

Cefclidinに関する基礎的・臨床的研究

嶋田甚五郎¹⁾, 柴 孝也, 加地正伸, 堀 誠治¹⁾, 吉田正樹, 斎藤 篤²⁾, 酒井 紀
東京慈恵会医科大学 第二内科

(1) 現: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター*
(2) 現: 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科)

上田 泰
東京慈恵会医科大学

松本文夫, 今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校附属病院 内科

赤羽清彬
南・田町クリニック

新しく開発された注射用セフェム剤cefclidin (CFCL) について検討し以下の成績を得た。

1. 薬物動態: ①健康成人男子志願者6例にCFCL および ceftazidime 各1000mg を1回静注した際の血漿中濃度は、静注5分後に前者が $103.3 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$, 後者が $112.2 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$ であり、血漿中半減期は前者が 1.75 ± 0.09 時間、後者が 1.54 ± 0.12 時間であった。また、CFCLにprobenecidを併用しても、血漿中濃度、尿中排泄は影響されず、CFCLは主に糸球体濾過による排泄であることが示唆された。また、②血液透析により良好に透析された。
2. 臨床成績: 呼吸器感染症6例, 尿路感染症4例, 肝・胆道感染症1例の計11例にCFCL 1日2g, 4~26日間使用し、著効4例, 有効3例, やや有効2例, 無効2例の臨床成績を得た。細菌学的効果は分離しえた*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*各3株, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*各1株のうち*P.aeruginosa* 1株, *H.influenzae*, *E.coli*を除菌, *K.pneumoniae*を減少せしめた。副作用および臨床検査値異常は全例何等経験しなかった。

Key words: Cefclidin, 体内動態, 透析, 臨床的検討

Cefclidin (CFCL) はエーザイ研究所で創製されたセフェム系抗生剤である。本剤の特徴はブドウ糖非酸酵菌の*Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter*の抗菌力を改良した点にある¹⁾。

今回、われわれはCFCLの体内動態と内科系感染症に対する臨床成績を検討したので報告する。

I. 体内動態

1. 対象ならびに測定方法

1) CFCLとceftazidime (CAZ) のcross over試験
健康成人志願者6例にCFCLおよびCAZ各1000mgを1週間間隔でクロスオーバー法により静注し、投与前と投与後5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後に

血漿中濃度を測定した。また、2時間ごとに8時間までと8~12時間, 12~24時間の間隔で蓄尿し尿中排泄率も算定した。健康成人志願者はいずれも男子で2例が21歳, 他4例は20歳, 平均体重 68.5 ± 4.5 kgであった (Table 1)。血漿中, 尿中濃度はHPLCにより測定した。

2) CFCLとProbenecidの併用

前述の健康成人男子志願者5例 (Table 1よりK.Y. 脱落) にCFCL 1000mg 静注2時間前にprobenecid 1000mg, 静注0.5時間後に500mgを経口投与し併用した場合のCFCLとprobenecidの経時的推移ならびに尿中排泄率を検討した。血漿中probenecid濃度はHPLC法により測定した²⁾。

3) 血液透析施行時および非透析時におけるCFCLの血中濃度

定期的に血液透析を施行している慢性腎不全患者5例 (Table 2) に、血液透析施行時および非透析時にCFCL 1000mgを静注し、以後、経時的に血漿中濃度を測定、透析性を検討した。

2. 成績

1) CFCLとCAZのcross over試験

健康成人志願者6例にCFCLおよびCAZ各1000mgを静注した場合の血漿中濃度推移をTable 3, Fig 1に示した。CFCLは静注5分後で $103.3 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後比較的緩徐に消失し、8時間では全例 $1 \mu\text{g/ml}$ 前後となり24時間では全例検出できなかった。一方、CAZは静注5分後で $112.2 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後はCFCLと類似した血漿中濃度推移を示した。この両薬

Table 1. Background data of volunteers

Volunteer	Sex	Age (Year)	Body Weight (kg)	Height (cm)
T. K.	M	21	63.9	170.1
M. A.	M	21	75.4	183.3
K. S.	M	20	64.5	174.3
M. I.	M	20	71.3	175.9
S. A.	M	20	70.0	176.2
K. Y.	M	20	66.1	177.5
Mean		20.3	68.5	176.2
±S. D.		0.5	4.5	4.3

Table 2. Background data of subjects with compromised renal function

Subject	Age (Year)	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis
Y. I.	37	M	58.9	Chronic glomerulonephritis
M. I.	57	F	45.9	Polycystic kidney
M. H.	52	F	39.9	Chronic glomerulonephritis
I. K.	36	F	50.5	Chronic glomerulonephritis
R. T.	72	M	66.6	Renal TB

Table 3. Plasma levels of cefclidin and ceftazidime in healthy volunteers
[cross over (n=6), 1000mg, i. v.]

Drug	Volunteer	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)										
		0	1/12	1/4	1/2	1	1 1/2	2	4	6	8	12hr
cefclidin	T. K.	N. D.	113.0	83.2	59.6	37.4	25.2	19.0	7.2	2.7	1.1	0.3
	M. A.	N. D.	95.5	73.5	54.3	33.7	25.2	19.0	8.3	3.6	1.7	0.4
	K. S.	N. D.	116.0	78.5	57.6	34.5	24.4	18.7	7.8	3.3	1.4	0.3
	M. I.	N. D.	105.6	75.5	54.5	35.2	25.7	20.0	8.7	3.7	1.5	0.3
	S. A.	N. D.	98.0	72.9	52.0	33.9	23.7	17.1	6.7	2.5	1.0	0.3
	K. Y.	N. D.	91.7	73.0	50.9	34.9	24.3	19.2	7.6	3.1	1.5	0.3
	Mean ±S. D.	N. D. —	103.3 9.8	76.1 4.1	54.8 3.3	34.9 1.3	24.8 0.7	18.8 1.0	7.7 0.7	3.2 0.5	1.4 0.3	0.3 0.0
ceftazidime	T. K.	N. D.	112.6	87.7	60.9	39.0	27.0	20.2	7.0	2.4	1.0	0.2
	M. A.	N. D.	115.7	81.3	59.3	39.3	28.7	21.0	8.4	3.4	1.5	0.3
	K. S.	N. D.	124.7	83.7	58.2	37.4	27.1	18.0	7.6	3.2	1.3	0.2
	M. I.	N. D.	99.2	75.3	56.1	37.4	27.2	20.1	8.3	3.3	1.5	0.3
	S. A.	N. D.	107.7	76.5	54.9	38.0	25.2	19.8	7.4	2.8	1.2	0.1
	K. Y.	N. D.	113.0	86.2	59.3	37.5	27.0	20.9	7.7	3.1	1.3	0.2
	Mean ±S. D.	N. D. —	112.2 8.5	81.8 5.1	58.1 2.2	38.1 0.8	27.0 1.1	20.0 1.1	7.7 0.5	3.0 0.4	1.3 0.2	0.2 0.1

*:p<0.05, **:p<0.01

** **

*

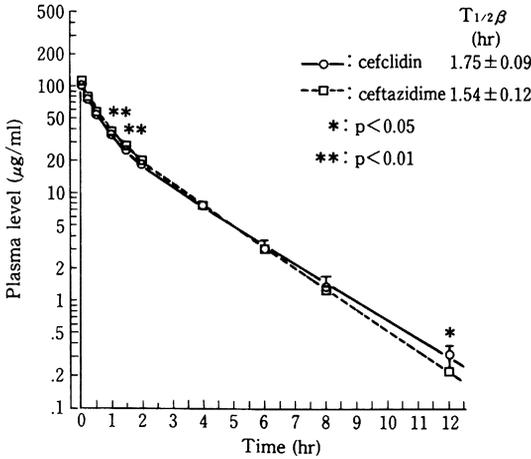


Fig. 1. Plasma levels of cefclidin in healthy volunteers (n=6)

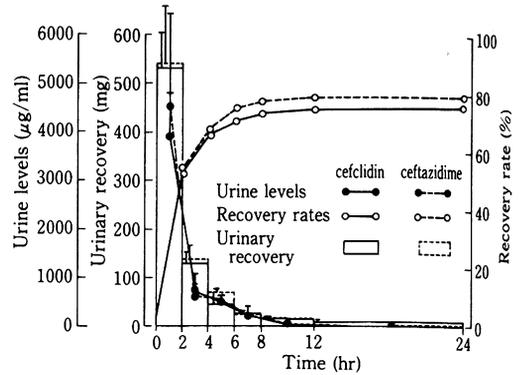


Fig. 2. Urinary excretion of cefclidin in healthy volunteers (n=6)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefclidin and ceftazidime in healthy volunteers [cross over (n=6), 1000 mg, i. v.]

Drug	Volunteer	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	Vdss (l)	AUC (µg·hr/ml)	Cl _{tot} (ml/min.)	Cl _{ren} (ml/min.)
cefclidin	T. K.	0.47	1.77	13.0	135.3	123.2	83.7
	M. A.	0.34	1.82	15.6	133.2	125.1	79.8
	K. S.	0.28	1.68	13.9	135.0	123.5	94.9
	M. I.	0.23	1.64	14.4	137.2	121.5	93.9
	S. A.	0.55	1.87	14.9	121.6	137.0	107.4
	K. Y.	0.36	1.71	15.4	128.2	130.0	116.2
	Mean	0.37	1.75	14.5	131.8	126.7	96.0
	±S. D.	0.12	0.09	1.0	5.8	5.8	13.8
ceftazidime	T. K.	0.46	1.59	12.0	138.0	120.8	103.5
	M. A.	0.32	1.64	13.0	145.3	114.7	96.1
	K. S.	0.24	1.52	12.6	138.0	120.8	103.0
	M. I.	0.36	1.67	14.2	137.3	121.4	103.6
	S. A.	0.17	1.33	12.6	132.5	125.8	65.3
	K. Y.	0.26	1.50	12.6	140.9	118.3	99.2
	Mean	0.30	1.54	12.8	138.7	120.3	95.1
	±S. D.	0.10	0.12	0.7	4.2	3.7	14.9

* : p<0.05

*

*

剤の血漿中濃度推移について2コンパートメントモデルによる薬動学的解析を行った (Table 4)。

また、両薬剤静注後の経時的尿中排泄と静注24時間までの尿中排泄率を算出した (Table 5, Fig 2)。24時間までの尿中排泄率はCFCLが75.6±8.9%, CAZが79.1±13.4%であった。経時的推移をみると、静注後2時間以内に約50%が排泄された。

2) CFCLとprobenecidの併用

CFCL静注2時間前にprobenecid 1000mg,静注0.5

時間後に500mgを経口投与した場合の血漿中濃度をTable 6に、またprobenecid濃度とともにFig 3に示した。また、この際のCFCLの薬動学的解析データをTable 7に示した。また、経時的尿中排泄と24時間までの尿中排泄率をTable 8, Fig 4に示した。これらの結果をCFCL単独投与時の結果と比較すると血漿中濃度、尿中排泄とも差異は認められず、probenecidの影響は認められなかった。

Table 5. Urinary excretion of cefclidin and ceftazidime in healthy volunteers [cross over (n=6), 1000 mg, i. v.]

Drug	Volunteer	0-2 hr		2-4 hr		4-6hr		6-8 hr		8-12 hr		12-24 hr		0-24 hr	
		Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)										
cefclidin	T. K.	2651.9	450.8	429.4	132.7	431.1	62.1	62.8	18.6	35.3	6.4	11.0	8.9	679.5	67.95
	M. A.	3303.9	429.5	317.4	90.8	546.4	65.6	148.8	15.2	89.8	20.7	20.4	16.4	638.2	63.82
	K. S.	4250.2	539.8	1246.6	130.9	435.1	33.9	325.7	32.2	79.6	18.1	20.2	13.4	768.3	76.83
	M. I.	5220.4	579.5	1038.8	116.3	539.4	16.7	263.2	32.4	43.8	20.5	21.1	7.6	773.0	77.30
	S. A.	4101.5	574.2	729.7	132.8	436.4	20.5	261.4	27.4	41.0	18.5	22.5	10.0	783.4	78.34
	K. Y.	3979.5	608.9	530.2	165.4	549.4	75.8	270.7	29.2	17.5	5.1	16.0	8.9	893.3	89.33
	Mean \pm S. D.	3917.9 874.5	530.5 73.6	715.4 363.7	128.2 24.4	489.6 60.8	45.8 25.2	222.1 97.0	25.8 7.3	51.2 27.7	14.9 7.2	18.5 4.3	10.9 3.4	756.0 89.2	75.60 8.92
ceftazidime	T. K.	4205.9	618.3	323.4	131.9	428.9	79.3	153.6	10.1	36.4	13.1	6.1	3.7	856.4	85.64
	M. A.	5598.6	543.1	837.3	179.2	465.5	68.9	70.4	18.4	90.4	22.6	12.4	5.1	837.3	83.73
	K. S.	4089.5	601.2	835.5	147.0	571.7	64.0	428.1	21.0	84.2	15.8	11.3	4.2	853.2	85.32
	M. I.	7363.0	567.0	822.9	153.9	679.5	71.3	117.7	34.4	28.8	16.6	0.7	0.4	843.6	84.36
	S. A.	1614.4	310.0	358.8	108.7	476.6	59.6	160.6	27.6	71.6	9.0	4.8	3.9	518.8	51.88
	K. Y.	4298.4	606.1	512.5	102.5	627.4	75.3	530.7	32.4	131.5	21.4	2.4	1.2	838.9	83.89
	Mean \pm S. D.	4528.3 1898.5	541.0 116.5	694.6 222.5	137.2 28.9	541.6 100.0	69.7 7.2	243.5 188.3	24.0 9.2	73.8 37.8	16.4 5.1	6.3 4.7	3.1 1.8	791.4 133.8	79.14 13.38

** : p<0.01, *** : p<0.001

*** **

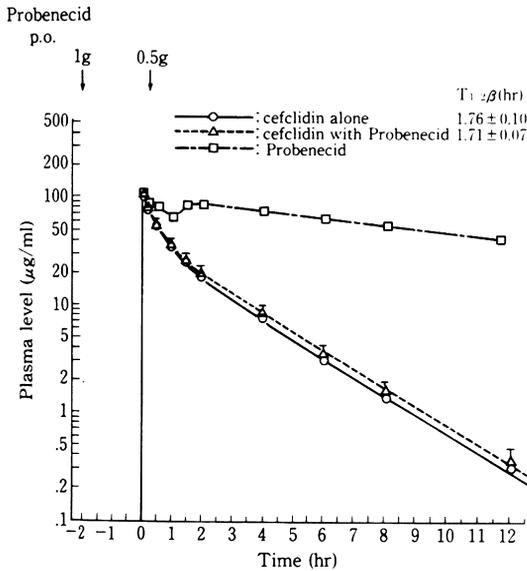


Fig. 3. Plasma levels of cefclidin with and without probenecid in healthy volunteers (n=5)

3) 血液透析施行時および非透析時におけるCFCLの血漿中濃度

定期的に血液透析を施行している慢性腎不全患者5例の血液透析施行時および非透析時にCFCL 1000mgを静注し、血漿中濃度を測定、CFCLの透析性を検討した。

その結果を臨床第一相試験結果と対比してTable 9, Fig 5に示した。

血液透析はTable 10に示す方法で行い、その施行効果をI.K.の場合で示した。すなわち、尿素窒素は施行前65 mg/dlが施行後19mg/dl、尿酸は5.9mg/dlが1.1mg/dl、クレアチニンは11.1mg/dlが4.3mg/dlとなり、透析効果は良好であった。透析時ならびに非透析時のCFCLの血漿中濃度の経時的推移をTable 11に示す2コンパートメントモデルにより薬動学的解析を行った。すなわち、血液透析による消失速度定数 K_{HD} を設定することにより、患者自身の持つ消失速度 K_{el} と分離した。しかも、速度定数の確度を高めるため、血液透析施行時と非透析時を同時収束させた。これにより得られた各患者自身による分布相(α 相)と消失相(β 相)の半減期を非透析時とし、さらに血液透析を同時施行した場合のそれらを血液透析時として対比してTable 12に示した。非透析時の血漿中半減期は 18.21 ± 4.25 時間であるのに対し、透析時のそれは 2.43 ± 0.53 時間であり、本薬の血液透析性は比較的良好であることが明らかにされた。

Table 6. Plasma levels of cefclidin with and without probenecid in healthy volunteers
[n=5, 1000mg, i. v.]

Drug	Volunteer	Plasma levels($\mu\text{g/ml}$)										
		0	1/12	1/4	1/2	1	1 1/2	2	4	6	8	12hr
cefclidin alone	T. K.	N. D.	113.0	83.2	59.6	37.4	25.2	19.0	7.2	2.7	1.1	0.3
	M. A.	N. D.	95.5	73.5	54.3	33.7	25.2	19.0	8.3	3.6	1.7	0.4
	K. S.	N. D.	116.0	78.5	57.6	34.5	24.4	18.7	7.8	3.3	1.4	0.3
	M. I.	N. D.	105.6	75.5	54.5	35.2	25.7	20.0	8.7	3.7	1.5	0.3
	S. A.	N. D.	98.0	72.9	52.0	33.9	23.7	17.1	6.7	2.5	1.0	0.3
	Mean \pm S. D.	N. D. —	105.6 9.0	76.7 4.2	55.6 3.0	34.9 1.5	24.8 0.8	18.8 1.1	7.7 0.8	3.2 0.5	1.3 0.3	0.3 0.0
cefclidin with probenecid	T. K.	N. D.	114.6	82.7	59.9	38.7	27.7	20.3	8.5	3.2	1.4	0.3
	M. A.	N. D.	96.6	69.2	53.6	38.2	28.3	23.9	10.5	4.5	2.1	0.5
	K. S.	N. D.	113.1	75.2	54.4	35.7	26.3	20.6	8.5	3.7	1.6	0.3
	M. I.	N. D.	90.5	67.2	49.2	32.8	24.8	19.2	8.7	3.8	1.7	0.4
	S. A.	N. D.	98.0	66.2	50.8	33.6	24.9	19.0	7.5	2.9	1.3	0.3
	Mean \pm S. D.	N. D. —	102.6 10.7	72.1 6.9	53.6 4.1	35.8 2.6	26.4 1.6	20.6 2.0	8.7 1.1	3.6 0.6	1.6 0.3	0.4 0.1

Table 7. Pharmacokinetic parameters of cefclidin with and without probenecid in healthy volunteers
[n=5, 1000 mg, i. v.]

Drug	Volunteer	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	V_{dss} (l)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Cl _{tot} (ml/min.)	Cl _{ren} (ml/min.)
cefclidin alone	T. K.	0.47	1.77	13.0	135.3	123.2	83.7
	M. A.	0.34	1.82	15.6	133.2	125.2	79.8
	K. S.	0.28	1.68	13.9	135.0	123.5	94.8
	M. I.	0.23	1.64	14.4	137.2	121.5	93.8
	S. A.	0.55	1.87	14.9	121.6	137.0	107.3
	Mean \pm S. D.	0.35 0.12	1.76 0.10	14.4 1.0	128.5 10.6	126.1 6.3	91.9 10.8
cefclidin with probenecid	T. K.	0.34	1.65	13.0	138.0	120.8	100.5
	M. A.	0.23	1.78	15.2	145.3	114.7	89.3
	K. S.	0.20	1.63	14.1	138.0	120.8	89.5
	M. I.	0.27	1.78	16.6	137.3	121.5	79.0
	S. A.	0.39	1.71	15.6	132.5	125.8	103.2
	Mean \pm S. D.	0.29 0.08	1.71 0.07	14.9 1.4	138.2 4.6	120.7 4.0	92.3 9.7

II. 臨床成績

1. 対象および使用方法

対象は、東京慈恵会医科大学および神奈川県衛生看護専門学校附属病院に入院の呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 4 例、肝・胆道感染症 1 例の計 11 例である。

年齢は、35～87歳（平均59.9歳）に分布し、性別は、男性 6 例、女性 5 例である。

CFCLの 1 回1000mgを 1 日 2 回、生理食塩液100mlに溶解して、60分で点滴静注した。使用期間は 4～26 日間（平均10.2日）である。臨床効果の判定は、臨床

症状および臨床検査所見の改善度をもとにした主治医判定とした。

2. 成績

各症例に対するCFCL使用成績を Table 13および Table 14に示した。

呼吸器感染症では、肺炎の 1 例が著効、RTIの 2 例が有効であった。他の肺炎の 1 例は、除菌を認めたが炎症所見の改善がみられずやや有効、RTIの 2 例は自覚所見の改善なく無効であった。尿路感染症では、3 例が著効、他の 1 例は発熱とCRPの改善を認めたが、

Table 8. Urinary excretion of cefclidin with and without probenecid in healthy volunteers
[n=5, 1000 mg, i. v.]

Drug	Volunteer	0-2 hr		2-4 hr		4-6hr		6-8 hr		8-12 hr		12-24 hr		0-24 hr	
		Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)										
cefclidin alone	T. K.	2651.9	450.8	429.4	132.7	431.1	62.1	62.8	18.6	35.3	6.4	11.0	8.9	679.5	67.95
	M. A.	3303.9	429.5	317.4	90.8	546.4	65.6	148.8	15.2	89.8	20.7	20.4	16.4	638.2	63.82
	K. S.	4250.2	539.8	1246.6	130.9	435.1	33.9	325.7	32.2	79.6	18.1	20.2	13.4	768.3	76.83
	M. I.	5220.4	579.5	1038.8	116.3	539.4	16.7	263.2	32.4	43.8	20.5	21.1	7.6	773.0	77.30
	S. A.	4101.5	574.2	729.7	132.8	436.4	20.5	261.4	27.4	41.0	18.5	22.5	10.0	783.4	78.34
	Mean \pm S. D.	3905.6 977.2	514.8 70.2	752.4 393.8	120.7 18.1	477.7 59.6	39.8 22.9	212.4 105.2	25.2 7.9	57.9 24.9	16.8 6.0	19.0 4.6	11.3 3.6	728.5 65.4	72.85 6.54
cefclidin with probenecid	T. K.	3415.1	570.3	385.0	152.5	410.7	61.6	187.8	27.2	99.4	15.5	10.1	4.4	831.6	83.16
	M. A.	3195.4	463.3	492.4	144.8	606.6	88.6	342.8	43.9	147.3	24.3	25.0	13.5	778.4	77.84
	K. S.	3511.4	509.2	404.3	119.3	570.0	40.5	452.8	37.6	140.6	26.9	13.9	7.5	740.8	74.08
	M. I.	2685.0	367.8	259.2	147.7	432.6	90.4	121.1	17.6	73.0	24.2	7.5	2.5	650.2	65.02
	S. A.	3821.6	554.1	450.4	164.8	697.6	67.7	101.9	10.6	114.4	16.9	16.8	6.2	820.4	82.04
	Mean \pm S. D.	3325.7 423.0	492.9 81.4	398.3 88.2	145.8 16.7	543.6 120.9	69.8 20.7	241.3 151.5	27.4 13.7	114.9 30.4	21.6 5.0	14.7 6.8	6.8 4.2	764.3 73.2	76.43 7.32

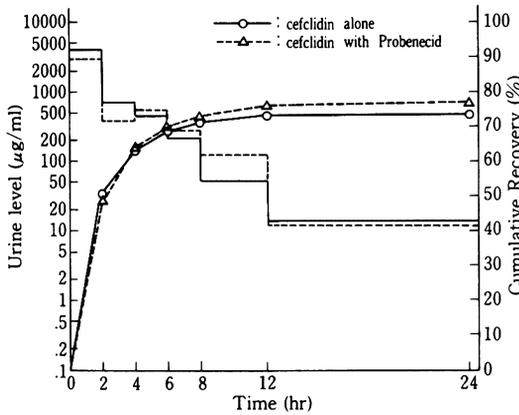


Fig. 4. Urinary excretion of cefclidin with and without probenecid in healthy volunteers (n=5)

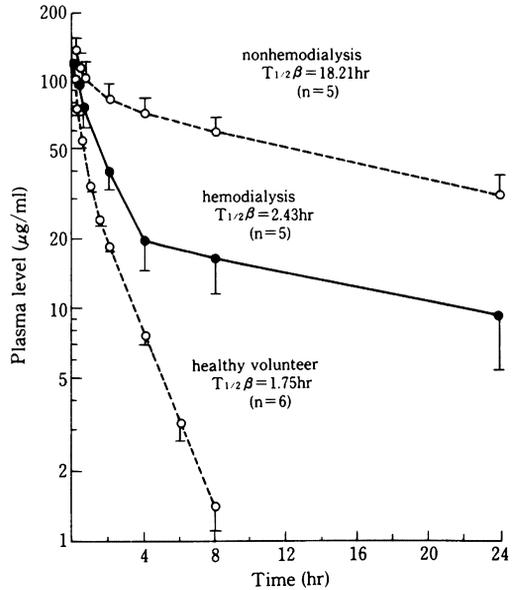


Fig. 5. Mean plasma levels after 1g of cefclidin in hemodialysis and nonhemodialysis

Table 9. Plasma levels of cefclidin (1g, i.v. 5 min)

	Initial	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)						
		1/12	1/4	1/2	2	4	8	24hrs
Nonhemodialysis	Y. I.	143.4	115.5	110.0	93.0	81.6	68.6	41.7
	M. I.	135.6	115.2	101.8	86.0	73.7	62.7	33.6
	M. H.	112.4	99.7	85.1	64.8	56.8	45.9	21.9
	I. K.	162.0	139.1	130.3	94.0	81.2	67.8	32.7
	R. T.	114.4	94.0	82.2	66.1	57.7	50.1	28.1
	Mean ± S. D.	133.6 20.8	112.7 17.5	101.9 19.6	80.8 14.3	70.2 12.2	59.0 10.4	31.6 7.3
Hemodialysis	Y. I.	114.6	88.1	72.3	37.6	17.3	14.7	11.7
	M. I.	136.6	95.3	76.4	43.0	28.1	24.7	14.0
	M. H.	158.2	120.9	96.0	48.6	15.3	11.9	4.3
	I. K.	124.4	97.4	79.3	36.5	17.5	13.9	7.8
	R. T.	105.6	71.8	57.9	33.1	20.5	16.6	8.9
	Mean ± S. D.	127.9 20.5	94.7 17.8	76.40 13.7	39.8 6.1	19.7 5.0	16.4 5.0	9.3 3.7

Table 10. Conditions of hemodialysis

Hollow fiber artificial kidney (fiber type)
dialysis area 0.9~1.5m²
Flow rate
blood 170~200ml/min
dialysate 500 ml/min
(single pass)

Table 11. Pharmacokinetics at hemodialysis

D at t=0

↓

$$\boxed{X_1 = V_1 C_1} \rightleftharpoons \boxed{X_2 = V_2 C_2}$$

↓ ↓

K_{e1} K_{HD} (0 at nonhemodialysis)

$$\frac{dx_1}{dt} = -(K_{12} + K_{e1} + K_{HD}) X_1 + K_{21} X_2$$

$$\frac{dx_2}{dt} = K_{12} X_1 - K_{21} X_2$$

$$C_1 = \frac{D}{V_1(\alpha - \beta)} \{ (K_{21} - \beta) e^{-\beta t} - (K_{21} - \alpha) e^{-\alpha t} \}$$

$$C_2 = \frac{K_{12} D}{V_2(\alpha - \beta)} \{ e^{-\beta t} - e^{-\alpha t} \}$$

$$\alpha \cdot \beta = K_{21} (K_{e1} + K_{HD})$$

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{e1} + K_{HD}$$

尿所見が変わらずやや有効であった。肝 胆道感染症では、肝膿瘍の1例は有効であった。

細菌学的効果は、呼吸器感染症の*P.aeruginosa* 1株、*Haemophilus influenzae*、尿路感染症の*Escherichia coli* 2株は除菌されたが、肝膿瘍の*Klebsiella pneumoniae*は減少に留まった。存続菌は、呼吸器感染症の*P.aeruginosa*の2株、尿路感染症の*Enterococcus faecalis* 1株であった。呼吸器感染症他の2例は、細菌学的検索で、病原菌が分離されず不明とした。

III. 考 察

今回、新しく開発された注射用セフェム剤CFCLの薬物動態ならびに臨床成績について検討した。

1. 薬物動態

健康成人男子志願者6例にCFCL, CAZそれぞれ1000mgを1回静注した場合の血漿中消失半減期は、CFCLが1.75±0.09時間、CAZが1.54±0.12時間で、両者共セフェム剤では比較的長い範疇に属した。

また、静注後24時間までのCFCLの尿中排泄率は75.6±8.92%であり主排泄経路は腎であると考えられる。

次にCFCLの腎排泄に及ぼすprobenecidの影響を検討した。その結果、血漿中濃度、尿中排泄とも単独投与時と差異は認められなかった。一般にセフェム系生剤の腎排泄機序には糸球体濾過と近位尿管からの分泌があるが、probenecid併用の影響が認められないことより、CFCLの排泄は糸球体濾過が主であるといえる。

また、CFCLのような腎排泄型薬剤の場合には腎機能障害の程度により薬物動態が影響をうける。特に、血

Table 12. Half lives of subjects with compromised renal function

Initial	Nonhemodialysis			Hemodialysis		
	α phase (hrs)	β phase (hrs)	Urine Vol. (ml/day)	α phase (hrs)	β phase (hrs)	Urine Vol. (ml/day)
Y. I.	0.18	22.79	19	0.16	1.80	5
M. I.	0.22	20.01	22	0.20	3.17	19
M. H.	0.53	11.47	—	0.45	2.30	—
I. K.	0.37	17.23	205	0.32	2.14	102
R. T.	0.19	19.55	—	0.18	2.73	—
Mean	0.30	18.21	—	0.26	2.43	—
\pm S. D.	0.15	4.25	—	0.12	0.53	—

Table 13. Clinical results with cefclidin

Cases	Age	Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration			Response		Side effect	Remarks	
					Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)	Bacterial	Clinical			
1	S. Y.	40	M	RTI	<i>P. aeruginosa</i>	2.0	6	11	Persisted	Poor	—	Amyotrophic lateral sclerosis
2	M. M.	77	M	RTI	<i>P. aeruginosa</i>	2.0	7	12	Persisted	Poor	—	Amyotrophic lateral sclerosis
3	T. S.	57	M	RTI	<i>H. influenzae</i>	2.0	8	16	Eradicated	Good	—	Pneumoconiosis
4	N. U.	75	F	Chronic bronchitis	unknown	2.0	17	34	—	Good	—	Chronic pulmonary insufficiency
5	K. K.	48	M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	2.0	4	6	Eradicated	Fair	—	Aplastic anemia
6	M. T.	35	F	Pneumonia	unknown	2.0	6	11	—	Excellent	—	SLE
7	R. S.	56	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0	8	14	Eradicated	Excellent	—	Sheehans syndrome chronic hepatitis
8	E. K.	48	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0	7	14	Eradicated	Excellent	—	—
9	K. Y.	76	F	UTI	<i>E. faecalis</i>	2.0	26	52	Persisted	Fair	—	Cerebral thrombosis
10	K. M.	87	M	Prostatitis	<i>E. coli</i>	2.0	10	20	Eradicated	Excellent	—	Prostatic hypertrophy
11	T. U.	60	M	Liver abscess	<i>K. pneumoniae</i>	4.0	12	74	Decreased	Good	—	Cholelithiasis DM

液透析患者の場合には、体内蓄積の観点から透析性の良否は問題となる。透析性は薬剤側の要因の分子量、蛋白結合率、結合強度等、また透析に用いたダイアライザーの能力、血流灌流速度等薬剤に起因しない要因で決まる。CFCLは分子量550.6 蛋白結合率は4%以下であり、比較的透析性は良いと推察された。今回の透析条件は日常診療における条件で行った。その結果、今回の検討では透析を併用した場合の消失半減期は2.43 \pm 0.53時間であり、透析性は良好と考えられた。

2. 臨床

CFCLを内科領域の諸感染症11例に使用し、著効4例、有効3例、やや有効2例、無効2例の成績を得た。やや有効2例のうち1例は重症の急性肺炎例でto-bramycin, ofloxacinを併用したが解熱せず、CFCL 1

日2gを3日間投与した。しかし、解熱・発熱をくり返し臨床症状全般において、やや悪化傾向を示したため cefsloin (CFS), fosfomycinに切り替えた。他の1例は軽度の脳血栓発症後CRP陽性化と37 $^{\circ}$ C台の発熱、尿培養から*E. faecalis*を認め膀胱炎と診断、CFCLの投与を開始し、下熱はしたもののCRPは低下せず尿所見にも改善傾向はなく、菌も消失しなかった症例である。無効2例はいずれも筋萎縮性側索硬化症にて、気管切開、調節呼吸中WBC増多、発熱、いずれも*P. aeruginosa*を分離した。1例はCFS, aspoxicillin 1例はCAZ, gentamicinを投与したが無効だったためCFCLを投与した。しかし、臨床症状は改善しなかった症例である。なお、11例いずれも特記すべき副作用、臨床検査値異常は経験しなかった。

Table 14. Laboratory findings before and after ceftidion administration

			RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	S. Y.	B	436	12.8	32.9	14	11	2.4	9	0.4
		A	411	11.9	45.8	21	26	—	7	0.3
2	M. M.	B	340	11.4	28.3	16	17	1.8	9	0.3
		A	357	11.1	31.5	15	20	2.4	12	0.4
3	T. S.	B	452	13.4	35.3	7	3	2.1	12	1.0
		A	527	15.7	45.9	16	15	2.3	18	0.9
4	N. U.	B	505	10.7	37.2	18	10	4.6	16.8	0.9
		A	447	9.9	25.8	9	5	5.2*	15.6	0.59
5	K. K.	B	190	6.2	0.8	23	50	4.2	21	1.0
		A	226	7.2	0.5	24	96	4.0	23	0.6
6	M. T.	B	420	12.1	17.3	17	14	1.7	11	0.6
		A	414	12.0	26.6	—	—	—	—	—
7	R. S.	B	400	13.4	17.2	115	105	5.8	16	1.1
		A	355	11.6	—	114	95	5.0	16	1.1
8	E. K.	B	330	10.8	10.7	113	54	9.4	16.9	1.0
		A	306	10.1	21.4	69	51	6.2*	11.5	0.68
9	K. Y.	B	344	10.0	51.5	17	12	—	50.8	1.68
		D	318	9.4	23.3	8	10	8.3*	51.3	1.93
10	K. M.	B	282	7.4	9.6	53	37	22.8	24.1	1.4
		A	272	6.9	10.9	71	69	32.3*	25.9	1.0
11	T. U.	B	384	11.4	58.9	106	36	—	—	—
		A	427	12.5	30.9	18	21	4.8	10	1.0

B: Befor D: During A: After

*: KAU

また、起炎菌が分離された *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* 等による諸感染症 9 例においては著効 4 例、有効 3 例と良好な効果を得た。

以上より、今回の検討では CFCL の特長とされる *P. aeruginosa* 症例はいずれも重篤な基礎疾患を有する症例であり、1 例では菌は消失したものの、3 例いずれも満足すべき効果は得られなかった。しかし、その抗菌力、体内動態から考えて、期待できる抗生剤と言えよう。

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) Arzu Selen, G.L. Amidon and P.G. Welling: Pharmacokinetics of probenecid following oral doses to human volunteers. *J Pharm Sci* 71: 1238~1241, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF CEFCLIDIN

Jingoro Shimada*, Kohya Shiba, Masanobu Kaji, Seiji Hori, Masaki Yoshida,
Atsushi Saito, Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

* Present address: Medical Research Center, St. Marianna University, School of Medicine
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 216, Japan

Yasushi Ueda

The Jikei University School of Medicine

Fumio Matsumoto, Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

Kiyoaki Akaba

Minami-tamachi Clinic

Cefclidin (CFCL), a new semisynthetic cephalosporin, was studied, yielding the following results.

1) Pharmacokinetics

The plasma concentrations and urinary excretion of CFCL and ceftazidime (CAZ) were compared by i.v. injection of each drug to six healthy adult volunteers in a cross-over method. Five minutes after i.v. injection, the plasma concentration of CFCL and CAZ was $103.3 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ and $112.2 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$, respectively, and the half-life β -phase was 1.75 ± 0.09 hr for CFCL and 1.54 ± 0.12 hr for CAZ.

When probenecid was administered before CFCL dosing, plasma levels and urinary excretions were not affected.

These results suggested that main excretion route of CFCL was glomerular filtration.

With hemodialysis, the half-life (β -phase) was shortened to one seventh, from 18.2 h to 2.4 h r.

2) Clinical results

In six cases of respiratory tract infection, 4 cases of urinary tract infection and 1 case of biliary tract infection, two grams of CFCL daily were given for 4-26 days.

The therapeutic results were 4 excellent, 3 good, 2 fair and 2 poor. One of 3 isolated *Pseudomonas aeruginosa*, one *Haemophilus influenzae* and one *Escherichia coli* were eradicated.

No adverse reactions or abnormal laboratory test values were observed.