

## 注射用セフェム剤cefclidinの基礎的・臨床的研究

稲松孝思, 深山牧子

東京都老人医療センター 感染症科\*

佐野靖之, 宮本康文, 鈴木直仁\*

同愛記念病院 アレルギー呼吸器科

(\*現:東京大学医学部物療内科)

後藤美江子, 後藤 元, 島田 馨

東京大学医科学研究所 感染免疫内科

新しい注射用セファロsporin系抗生剤 cefclidin(CFCL)の*Pseudomonas aeruginosa*に対する抗菌力などの基礎的検討及び呼吸器感染症をはじめとする各種感染症における臨床的評価を行った。*P.aeruginosa* 1,009株に対するCFCLのMIC<sub>90</sub>(MIC<sub>2000</sub>システムによる)は、3.13 $\mu$ g/mlであった。*In vitro* pharmacokinetic systemを用いた*P.aeruginosa*に対するCFCLの抗菌活性の検討では、1g点滴静注終了後3時間後には1 $\times$ 10<sup>6</sup>CFU/mlから1 $\times$ 10<sup>3</sup>CFU/mlに減少した。各種感染症患者35例に本剤を投与し臨床評価を行ったが、慢性気道感染症15例で93.3%、細菌性肺炎11例で81.8%、尿路感染症4例では4例とも有効であった。副作用は下痢2例、発疹3例が認められた。

**Key words** : Cefclidin, 呼吸器感染症, *P.aeruginosa*, 慢性気道感染症, 細菌性肺炎

Cefclidin(CFCL)はエーザイ(株)で開発された、新規側鎖を3位および7位に持つ注射用セファロsporin系抗生剤である。従来の第三世代注射用セフェム剤と比較しグラム陽性菌にはほぼ同等であるが、グラム陰性菌、特に緑膿菌には優れた抗菌力を示すことが特長とされている<sup>1-3)</sup>。また、若年ボランティアにおける血中半減期が1.75時間の腎排泄型薬剤である。今回、全国から収集した*Pseudomonas aeruginosa*新鮮臨床分離株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC), *in vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性, 呼吸器感染症をはじめとする各種感染症35例に対する臨床効果, 安全性について検討したので報告する。

### I. 対象・方法

#### 1. *P.aeruginosa* に対する抗菌力

厚生省研究班の作業の一環として1986年12月~1988年11月に、全国の19施設から収集した*P.aeruginosa*1009株を用いた。外来患者由来183株、及び入院患者由来826株であり、呼吸器感染症由来339株、尿路感染症由来245株である。検討薬剤はCFCL, imipenem(IPM), ceftazidime(CAZ), amikacin

(AMK), cefoperazone(CPZ)である。最小発育阻止濃度(MIC)測定は、MIC<sub>2000</sub>システムを用いた微量液体希釈法により行い、培地はCa<sup>++</sup>Mg<sup>++</sup>MHB(Difco)を用いた。接種菌量は1 $\times$ 10<sup>6</sup> CFU/mlで、37 $^{\circ}$ C 20時間培養にて判定を行った。

#### 2. *in vitro* pharmacokinetic system を用いた抗菌活性の検討

ヒトに薬剤を投与した時の血中濃度推移を自動的に液体培地中に再現し、その中で生菌数を経時的に検討できる*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた。

検討菌株は*P.aeruginosa*標準株ATCC27853, Ch2, P9, U31の4株で、被検株のCFCLに対するMICは、ATCC27853 0.2 $\mu$ g/ml, Ch2 1.56 $\mu$ g/ml, P9 0.2 $\mu$ g/mlおよびU31 1.56 $\mu$ g/mlであった。一夜培養菌液をシステムの液体培地に接種後、CFCL 1gを健康成人に60分点滴静注投与した時の血中濃度推移を、パーソナルコンピューターを用いて液体培地中に再現し、経時的に培地中の生菌数を測定した。

#### 3. 臨床的検討

22歳から89歳までの35症例に患者の承諾を得た上で

\*〒173 板橋区栄町35番地2

Table 1. Antibacterial activity of cefclidin against *P. aeruginosa*

## 1) Outpatients

Organism	Strain	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Cefclidin	183	<0.05-50	0.78	3.13
Imipenem	183	<0.05-50	1.56	3.13
Ceftazidime	183	0.10-50	1.56	3.13
Cefoperazone	183	0.20->100	3.13	25
Amikacin	183	0.10->100	3.13	12.5

## 2) Inpatients

Organism	Strain	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Cefclidin	826	0.10->100	0.78	3.13
Imipenem	826	<0.05->100	1.56	6.25
Ceftazidime	826	0.10->100	1.56	25
Cefoperazone	826	<0.05->100	6.25	100
Amikacin	826	0.20->100	6.25	25

## 3) Sputum

Organism	Strain	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Cefclidin	339	<0.05->100	0.78	3.13
Imipenem	339	<0.05->100	1.56	6.25
Ceftazidime	339	0.20->100	1.56	25
Cefoperazone	339	0.20->100	6.25	100
Amikacin	339	0.20->100	6.25	12.5

## 4) Urine

Organism	Strain	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Cefclidin	245	0.10->100	0.78	3.13
Imipenem	245	<0.05->100	1.56	6.25
Ceftazidime	245	0.10->100	3.13	25
Cefoperazone	245	<0.05->100	6.25	100
Amikacin	245	0.39->100	6.25	25

本剤を投与した。対象疾患は慢性気管支炎12例、各種慢性肺疾患を背景とする下気道感染症4例、細菌性肺炎12例、尿路感染症5例、胆道感染症2例である。このうち慢性気管支炎1例、細菌性肺炎1例、尿路感染症1例は、投与日数不足、炎症所見不明確ないしは *Candida* による感染例であったため臨床評価からは除外したが、副作用の評価は行った。

CFCLの投与方法は1g×2回 20例、2g×2回 10例、投与変更2例である。臨床効果の評価は以下の基準により4段階に判定した。

著効：投与開始3日以内に著しい症状の改善を見、投与終了時には感染症状は消失し、WBC、CRPなどの検査所見も正常化したもの。

有効：著効の基準より、感染症状はやや遷延したが、投与終了時には、症状、検査所見がほぼ正常化したもの。

やや有効：感染症状の部分的改善しか得られなかったもの。

無効：臨床症状の改善が見られないか悪化したもの。

投与終了時の患者の愁訴、身体所見から副作用の有無を評価した。また投薬前後に末梢血液像、肝機能、腎機能などを測定し、検査値異常変動の有無を検討した。以上の検討は1987年11月～1989年1月に、著者らの3施設において行った。

## II. 成績

1. *P. aeruginosa*に対する抗菌力

*P. aeruginosa*に対するMIC測定結果を、外来患者由来(183株)、入院患者由来(826株)に、また、喀痰由来株(339株)、尿路由来株(245株)に分けて、Table 1に示した。MIC<sub>90</sub>は外来患者、入院患者由来株いずれでも3.13、喀痰由来株、尿路由来株の場合でも3.13μg/mlであり、CFCLのMICはIPM、CAZと比較すると

Table 2. Clinical and bacteriological effect of cefclidin (Respiratory tract infection)

No.	Name Age Sex B.W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Severity	Dose (days) Total	Isolated organisms	B. T.	Sputum		WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side effect	Remarks
							Volume	Property				Bact.	Clinical		
1	H. E. 72 M 59	Bronchitis (Multiple cerebral infarction)	Moderate	1g×2 (8) 16g	N. F. ↓ S. aureus(MSSA)	36.6 ↓ 35.6	# ↓ -	M ↓ -	11,300 ↓ 5,300	1+ ↓ 1+	9 ↓ 13	Replaced	Good	(-)	(-)
2	S. K. 38 M 76	Bronchitis (Bronchial asthma, D M, Ketoacidosis)	Mild	1g×2 (7)→ 2g×2 (10) 53g	S. aureus(##) ↓ S. aureus(+)	36.9 ↓ 37.2	↓ ↓ +	- ↓ M	17,100 ↓ 12,200	4+ ↓ 1+	26 ↓ 32	Decreased	Good	(-)	(-)
3	T. S. 84 M 47	Chronic bronchitis (Glaucoma, Hypertension)	Moderate	1g×2 (8) 16g	N. F. ↓ N. F.	36.0 ↓ 36.7	# ↓ +	PM ↓ M	4,200 ↓ 4,300	1+ ↓ -	26 ↓ 17	Unknown	Good	(-)	(-)
※ 4	K. M. 63 F 35	Chronic bronchitis (Pulmonary cancer) Hypertension	Moderate	1g×2 (8) 16g	S. marcescens(##) B. catarrhalis(##) S. pneumoniae(##) S. aureus(##) E. coli(##) ↓ N. F.	37.7 ↓ ↓ 36.6	# ↓ ↓ -	P ↓ ↓ -	24,100 ↓ ↓ 6,100	6+ ↓ ↓ 1+		Eradicated	Excellent	(-)	(-)
※ 5	T. T. 77 M 34	Chronic bronchitis (Old cerebral infarction)	Moderate	1g×2 (8) 15g	S. pneumoniae(##) S. aureus(##) ↓ S. aureus(##)	37.0 ↓ ↓ 36.7	# ↓ ↓ +	PM ↓ ↓ M	7,300 ↓ ↓ 8,500	1+ ↓ ↓ 1+	35 ↓ ↓ 28	Partially eradicaded	Good	(-)	(-)
※ 6	H. H. 85 M 61	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema, D M, Cataract)	Moderate	1g×2 (14) 28g	H. influenzae(##) ↓ N. F.	37.2 ↓ ↓ <37	# ↓ ↓ +	P ↓ ↓ M	12,000 ↓ ↓ 10,300	6+ ↓ ↓ -	108 ↓ ↓ 20	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
※ 7	S. H. 59 F 55	Chronic bronchitis (Bronchial asthma, D M)	Moderate	1g×2 (14) 28g	(-) ↓ ↓ (-)	37.2 ↓ ↓ 36.8	- ↓ ↓ -		12,700 ↓ ↓ 11,700	3+ ↓ ↓ ↓	59 ↓ ↓ 20	Unknown	Excellent	(-)	(-)
※ 8	T. A. 72 M 44	Pulmonary emphysema with infection (Chronic pulmonary emphysema)	Moderate	1g×2 (13) 25g	N. F. ↓ ↓ Acinetobacter(+)	36.8 ↓ ↓ 36.4	# ↓ ↓ -	M ↓ ↓ -	7,700 ↓ ↓ 5,500	- ↓ ↓ ±	14 ↓ ↓ 16	Replaced	Good	(-)	Eosino. 77→464 →274
※ 9	J. T. 72 M 49	Chronic bronchitis	Moderate	1g×2 (15) 56g	H. influenzae(##) ↓ N.F.	38.7 ↓ ↓ 36.6	# ↓ ↓ +	P ↓ ↓ PM	8,300 ↓ ↓ 4,100	6+ ↓ ↓ 1+	118 ↓ ↓ 50	Eradicated	Good	Diarrhea	(-)
※ 10	S. H. 71 F 46	Chronic bronchitis	Mild	2g×2 (14) 56g	K. oxyloca(+) ↓ ↓ N.F.	37.6 ↓ ↓ 37.1	# ↓ ↓ +	PM ↓ ↓ M	7,900 ↓ ↓ 6,600	1+ ↓ ↓ ↓	55 ↓ ↓ 26	Eradicated	Good	(-)	(-)
※ 11	H. K. 78 F 35	Chronic bronchitis	Moderate	2g×2 (14) 54g	K. pneumoniae(+) ↓ ↓ N.F.	37.6 ↓ ↓ 36.7	# ↓ ↓ +	PM ↓ ↓ M	10,700 ↓ ↓ 5,200	5+ ↓ ↓ -	40 ↓ ↓ 20	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
※ 12	S. R. 74 M 42	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis)	Mild	2g×2 (8) 28g	N. F. ↓ ↓ N.F.	37.1 ↓ ↓ 36.6	# ↓ ↓ ±	PM ↓ ↓ M	6,200 ↓ ↓ 4,800	5+ ↓ ↓ ±		Unknown	Good	Rash	(-)
※ 13	C. H. 77 F 29	Bronchiectasis (Alzheimer disease)	Moderate	2g×2 (15) 56g	N. F. ↓ ↓ N. F.	37.5 ↓ ↓ 36.7	# ↓ ↓ +	P ↓ ↓ P	7,700 ↓ ↓ 3,800	1+ ↓ ↓ 1+	55 ↓ ↓ 32	Unknown	Good	(-)	(-)
※ 14	Y. H. 74 M 52	Pulmonary emphysema with infection (Pulmonary emphysema)	Moderate	2g×2 (14) 56g	N. F. ↓ ↓ N. F.	<37 ↓ ↓ <37	# ↓ ↓ -	PM ↓ ↓ ↓	6,700 ↓ ↓ 7,400	3+ ↓ ↓ ↓	62 ↓ ↓ 97	Unknown	Fair	(-)	(-)
※ 15	Y. A. 81 F 52	Bronchial asthma with infection (Chronic RA, Bronchial asthma)	Mild	2g×2 (11) 44g	H. influenzae Moraxella sp. ↓ ↓ (-)	37.8 ↓ ↓ 36.6	+ ↓ ↓ -	PM ↓ ↓ -	7,500 ↓ ↓ 8,000	6+ ↓ ↓ 5+	91 ↓ ↓ 78	Eradicated	Good	(-)	Prothrombin time 120→132 →12.9
※ 16	K. H. 78 M	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis)	Severe	1g×2 (1) 1g	β-H-Streptococcus(##) E. cloacae(+) ↓	36.6 ↓ ↓	+ ↓ ↓	PM ↓ ↓	5,700 ↓ ↓	4+ ↓ ↓		Unknown	Un- evaluable	(-)	(-)

※ : dose finding study DM : diabetes mellitus N.F.: normal flora RA : rheumatoid arthritis MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

Table 3. Clinical and bacteriological effect of cefclidin (Pneumonia)

No.	Name Age Sex B.W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Severity	Dose (days) Total	Isolated organisms	B. T.	Sputum		WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side effect	Remarks
							Volume	Property				Bact.	Clinical		
17	K. N. 78 F 40	Pneumonia (Bronchial asthma)	Moderate	1g×2 (11) 20g	<i>E. coli</i> (#) ↓ N. F.	36.9 ↓ 36.4		P ↓	20,300 ↓ 9,000	6+ ↓ 1+		Eradicated	Excellent	(-)	(-)
18	N. Y. 62 F 66	Pneumonia (Bronchial asthma, D M, Hypertension)	Moderate	1g×2 (14) 26g	<i>S. aureus</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	37.2 ↓ 36.5	+ ↓ -	M ↓ -	18,300 ↓ 7,300	2+ ↓ ↓	4 ↓ ↓	Replaced	Excellent	(-)	(-)
19	T. T. 84 F 30	Pneumonia (Esophageal stenosis)	Moderate	1g×2 (9) 18g	N. F. ↓ N. F.	38.0 ↓ 37.0	+ ↓ -	P ↓ -	12,100 ↓ 6,700	1+ ↓ ±		Unknown	Good	(-)	(-)
20	O. H. 74 F 54	Pneumonia (Mitral insufficiency, Congestive heart failure)	Moderate	1g×2 (8) 14g	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ N. F.	36.5 ↓ 36.2	# ↓ +	PM ↓ M	14,400 ↓ 5,800	1+ ↓ 1+		Eradicated	Excellent	(-)	(-)
* 21	H. I. 69 M 55	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	Moderate	1g×2 (6) 12g	GPC ↓ GPC	37.2 ↓ 37.1	# ↓ #	PM ↓ PM	8,200 ↓ 9,500	5+ ↓ 6+	74 ↓ 76	Persisted	Poor	(-)	(-)
22	H. I. 69 M 47	Pneumonia (Lung cancer, Bronchial asthma, Congestive heart failure)	Severe	2g×2 (11) 42g	N. F. ↓ N. F.	38.1 ↓ 37.0		P ↓ P	11,500 ↓ 30,300	6+ ↓ 6+	110 ↓ 96	Unknown	Fair	(-)	BUN ↑ Creat ↑ K ↑
23	F. M. 74 M 50	Pneumonia (Pulmonary emphysema, Bronchial asthma)	Moderate	2g×2 (10) 40g	N. T. ↓ N. T.	38.1 ↓ 36.6	± ↓ ±	PM ↓ M	8,300 ↓ 6,400	1+ ↓ -	8 ↓ 11	Unknown	Excellent	(-)	(-)
24	N. M. 73 F 50	Pneumonia	Moderate	2g×2 (9) → 1g×1 (10) 46g	N. F. ↓ No sputum	39.2 ↓ 36.6	# ↓ -	P ↓ M	21,300 ↓ 4,200	4+ ↓ 2+	38 ↓ 34	Unknown	Good	(-)	(-)
25	A. T. 84 F 29	Aspiration pneumonia (Parkinson disease, Chronic cystitis)	Moderate	1g×2 (9) 18g	<i>S. aureus</i> (MSSA) (#) <i>E. faecalis</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA) (#) <i>E. faecalis</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#) <i>X. maltophilia</i> (#)	37.7 ↓ 37.0	+ ↓ ±	PM ↓ M	6,900 ↓ 4,400	- ↓ -	40 ↓ 27	Replaced	Good	(-)	(-)
26	M. I. 88 M 45	Aspiration pneumonia (Cerebral infarction, Pseudobulbar palsy)	Severe	1g×2 (15) 29g	<i>E. coli</i> (#) ↓ <i>S. aureus</i> (#)	38.4 ↓ 37.2	+ ↓ -	PM ↓ -	11,300 ↓ 6,200	6+ ↓ 2+		Replaced	Good	(-)	(-)
27	K. T. 22 M 68	Pneumonia + Pleurisy (Bronchial asthma)	Moderate	2g×2 (10) 36g	N. F. ↓ No sputum	38.1 ↓ 37.4	+ ↓ -	PM ↓	10,200 ↓ 6,700	6+ ↓ 1+	109 ↓ 88	Unknown	Good	Rash	Uric acid ↑
28	H. I. 73 M 36	Pneumonia (Recurrent nerve paralysis)	Mild	1g×2 (8) 16g	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)	36.7 ↓ -	+ ↓ -	P ↓	4,800 ↓ 5,200	2+ ↓ -	55 ↓ 24	Unknown	Un- evaluable	(-)	(-)

\*dose finding study DM : diabetes mellitus N.F. : normal flora GPC : gram positive cocci MSSA : methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*  
MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus* N.T. : not tested

Table 4. Clinical and bacteriological effect of cefclidin (Urinary tract infection, Biliary tract infection)

No.	Name Age Sex B.W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Severity	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side effect	Remarks
										Bact.	Clinical		
29	A. T. 84 F 29	Chronic cystitis (Aspiration pneumonia, Parkinson disease)	Moderate	1g×2 (9) 18g	<i>S. aureus</i> (MSSA) <i>E. faecalis</i> (>10 <sup>8</sup> ) <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ YLO(>10 <sup>8</sup> )	37.7 ↓ 37.0	6,900 ↓ 4,400	- ↓ ↓	40 ↓ 45	Eradicated	Good	(-)	(-)
30	N. Y. 62 F 66	Pyelonephritis (D M, Hypertension, Bronchial asthma)	Moderate	1g×2 (14) 26g	<i>E. faecalis</i> (>10 <sup>8</sup> ) ↓ (-)	37.2 ↓ 36.5	18,300 ↓ 7,300	2+ ↓ ↓	4 ↓ ↓	Eradicated	Good	(-)	(-)
31	S. N. 80 M 33	Pyelitis (Spinal injury, Neurogenic bladder)	Moderate	1g×2 (10) 20g	<i>P. aeruginosa</i> (>10 <sup>8</sup> ) ↓ (-)	37.9 ↓ 37.0	4,600 ↓ 2,000			Eradicated	Good	(-)	WBC 4,600→2,000 →4,200
32	S. N. 80 M 33	Pyelitis (Spinal injury, Neurogenic bladder)	Mild	1g×2 (5) 10g	<i>P. aeruginosa</i> (>10 <sup>8</sup> ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (>10 <sup>8</sup> )	38.0 ↓ 36.8	4,200 ↓ 3,400	1+ ↓ 1+		Persisted	Good	(-)	WBC 4,200→3,400 →4,100 Eosino. 42→374→205
33	S. K. 81 F 30	Pyelitis (D M)	Moderate	1g×2 (9) 16g	<i>C. albicans</i> (>10 <sup>6</sup> ) <i>S. epidermidis</i> ↓ YLO(>10 <sup>8</sup> )	38.5 ↓ 37.2	8,700 ↓ 4,700	1+ ↓ ±	78 ↓ 27	Un- evaluable	Un- evaluable	Diarrhea	(-)
34	H. N. 62 M 81	Acute cholecystitis (Gallstone, Hypertension)	Moderate	1g×2 (8) 16g	N. D. ↓ N. D.	38.0 ↓ 36.3	16,400 ↓ 6,700	6+ ↓ 2+	76 ↓ 75	Unknown	Excellent	Rash	(-)
35	M. U. 89 M 53	Acute suppurative cholangitis (Common bile duct stone)	Severe	1g×2 (3) 5g	N. D. ↓ N. D.	40.5 ↓ 38.1	9,200 ↓ 6,100	6+ ↓ 6+	↓ ↓ 20	Unknown	Poor	(-)	(-)

MSSA : methicillin susceptible *S. aureus* YLO : yeast like organism N.D. : not done DM : diabetes mellitus

Table 5. Clinical efficacy of cefclidin

Diagnosis	No. of case	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic bronchitis	11	4	7			11/11(100%)
Bronchiectasis	1		1			1/1
Pulmonary emphysema with infection	2		1	1		1/2
Bronchial asthma with infection	1		1			1/1
Sub-total	15	4	10	1	0	14/15(93.3%)
Pneumonia	8	4	2	1	1	6/8
Aspiration pneumonia	2		2			2/2
Pneumonia + Pleurisy	1		1			1/1
Sub-total	11	4	5	1	1	9/11(81.8%)
Urinary tract infection	4		4			4/4
Other diagnosis	2	1			1	1/2
Total	32	9	19	2	2	28/32(87.5%)

Table 6. Bacteriological effect

Organism	No. of strain	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>S. aureus</i>	7	5	1	1
<i>S. pneumoniae</i>	2	2		
<i>E. faecalis</i>	3	2	1	
Sub-total	12	9(75.0%)	2	1
<i>B. catarrhalis</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	3	3		
<i>K. pneumoniae</i>	4	4		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>Moraxella</i> sp.	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	1	1
<i>H. influenzae</i>	3	3		
Sub-total	18	16(88.9%)	1	1
Total	30	25(83.3%)	3	2

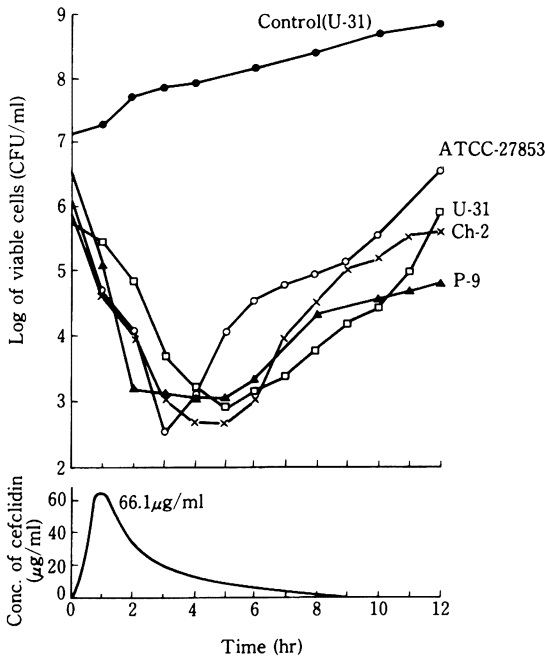


Fig. 1. Bactericidal activity of cefclidin (1.0g. 60-min d.i.v. against *P. aeruginosa*)

1~2管優れ, AMK, CPZよりは3~4管優れていた。

2. *in vitro* pharmacokinetic system を用いた *P. aeruginosa* に対する CFCL の抗菌活性の検討

成人ボランティアに CFCL を 1 時間かけて 1g 点滴静注したときの血中濃度推移を *in vitro* の系で再現し、培地中の生菌数を経時的に観察した成績を Fig.1 に示した。培地中薬剤濃度が点滴終了時の血中濃度 66.1 µg/ml になったときの生菌数は  $1 \times 10^6$  CFU/ml であり、点滴開始 4 時間後 (薬剤濃度 14.1 µg/ml) では生菌数が 4 株とも  $1 \times 10^3$  CFU/ml に減少した。培地中薬剤濃度が 6.4~3.0 µg/ml となった 6~8 時間目で再増殖が見られ、12 時間後には接種菌量に近い  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$  CFU/ml まで生菌数が増加した。この間、薬剤を添加しないコントロールでは、生菌数は  $1 \times 10^6$  CFU/ml まで増加した。

3. 臨床成績

各々の症例の概略、本剤投与前後の臨床検査値を Table 2~7 に示した。

1) 臨床効果

疾患別に臨床効果をまとめた成績を Table 5 に示した。慢性気道感染例では 15 例中著効 4 例、有効 10 例で、有効率は 93.3% であった。無効例はなく、やや有効であった 1 例は肺気腫に伴う感染例で、起炎菌不明例であった。肺炎例では 11 例中著効 4 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 81.8% であった。有効以上の成績が得られなかった 2 例は、それぞれ肺気腫と肺癌・気管支喘息・心不全を基礎疾患とする中等症および重症例であり、原因菌不明例であった。

Table 7. Laboratory findings before and after cefclidin

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC (/ $\text{mm}^3$ )		Eosino (%)		Plat ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		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
1	509	469	16.0	14.5	11,300	5,300	2	6	28.4	27.7	10	9	6	3	192	157	6	8	0.8	0.9
2	495	383	15.6	11.9	17,100	12,200	0	0.5	22.9	43.3	38		51		221		26.8		1.2	
3	428	434	13.8	13.9	4,200	4,300	0.5	1.0	15.5	19.5	21	29	13	21	182	199	18.1	17.7	1.2	1.2
* 4	380	348	12.1	11.5	24,100	6,100	0	4.0	18.8	32.2	15	11	7	4	116	87	21	12	0.8	0.7
* 5	380	413	10.9	11.7	7,300	6,200	2.0	1.0	32.6	30.4	12	16	11	14	220	212		20	1.0	0.9
* 6	414	403	13.6	12.6	12,000	10,300	+		34.8	33.3	25	15	16	15	134	97	29.6	27.7	1.9	1.7
* 7	472	399	13.6	11.6	12,700	11,700	1.0	1.0	50.8	52.0	13	8	9	11	166	147	22.3	9.6	0.8	0.6
* 8	469	454	15.2	14.8	7,700	5,500	1.0	5.0	25.0	25.1	15	12	9	6	163	141	11	19	0.5	0.7
* 9	428	427	12.8	12.3	8,300	4,100	1.0	6.0	48.2	37.7	22	18	24	15	384	211	16	14	0.6	0.8
* 10	420	436	11.3	11.5	7,900	6,600		1.5	23.2	25.0	13	15	8	9	120	122	14.8	10.2	0.7	0.7
* 11	422	356	13.3	11.3	10,700	5,200	+	3.0	23.6	26.8	14	12	11	9	137	106	11.8	11.9	0.9	0.8
* 12	414	372	11.9	11.1	6,200	4,800	1.0	4.0	22.8	32.9	37	19	11	11	152	116	20	17	0.9	0.9
* 13	278	265	9.1	8.8	7,700	3,800	1.0	4.0	15.6	10.3	13	13	6	6	157	184	14	14	0.6	0.6
* 14	458	502	13.6	14.9	6,700	7,400	1.0	1.0	28.3	32.1	31	29	11	21	169	254	18.7	12.6	0.7	1.3
* 15	324	279	9.8	9.8	7,500	8,000	0	4.0	12.3	29.7	8	11	5	4	130	129	22	28	0.8	0.8
* 16	360		11.0		5,100		3.0		15.5		20		5		145		13		0.7	
17	306	313	8.3	8.5	20,300	9,000	1	0	21.2	32.5	12	10	5	5	136	156	34	22	1.1	0.7
18	497	451	15.3	14.1	18,300	7,300	+	2.5	16.7	26.0	30	35	39	41	142	116	12.7	10.0	0.7	0.6
19	327	309	10.7	10.0	12,100	6,700	1.0	1.0	21.7	23.2	19	17	10	8	129	109	9	12	0.5	0.6
20	442	426	13.6	13.2	14,400	5,800	1.0	6.5	18.6	33.0	16	29	29	19	125	137	17.4	15.5	1.4	1.7
* 21	412	413	13.1	13.1	8,200	9,500		0.5	40.4	46.4	28	36	20	32	115	155	13.1	7.8	1.1	1.0
22	349	345	10.9	11.0	11,500	30,300	0	0	41.5	74.8	59	38	53	31	505	367	10.1	37.7	1.2	2.0
23	451	387	15.3	12.9	8,300	6,400	1.0	0.5	19.5	21.1	44	24	33	27	133	107	12.4	9.1	1.2	0.9
24	313		11.1		21,300		0		49		57		35		172		23.6		1.6	
25	407	388	8.0	7.5	6,900	4,400	0	8	41.8	33.5	14	14	6	5	185	187	29	22	0.6	0.6
26	247	238	8.1	7.9	11,300	6,200	0	4	31.8	36.7	9	14	1	5	104	107	16	15	1.0	0.9
27	445	447	13.9	13.9	10,200	6,700	1.5	6.0	33.5	36.5	21	10	34	25	148	174	9.6	7.3	0.7	0.9
28	314	311	10.4	10.3	4,800	5,200	1	3	54.5	53.3	10	16	2	9	97	107	11.9	17.3	0.9	1.0
29	407	388	8.0	7.5	6,900	4,400	0	8	41.8	33.5	14	14	6	5	185	187	29	22	0.6	0.6
30	497	451	15.7	14.1	18,300	7,300	+	2.5	16.7	26.0	30	35	39	41	142	116	12.7	10.0	0.7	0.6
31	246	239	8.0	7.6	4,600	2,000	1	2	17.3		7	7	4	1	175	133	19	12	0.7	0.6
32	255	265	7.7	7.4	4,200	3,400	1	11	13.3	12.7	8	7	4	1	138	133	12	11	0.6	0.6
33	372	330	10.3	9.0	8,700	4,700	1	3	40.7	37.9	12	8	4	1	136	105	17	13	0.8	0.7
34	441	439	14.7	14.5	10,600	6,900	1	3	21.0	32.5	12	10	18	18	153	172	19.2	14.6	0.9	0.9
35	471	408	14.2	12.4	9,200	6,100	0	1	15.4	9.9	22	26	12	11	239	182	27	24	1.0	0.8

\* : dose finding study B : before A : after

尿路感染4例は何れも有効であった。胆道感染2例では、著効1例、無効1例であったが、無効例は総胆管結石に伴う急性化膿性胆管炎で、臨床徴候の改善が見られず、本剤投与を3日で打ち切り、手術に踏み切った。

全体の臨床効果をまとめると、著効9例、有効19例、やや有効2例、無効2例で、有効率87.5%であった。臨床効果と投与量、投与回数との間には、一定の傾向はみられなかった。

### 2) 細菌学的効果

細菌学的効果をTable 6にまとめた。原因菌判明率は57.1% (20例/35例)にとどまったが、除菌率は83.3%であった。緑膿菌以外のグラム陰性桿菌と肺炎球菌は全て除菌できた。除菌できなかった菌種は、黄色ブドウ球菌7株中2株、*Enterococcus faecalis* 3株中1株、緑膿菌4株中2株であり、黄色ブドウ球菌は2株ともメチシリン耐性黄色ブドウ球菌であった。2例で菌交代が見られ、投与後出現菌は*Enterobacter cloacae*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Xanthomonas maltophilia*各1株であった。

### 3) 安全性

自他覚的副作用は5例 (14.3%)に見られた。その内訳は下痢2例、発疹3例であった。症例9では、本剤2g×2回、投与9日目より下痢が出現。*Clostridium difficile*に関し検索したが、陰性であった。無処置にて経過観察をしていたが、本剤投与終了と共に下痢は改善した。症例33では、投与前より便秘気味であり時々グリセリン浣腸を行っていたが、本剤1g×2回、3日投与後より排便回数が増加した。しかし投与中止後速やかに軽快し再び便秘傾向になった。症例12では、本剤2g×2回、投与7日目に自覚症状の消失、炎症所見の改善を見たため投与を中止したが、その日より皮疹出現。発現後4日目には皮疹は消失した。症例27では、本剤2g×2回、投与9日目に全身に発疹出現。掻痒感あり。本剤による薬疹を疑い、投与中止。発現後4日目、顔面の発疹は消失したが、体幹、上腕には残存。しかし6日目には左上腕に軽度の色素沈着を残すのみで発疹はすべて消失した。症例34では、本剤1g×2回を7日間投与後、四肢・体幹の皮疹が出現。投与中止することにより、発現後3日目には消失した。

本剤投与後に眼症状を認めた例はなかった。本剤投与前後に11例で眼圧の測定を行ったが、本剤投与後眼圧の上昇を認めた例は無かった。CFCL投与前後の検査所見をTable 7に示したが、好酸球増多2例 (症例8: 77→464→274, 症例32: 42→374→205), プロトロ

ンピン時間の延長1例 (症例15: 12.0→13.2→12.9) BUN・クレアチニン・K<sup>+</sup>の上昇 (症例22), 尿酸値の上昇 (症例27), 白血球の減少 (症例31: 4,600→2,000→4,200, 症例32: 4,200→3,400→4,100) を認めた。

### III. 考察

CFCLは、*P.aeruginosa*を中心にグラム陰性菌に優れた抗菌力を有する注射用セファロスポリン系抗生剤である。特に*P.aeruginosa*に対しては従来の抗緑膿菌製剤よりさらに優れた抗菌力を示すことが特長とされている。この点を確認するため、1986年12月～1988年11月に全国から収集された新鮮臨床分離株多数について最小発育阻止濃度を測定したが、入院、外来あるいは喀痰、尿のいずれの由来株に対してMIC<sub>90</sub>は3.13 μg/mlであった。抗緑膿菌製剤として評価の高いCAZ, IPMも広く使用されると共に耐性菌の出現が見られおり、本剤はこれら耐性菌に対しても優れた抗菌力を示した。しかし、*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌活性測定結果を見ると、4株ともMIC以上の濃度で再増殖が始まっており、post antibiotic effectも見られなかった。固形培地上で測定したMIC値が優れているにも拘らず、臨床例での緑膿菌の除菌症例が4例中2例にとどまった理由の一つと考えられる。

臨床効果を評価しえた32症例中、慢性気道感染症15例で93.3%、細菌性肺炎11例で81.8%、尿路感染4例で4例有効、胆道感染症で2例中1例が有効であった。無効例はいずれも従来薬でも治療困難な症例であり、本剤の優れた抗菌力が臨床効果によく反映された成績と言える。

自他覚的副作用としては下痢2例、発疹3例が見られたが、重篤なものはなく、β-lactam剤に共通して見られる種類のものであった。本剤の動物における毒性試験で、眼圧上昇例の存在が知られたため、今回の臨床検討においても、この点の観察に特に配慮したが、明らかな眼症状を呈したものは一例も経験されなかった。臨床検査値の異常は、6例9件に認められたが、いずれも一過性であり投与終了後、正常値に復した。自他覚的副作用と臨床検査値異常を呈した症例は、35例中10例 (28.6%)と従来のセフェム系薬剤より若干多い印象があるが、検討症例がまだ少ないため、今後更に検討を要すると思われる。

以上の成績より、本剤は慢性気道感染症、基礎疾患を伴った細菌性肺炎の感染症治療に有用な薬剤と思われる。特に、難治性の*P.aeruginosa*による感染症に使用できる薬剤が未だ少なく、現有の抗緑膿菌製剤に対する耐性化が進みつつある今日、抗緑膿菌製剤として



期待の持てる薬剤と言える。

文 献

- 1) 斎藤 玲, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. cefclidin (E1040), 札幌, 1991
- 2) 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

- 3) Neu H C, Chin N, and Novelli A: *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666~1675, 1988

## BASIC STUDY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFCLIDIN A NEW PARENTERAL CEPHALOSPORIN

Takashi Inamatsu and Makiko Fukayama

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital  
35-2 Sakae-chou, Itabasi-ku, Tokyo 173, Japan

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto and Naohito Suzuki

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

Mieko Goto, Hajime Goto and Kaoru Shimada

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

We performed a basic study and clinical evaluation on cefclidin (CFCL), a new parenteral cephalosporin.

The antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* was 3.13  $\mu\text{g/ml}$  at  $\text{MIC}_{90}$  by MIC 2000 system. Organisms were decreased from  $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$  to  $1 \times 10^3$  at 3 hr after drip infusion of 1g in an *in vitro* pharmacokinetic system.

A clinical evaluation was carried out in 35 patients. The efficacy rate was 93.3% in respiratory tract infection, 81.8% in bacterial pneumonia. As for adverse reactions, diarrhea in 2 cases and eruption in 3 cases were observed.