

Cefclidinの基礎的・臨床的研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富沢磨須美

札幌社会保険総合病院 内科

中山 一朗

札幌鉄道病院 内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新しいセファロスポリン系抗生物質cefclidinの抗菌力、体内動態および臨床的検討を行った。

臨床分離の*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 合計180株について 10^6 cells/ml接種でMICを測定した。MIC₅₀は*S.aureus*では12.5 μ g/ml, *P.aeruginosa*では1.56 μ g/ml, その他の菌種では0.39 μ g/ml以下であった。グラム陰性菌では対照に用いたcefazolin, cefmetazole, cefotaxime, ceftazidimeより優れた成績であった。

健康成人男子6名に本剤1gをクロスオーバー法にて静注あるいは点滴静注し、血漿中濃度推移および尿中排泄を比較した。静注5分後における血漿中濃度は $111.3 \pm 7.4 \mu\text{g/ml}$, 点滴終了5分後におけるそれは $76.3 \pm 11.0 \mu\text{g/ml}$ であり、半減期はいずれも1.61時間であった。また、8時間までの平均尿中排泄率は静注時84.2%, 点滴静注時82.6%であった。

20例の感染症に本剤1回1gを1日2回投与し、その効果を検討した。著効10例、有効8例、やや有効2例であった。副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Cefclidin, 抗菌力, 体内動態, 臨床成績

Cefclidin(CFCL)はエーザイ㈱で開発された注射用セファロスポリン剤である。3位にキヌクリジン基、7位にアミノチアジアゾリル基を導入し、グラム陽性菌からグラム陰性菌に亘る幅広い抗菌力を特徴とする。特に*Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*や*Enterobacter*に対しては強力な抗菌活性を有している¹⁾。今回、このCFCLの抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討したので報告する。

1. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院において臨床材料より分離された*Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia marces-*

cens 27株, *Morganella morganii* 27株, *Proteus mirabilis* 18株, *P. aeruginosa* 27株の7菌種合計180株について日本化学療法学会標準法に従い接種菌量 10^6 cells/mlでMICを測定した。

比較薬剤としてcefazolin(CEZ), cefmetazole(CMZ), cefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ)についても検討した。菌接種はミクロプランターMIT-Pを用いた。

2. 体内動態

6名の健康成人男子(年齢20~37歳 平均24.2歳, 身長165~177cm 平均171.7cm, 体重55~78kg 平均63.5kg)に同意取得, 皮内反応陰性確認後本剤1gを投与した。投与は6名を2群に分けクロスオーバー法に

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

より、静注(20mlの生理食塩液に溶解し、3分間にて注入)、点滴静注(100mlの生理食塩液に溶解し30分間にて注入)を一週間間隔で行った。採血は投与前、投与後5分、15分、30分、1,2,4,6,8時間に行った。点滴静注時はこれに加えて点滴静注終了直後にも採血した。採尿は投与開始より2,4,6,8時間にそれまでの総量を回収した。

薬剤濃度測定は生物学的定量法と高速液体クロマトグラフィー(以下HPLCと略す)とで行った。生物学的定量法は*E.coli* E01174を検定菌として薄層平板ディスク法で行った。測定用培地はBrain Heart Infusion寒天培地(Difco, pH7.0)を用いた。標準曲線はプール血清およびpH5.0クエン酸緩衝液で作成しそれぞれ血清および尿中濃度を測定した。また、HPLCによる測定はエーザイ研究所において行った。装置としてはTRI ROTAR-VI型ポンプ(日本分光) UVIDEC 100-VI型分光検出器を用い254nmにて測定した。カラムはNucleosil C_{18} (150×4.6mm ID)を用い、移動相は血漿では0.1M酢酸緩衝液(pH5.0)－メタノール(95:5 V/V%), 尿では水－メタノール－70%過塩素酸(98:2:0.1 V/V%)を用い流速1.0ml/minとした。

測定結果は2コンパートメントモデル²⁾を用いて薬動力学定数を算出した。

また、本剤投与前と投与後8時間の血液についてGOT, GPT, ALP, γ -GTP, LDH, BUNおよびS-Crなどを測定した。

3. 臨床成績

1988年6月より1989年1月までに受診した感染症患者20例について、本剤の臨床検討を行った。症例は呼吸器感染症11例(肺炎5例, 気管支肺炎1例, 慢性気管支炎5例), 尿路感染症8例(急性膀胱炎2例, 慢性膀胱炎4例, 急性腎盂腎炎2例), 胆道感染症1例であった。男6例, 女14例で年齢は30歳から82歳で平均65.5歳であった。全例1回1gを1日2回で4～14日間投与したが、7日間投与が12例と多く10日を越える症例は2例であった。臨床効果は自他覚症状の改善と細菌学的効果との総合判定で主治医により著効, 有効, やや有効および無効の4段階で判定した。

細菌学的効果は投与前に検出された菌の推移をみて消失, 減少または一部消失, 菌交代, 不変の4段階とした。

副作用については本剤によると思われる症状を厳重に観察した。

また、本剤投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板), 肝機能検査(GOT, GPT, ALP, T-Bil), 腎機能検査(BUN, S-Cr)などの測定を

行った。

II. 結果

1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤の抗菌力をTable 1にまとめた。

本剤の*S.aureus*に対するMICは6.25～100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀が12.5 $\mu\text{g/ml}$ で対照薬と比し, 強いとはいえなかった。*E.coli*に対しては1株を除いて0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で強い活性を示した。*K.pneumoniae*に対しては2株以外は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが, 1株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で耐性を示した。*S.marcescens*に対してはMICは0.2～25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しMIC_{50,90}が0.39, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した。*M.morganii*に対してはMICは0.1～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ほとんどの菌株が0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P.mirabilis*に対しては全株0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P.aeruginosa*に対してはMICは0.39～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しCAZと同様強い抗菌活性を示した。

2. 体内動態

本剤1gを静注あるいは点滴静注の血漿中濃度の推移について生物学的定量法の成績をTable 2, 3およびFig. 1に示した。

静注後5分における血漿中濃度は111.3±7.4 $\mu\text{g/ml}$ であり, 点滴終了後のそれは76.3±11.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。それぞれの投与方法での薬動力学定数をTable 4, 5に示した。消失半減期は静注時, 点滴静注時ともに1.61時間であり, 血漿中濃度曲線下面積は静注時146.6±15.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 点滴静注時144.2±20.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中排泄について生物学的定量法の成績をTable 6, 7およびFig. 2に示した。いずれの投与方法においても投与開始から2時間までに投与量の50%以上が, そして8時間までに80%以上が尿中に排泄された。

なお, 生物学的定量法とHPLC法における成績は血漿, 尿ともよく一致していた。本剤投与前後に検討した臨床生化学的検査には異常は認められなかった。

3. 臨床成績

臨床成績の概要をTable 8に示した。臨床効果については呼吸器感染症11例に対して著効6例, 有効4例, やや有効1例であった。

尿路感染症8例に対して著効4例, 有効3例, やや有効1例であった。

慢性胆管炎の1例は急性増悪例であったが自他覚所見の改善より有効と判定した。

全20例中, 著効10例, 有効8例, やや有効2例で有効率は90%であった。

Table 1. MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefclidin and related agents against clinical isolates

Test organism	Drugs	MIC (µg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (27)	Cefclidin	6.25–100	12.5	50
	Cefazolin	0.2–>100	0.39	100
	Cefmetazole	0.78–50	1.56	25
	Cefotaxime	0.78–>100	3.13	>100
	Ceftazidime	1.56–12.5	6.25	12.5
<i>E. coli</i> (27)	Cefclidin	0.1–50	0.1	0.1
	Cefazolin	0.78–12.5	0.78	6.25
	Cefmetazole	0.39–>100	0.78	3.13
	Cefotaxime	0.1–>100	0.1	0.2
	Ceftazidime	0.1–>100	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (27)	Cefclidin	0.1–>100	0.1	0.1
	Cefazolin	0.39–>100	1.56	>100
	Cefmetazole	0.2–>100	0.78	6.25
	Cefotaxime	0.1–>100	0.1	0.2
	Ceftazidime	0.2–6.25	0.39	0.78
<i>S. marcescens</i> (27)	Cefclidin	0.2–25	0.39	6.25
	Cefazolin	>100	>100	>100
	Cefmetazole	25–>100	100	>100
	Cefotaxime	0.39–>100	12.5	>100
	Ceftazidime	0.2–50	0.78	25
<i>M. morgani</i> (27)	Cefclidin	0.1–3.13	0.1	0.78
	Cefazolin	12.5–>100	>100	>100
	Cefmetazole	6.25–>100	12.5	100
	Cefotaxime	3.13–100	6.25	50
	Ceftazidime	0.2–50	3.13	50
<i>P. mirabilis</i> (18)	Cefclidin	0.1–0.2	0.1	0.2
	Cefazolin	6.25–>100	6.25	>100
	Cefmetazole	12.5–50	50	50
	Cefotaxime	0.1–>100	6.25	100
	Ceftazidime	0.1–0.39	0.2	0.39
<i>P. aeruginosa</i> (27)	Cefclidin	0.39–6.25	1.56	6.25
	Cefazolin	>100	>100	>100
	Cefmetazole	>100	>100	>100
	Cefotaxime	25–>100	>100	>100
	Ceftazidime	1.56–6.25	3.13	6.25

Table 2. Plasma concentrations of cefclidin following 1g i.v.

Case	5min	15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr
A	115.0	63.0	51.0	28.0	19.0	8.0	3.2	1.2
B	100.0	74.0	58.0	36.0	21.0	9.6	3.4	1.6
C	120.0	62.0	51.0	41.0	23.0	9.2	3.3	1.1
D	115.0	84.0	74.0	45.0	26.0	10.5	4.5	1.9
E	113.0	86.0	71.0	41.0	22.5	9.2	4.7	1.7
F	105.0	76.0	56.0	38.0	24.5	9.4	5.0	2.5
Mean	111.3	74.2	60.2	38.2	22.7	9.3	4.0	1.7
± S. D.	± 7.4	± 10.1	± 10.0	± 5.8	± 2.5	± 0.8	± 0.8	± 0.5

(µg/ml)

Table 3. Plasma concentrations of cefclidin following 1g d.i.v.

Case	15min	30min	35min	45min	1hr	1.5hr	2.5hr	4.5hr	6.5hr	8.5hr
A	31.0	71.0	68.0	60.0	51.0	29.0	17.5	7.1	3.5	1.5
B	33.0	78.0	70.0	64.0	53.0	31.0	17.0	5.3	3.0	0.9
C	37.5	72.0	62.0	57.0	43.0	32.0	19.5	5.5	2.1	0.7
D	40.0	98.0	86.0	62.0	54.0	41.0	23.0	10.5	4.4	1.4
E	24.0	105.0	88.0	68.0	56.0	43.0	24.5	9.8	4.1	1.7
F	42.0	98.0	84.0	58.0	47.0	41.0	22.0	11.0	5.1	2.4
Mean	34.6	87.0	76.3	61.5	50.7	36.2	20.6	8.2	3.7	1.4
±S. D.	±6.6	±15.0	±11.0	±4.1	±4.8	±6.1	±3.1	±2.6	±1.1	±0.6

(μg/ml)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefclidin following 1g i.v.

	A (μg/ml)	B (μg/ml)	C ₀ (μg/ml)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	k ₁₂ (hr ⁻¹)	k ₂₁ (hr ⁻¹)	k ₁₀ (hr ⁻¹)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	V ₁ (l)	V _{dβ} (l)	V _{dss} (l)	Cl (l/hr)	AUC (μg·hr/ml)
A	103.3	47.1	150.4	5.45	0.45	2.66	2.02	1.23	0.13	1.53	6.7	18.0	15.4	8.15	122.6
B	63.1	50.7	113.9	2.84	0.44	0.95	1.51	0.82	0.24	1.59	8.8	16.6	14.3	7.23	138.3
C	233.4	66.7	300.0	17.10	0.51	11.34	4.20	2.07	0.04	1.36	3.3	13.6	12.3	6.90	144.9
D	64.4	58.9	123.3	2.16	0.43	0.60	1.26	0.74	0.32	1.62	8.1	14.0	12.0	5.99	167.0
E	76.2	50.0	126.2	2.15	0.42	0.65	1.10	0.81	0.32	1.67	7.9	15.4	12.6	6.42	155.8
F	70.5	45.7	116.2	2.58	0.37	0.94	1.24	0.77	0.27	1.88	8.6	17.9	15.2	6.61	151.2
Mean	101.8	53.2	155.0	5.38	0.44	2.86	1.89	1.07	0.22	1.61	7.2	15.9	13.6	6.89	146.6
±S. D.	±66.1	±8.0	±72.2	±5.87	±0.05	±4.23	±1.18	±0.52	±0.11	±0.17	±2.1	±1.9	±1.5	±0.75	±15.2

Table 5. Pharmacokinetic parameters of cefclidin following 1g d.i.v.

	A (μg/ml)	B (μg/ml)	C ₀ (μg/ml)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	k ₁₂ (hr ⁻¹)	k ₂₁ (hr ⁻¹)	k ₁₀ (hr ⁻¹)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	V ₁ (l)	V _{dβ} (l)	V _{dss} (l)	Cl (l/hr)	AUC (μg·hr/ml)
A	47.4	31.9	79.2	1.11	0.37	0.20	0.66	0.61	0.63	1.89	12.6	21.0	16.4	7.71	129.6
B	53.7	32.9	86.6	1.10	0.43	0.16	0.68	0.69	0.63	1.62	11.5	18.6	14.2	7.97	125.5
C	27.8	59.0	86.8	2.20	0.54	0.36	1.67	0.71	0.32	1.29	11.5	15.2	14.0	8.19	122.1
D	32.4	69.8	102.2	2.33	0.46	0.43	1.74	0.62	0.30	1.49	9.8	13.1	12.2	6.09	164.3
E	0.0	72.2	72.2	4.44	0.46	0.00	4.44	0.46	0.16	1.51	13.8	13.8	13.8	6.34	157.7
F	56.5	52.7	109.2	2.28	0.37	0.70	1.29	0.66	0.30	1.85	9.2	16.1	14.1	6.03	165.7
Mean	36.3	53.1	89.4	2.24	0.44	0.31	1.75	0.63	0.39	1.61	11.4	16.3	14.1	7.05	144.2
±S. D.	±21.2	±17.5	±13.9	±1.22	±0.06	±0.25	±1.40	±0.09	±0.19	±0.23	±1.7	±3.0	±1.3	±1.00	±20.5

Table 6. Urinary excretion of cefclidin following 1g i.v.

Time (hr)		0~2	2~4	4~6	6~8	0~8	%
Case							
A	Urinary volume (ml)	245	80	130	180		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,600	1,600	575	92		
	Excretion amount (mg)	637.0	128.0	74.8	16.6	856.3	85.6
B	Urinary volume (ml)	350	345	330	285		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,750	450	245	78		
	Excretion amount (mg)	612.5	155.3	80.8	22.2	870.8	87.1
C	Urinary volume (ml)	250	65	255	175		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,450	1,900	305	105		
	Excretion amount (mg)	612.5	123.5	77.8	18.4	832.1	83.2
D	Urinary volume (ml)	490	355	310	295		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	550	1,150	225	120		
	Excretion amount (mg)	269.5	408.3	69.8	35.4	782.9	78.3
E	Urinary volume (ml)	115	140	810	505		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	5,300	1,200	63	62		
	Excretion amount (mg)	609.5	168.0	51.0	31.3	859.8	86.0
F	Urinary volume (ml)	370.0	160	310	100		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,650	900	180	420		
	Excretion amount (mg)	610.5	144.0	55.8	42.0	852.3	85.2
Mean $\pm$ SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,383.3	1,200	265.5	146.2		
	$\pm$ SD	$\pm 1,603.6$	± 510.9	± 171.9	± 135.7		
	Excretion amount (mg)	558.6	187.8	68.3	27.6	842.4	84.2
	$\pm$ SD	± 142.0	± 109.3	± 12.2	± 10.2		
Recovery		558.6	746.4	814.7	842.4		

Table 7. Urinary excretion of cefclidin following 1g d.i.v.

Time (hr)		0~2	2~4	4~6	6~8	0~8	%
Case							
A	Urinary volume (ml)	295	175	310	295		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,250	650	195	94		
	Excretion amount (mg)	663.8	113.8	60.5	27.7	865.7	86.6
B	Urinary volume (ml)	600	185	360	325		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,030	700	130	54		
	Excretion amount (mg)	618.0	129.5	46.8	17.6	811.8	81.2
C	Urinary volume (ml)	520	135	580	300		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,250	900	90	70		
	Excretion amount (mg)	650.0	121.5	52.2	21.0	844.7	84.5
D	Urinary volume (ml)	1,000	130	360	180		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	570	975	190	94		
	Excretion amount (mg)	570.0	126.8	68.4	16.9	782.1	78.2
E	Urinary volume (ml)	225	100	485	400		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,500	1,650	150	56		
	Excretion amount (mg)	562.5	165.0	72.8	22.4	822.6	82.3
F	Urinary volume (ml)	405	690	335	90		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,450	205	215	320		
	Excretion amount (mg)	587.3	141.5	72.0	28.8	829.5	83.0
Mean $\pm$ SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,508.3	846.7	161.7	114.7		
	$\pm$ SD	± 736.6	± 476.8	± 47.0	± 102.1		
	Excretion amount (mg)	608.6	133.0	62.1	22.4	826.1	82.6
	$\pm$ SD	± 42.2	± 18.2	± 10.8	± 5.0		
Recovery		608.6	741.6	803.7	826.1		

Table 8. Summary of 20 cases treated with cefclidin

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Administration (g×times×days)	Response		Side effect Remarks
								Bacteriological	Clinical	
1	K. Y.	76	F	Pneumonia	Hypertension Arrhythmia Diabetes mellitus Cholelithiasis	Normal flora	1×2×4	Unknown	Fair	(-)
2	K. Y.	52	F	Pneumonia	Hypertension Liver damage	Normal flora	1×2×5	Unknown	Excellent	(-)
3	Y. M.	30	M	Pneumonia	Liver damage	Normal flora	1×2×7	Unknown	Excellent	(-)
4	K. A.	35	M	Pneumonia	(-)	Normal flora	1×2×14	Unknown	Excellent	(-)
5	H. W.	82	F	Pneumonia	Old pulmonary TB Hypertension Cardiac insufficiency Chronic gastritis	Normal flora	1×2×8	Replaced	Excellent	<i>X. maltophilia</i>
6	N. H.	23	M	Bronchopneumonia	(-)	Normal flora	1×2×7	Unknown	Excellent	(-)
7	S. T.	73	M	Chronic bronchitis	Aneurysm of the thoracic aorta Prostatic hypertrophy	<i>P. aeruginosa</i>	1×2×7	Eradicated	Good	(-)
8	K. N.	59	M	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	1×2×10	Eradicated	Good	(-)
9	F. H.	69	M	Chronic bronchitis	Hypertension Chronic paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	1×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
10	T. I.	68	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	1×2×8	Eradicated	Good	(-)
11	N. S.	77	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	1×2×8	Eradicated	Good	(-)
12	M. M.	72	F	Acute cystitis	Idiopathic thrombocytopenia Ischemic heart disease Crush fracture Liver damage	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	1×2×7	Eradicated	Good	(-)
13	M. R.	82	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cholelithiasis	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
14	I. M.	71	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cerebral infarction	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>E. cloacae</i> 10 ⁶	1×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
15	O. F.	80	F	Chronic cystitis	Neurogenic bladder Anemia Osteoporosis	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1×2×4	Replaced	Fair	<i>E. faecalis</i>
16	I. Y.	80	F	Chronic cystitis	Ischemic heart disease Arrhythmia Gout	<i>C. freundii</i> 10 ⁵	1×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
17	S. T.	75	F	Chronic cystitis	Polycystic kidney Chronic pancreatitis Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>C. freundii</i> 10 ⁶	1×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
18	K. M.	79	F	Acute Pyelonephritis	Ischemic heart disease	<i>E. coli</i> 10 ⁶	1×2×7	Eradicated	Good	(-)
19	T. M.	64	F	Acute Pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1×2×7	Eradicated	Good	(-)
20	Y. R.	72	F	Chronic cholangitis	Chronic pancreatitis Ischemic heart disease	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>K. oxytoca</i> 10 ⁶	1×2×7	Decreased Replaced	Good	<i>E. faecalis</i>

TB : tuberculosis

Table 9. Laboratory findings of 20 cases before and after cefclidin treatment

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eos. (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	402	398	12.1	12.0	37.3	36.1	9,700	10,300	0	5	29.4	39.3	54	24	65	50	31.9	29.1	11.9	8.7	0.76	0.79
2	473	422	14.3	13.3	42.0	38.1	8,600	6,100	2	5	30.2	27.8	49	33	84	58	8.2	7.9	11.8	10.1	0.85	0.81
3	537	501	16.5	15.3	51.7	47.7	11,100	7,400	0	4	22.7	30.8	19	28	43	63	6.4	6.7	9.8	9.9	0.93	1.03
4	440	424	13.5	13.2	42.5	40.0	8,800	5,700	4	1	34.8	40.8	53	22	65	38	11.4	8.7	17.6	13.9	1.18	0.98
5	402	389	11.4	11.4	35.6	34.8	8,800	5,900	1	1	35.9	29.8	19	16	19	14	7.3	6.7	13.0	11.1	0.75	0.70
6	446	456	13.9	14.2	41.9	42.8	10,400	6,000	0	4	16.0	19.2	9	23	5	20	7.8	8.6	14.3	12.6	1.20	1.11
7	413	399	12.6	12.4	38.4	38.4	11,000	8,000	3	4	32.6	33.1	14	14	13	11	6.0	5.7	23.9	18.2	0.92	0.82
8	483	490	14.8	15.0	43.4	43.5	10,900	7,800	1	3	20.8	21.5	21	25	18	20	184*	191*	11.0	10.8	0.9	0.9
9	428	455	13.5	14.1	40.9	43.3	8,600	5,200	0	1	29.1	27.5	17	14	14	10	4.7	5.3	24.0	22.6	1.06	0.91
10	465	458	14.1	14.0	41.1	40.9	10,200	7,600	2	2	19.2	20.5	25	28	21	24	118*	126*	11.8	11.0	0.9	0.9
11	425	431	13.1	13.3	39.6	39.8	10,300	7,800	1	3	21.4	19.8	19	24	14	20	160*	156*	11.3	11.0	0.9	0.9
12	387	415	11.7	12.4	35.3	38.0	4,900	7,000	1	5	4.2	1.9	45	37	49	47	28.3	28.0	19.6	15.4	0.86	0.88
13	326	335	10.7	11.2	31.5	32.1	6,000	4,000	3	4	16.5	12.8	15	19	13	13	9.8	10.1	13.2	10.6	1.05	1.05
14	408	421	14.3	14.0	40.6	41.8	5,100	5,000	2	1	20.0	21.0	28	28	20	21	10.2	10.2	8.3	14.4	0.87	0.95
15	323	356	11.5	12.5	33.0	36.1	7,400	6,900	2	6	19.9	21.2	23	22	13	13	7.1	6.9	19.0	22.5	0.97	0.90
16	321	336	13.3	12.6	36.9	38.3	4,900	4,500	0	3	8.9	9.9	20	18	9	9	7.9	7.6	10.6	12.8	0.70	0.76
17	387	380	11.1	11.1	34.8	34.1	8,300	4,900	2	3	16.8	14.9	11	13	4	7	4.0	3.8	15.0	15.9	0.97	0.96
18	435	441	13.4	13.5	40.1	40.2	10,900	7,200	1	2	17.3	18.7	22	25	18	21	151*	146*	11.2	11.0	1.0	1.0
19	463	457	14.5	14.4	42.2	41.9	10,600	7,800	1	3	18.5	20.3	19	21	15	17	158*	149*	11.0	10.8	0.9	0.9
20	316	344	16.4	10.9	30.4	33.1	9,100	4,000	0	4	18.6	18.2	23	16	21	10	7.8	6.7	12.0	11.0	0.83	0.82

B : before treatment, A : after treatment * : I. U.

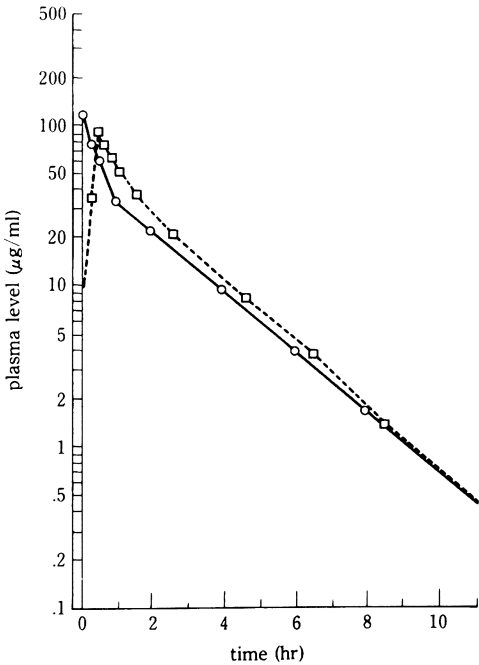


Fig. 1. Plasma levels of cefclidin following 1g i.v.(○—○) or d.i.v. (□---□)

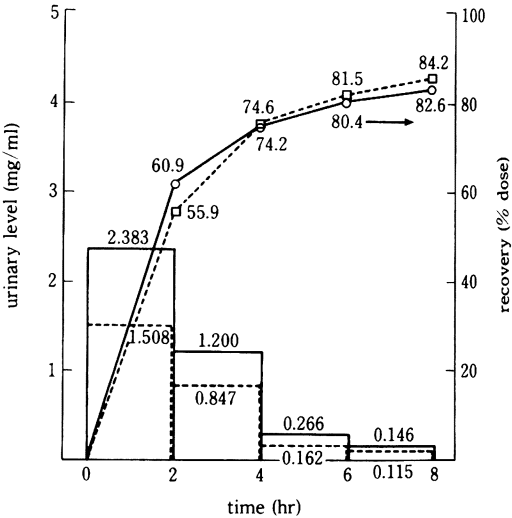


Fig. 2. Cumulative urinary excretion of cefclidin following 1g i.v. (○—○) or d.i.v. (□---□)

細菌学的効果は呼吸器感染症において *Haemophilus influenzae* 4 株および *P. aeruginosa* 1 株とも消失した。なお、1 例は投与後に *Xanthomonas maltophilia* が出現した。尿路感染症から分離された *E. coli* 4 株中 3 株消失、1 株は *Enterococcus faecalis* に菌交代した。*K. pneumoniae* 3 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Citrobacter freundii* 2 株はいずれも消失した。

胆道感染症においては *E. coli* は減少、*Klebsiella oxytoca* は *E. faecalis* に菌交代した。これより 17 株中 14 株消失 2 株菌交代し菌消失率 94.1% であった。

全例において副作用は認められなかった。また、本剤投与前後に測定した臨床検査値を Table 9 に示したが、いずれの症例においても異常はみられなかった。

III. 考 察

CFCL は 3 位、7 位とも新規な側鎖を導入した半合成の注射用セファロsporin 系抗生剤である。本剤はグラム陽性菌から陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、その中でも *P. aeruginosa* に対して強力な抗菌力を有している。我々の検討においてもグラム陽性菌の *S. aureus* には対照薬剤と比較しやや劣る結果であったが、グラム陰性菌に対しては他剤より優れていた。特に、臨床において難治性呼吸器感染症の原因菌となる *P. aeruginosa* に対し MIC₉₀ で 6.25 μg/ml であり、我々の検討した健康成人における血漿中濃度推移より、time above MIC を考えると投与後 5 時間以上はこの濃度を上回る結果を得た。

健康成人 6 名の血漿中濃度推移あるいは尿中排泄を見ると、静注、点滴静注いずれの場合も、その薬物動

力学的定数に大きな差異は認められず、その体内動態には 1g 投与で飽和過程は存在しないと考えられる。また、T_{1/2}(β) は 1.61 時間であり、従来のセフェム剤では長い部類に属する³⁾。しかも未変化体で尿中に排泄され、血清蛋白結合率も低いことより、呼吸器感染症のみならず、尿路感染症に対しても有効性が期待できる。

20 例の内科感染症に本剤を 1 回 1g、1 日 2 回の点滴静注で、臨床的検討を行ったが、有効率 90%、菌消失率 94.1% と評価し得る成績であった。副作用および臨床検査値異常は認められず、健康成人の体内動態検討における忍容性も合わせ、本剤の有効性、安全性が確認された。以上のことより、今後さらなる検討は必要ではあるが、新しい注射用セフェム剤として有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32 : 693~701, 1988
- 2) J.G. Wagner : *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Drug Intelligence. Intelligence, Publications inc., Hamilton, Illinois, 1975
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 29 : 144~150, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Kita 12-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated the MICs of cefclidin (CFCL), against 180 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* using a plate dilution method with an inoculum size of 10^6 cells/ml. The MIC₅₀ were 12.5 µg/ml for *S.aureus*, 1.56 µg/ml for *P.aeruginosa* and less than 0.39 µg/ml for the others. Its efficacy was superior to that of reference drugs (cefazolin, cefmetazole, cefotaxime and ceftazidime) against gram-negative rods.

Plasma level and urinary excretion of CFCL after intravenous injection (IV) and drip infusion (DI) were compared in 6 healthy male volunteers. The mean plasma level at 5 min was 111.3 ± 7.4 µg/ml after IV and 76.3 ± 11.0 µg/ml after DI respectively. The mean value of half life ($t_{1/2\beta}$) was 1.61 hour at both of dose routes.

The mean urinary excretion rate within 8 hours was 84.2% and 82.6%, respectively. Twenty patients with bacterial infection were administered CFCL at a daily dose of 1g b.i.d.. The clinical effect was excellent in 10 cases, good in 8 cases and fair in 2 cases.

No side effects and laboratory findings were observed.