43 \pm 2.23 \mu\text{g/ml}$ (n=7)で血中濃度との比は 0.08 ± 0.05 であった。

2. 臨床成績：急性細菌性前立腺炎(ABP)に対して、本剤を1回1.0g、1日2回、7~9日間投与した。臨床効果は、UTI薬効評価基準で13例全例有効であった。シードスワブ法による前立腺液中の細菌学的効果は*E. coli* 11株、*E. faecalis* 2株、*S. aureus* 1株、*M. morganii* 1株すべてが治療後に除菌された。本剤による自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常変動としては肝機能検査値の軽度上昇を3例に認めた。

3. 結論：FK037はABPに対して有用性の高い抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) Mine Y, Watanabe Y, Sakamoto H, et al.: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71-87, 1993
- 2) Mine Y, Watanabe Y, Sakamoto H, et al.: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88-98, 1993
- 3) Mine Y, Watanabe Y, Sakamoto H, et al.: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant *Staphylococci*. *J Antibiot* 46: 99-119, 1993
- 4) 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
- 5) Drach GM, Meares EM, Fair WR, et al.: Classification of benign diseases associated with Prostatic pain, prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 120: 266, 1978
- 6) Fair WR and Sharer W: Prostatitis, the Prostate. Blandy T and Litton B, Butterworth & Co, 33-35, London, 1986
- 7) 鈴木恵三：各種感染症における起炎菌—前立腺炎。化療の領域 6: 104-111, 1990
- 8) 鈴木恵三：パネルディスカッション尿路性器感染症の治療はいかにあるべきか—前立腺炎—。第78回日本泌尿器科学会総会，札幌，1989
- 9) 前立腺小委員会，前立腺における化学療法剤の薬効評価法について。泌尿紀要 35: 427-445, 1989
- 10) 前立腺炎シンポジウム組織委員会(編)：前立腺炎診療マニュアル，金原出版，1990，東京
- 11) Stamey TA: Urinary infections, Williams & Wilkins Co, 24-30, Baltimore, 1972
- 12) 鈴木恵三：臓器内濃度および分泌内濃度測定とその意義，前立腺炎。化療の領域 3: 837-845, 1987
- 13) 鈴木恵三，玉井秀亀，名出頼男，ほか：細菌性前立腺炎に対するOfloxacinの基礎的検討と臨床的評価。泌尿紀要 30: 1505-1518, 1984
- 14) 鈴木恵三，高梨勝男，名出頼男，ほか：細菌性前

立腺炎に対する Norfloxacin の臨床的検討.
Chemotherapy 34: 597-608, 1986

- 15) 鈴木恵三, 堀場優樹, 田中利幸, ほか: 慢性細菌性前立腺炎に対する Temafloxacin の臨床成績. 臨と研 70: 255-261, 1993
- 16) 鈴木恵三: 前立腺炎, 泌尿器科 MOOK No. 1 148-156, 金原出版, 1992
- 17) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, ほか: 細菌性前

立腺炎に対する Cefclidin の臨床的検討. 泌尿
紀要 38: 507-510, 1992

- 18) 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

(Received on August 5, 1994)
(Accepted on September 26, 1994)

(迅速掲載)