

Cefclidinに関する基礎的、臨床的検討

野末則夫*, 斧 康雄, 宮司厚子, 大谷津 功, 青木ますみ,

西谷 肇, 宮下 琢, 芳賀敏昭, 宮下英夫

帝京大学医学部 第2内科

(*現 藤枝市立志太総合病院 内科)

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質cefclidinについて基礎的、臨床的検討を行った。

本剤の臨床材料分離株の感受性試験では、*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*のグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し、cefoperazone, ceftazidime, carumonam, imipenem (IPM) より優れた抗菌力を有していた。*Staphylococcus aureus*に対しては、IPMより劣っていた。

臨床的に、肺炎2例、急性胆嚢炎1例、急性気管支炎1例、急性腎盂腎炎2例に投与した。成績は著効1例、有効5例であった。副作用としては発疹を1例に認め、臨床検査値異常として、軽度のGOT・GPTの上昇を1例、好酸球増加を2例に認めた。

Key words : 注射用セフェム, Cefclidin臨床分離株感受性, 感染症例における効果

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社で新しく開発された半合成の注射用セファロスポリン剤である。

CFCLはその特徴として、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。特にグラム陰性菌の中でも、ブドウ糖非発酵菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*や第3世代セフェムに高度耐性を示す*Enterobacter*, *Citrobacter*に対して抗菌力が優れている。各種細菌産生の β -lactamaseに対して安定であり¹⁾、体内動態としては人における血清蛋白結合率が極めて小さく、そのほとんどが遊離体として存在する。生物学的半減期は約1.8時間であり、そのほとんどが未変化のまま尿中へ排泄される²⁾。

今回、われわれはCFCLについて基礎的、臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

臨床材料から分離した*Staphylococcus aureus* 10株, *P. aeruginosa* 20株, *Escherichia coli* 20株, *Klebsiella pneumoniae* 20株に対するCFCLの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法で測定した(接種菌数は 10^6 cells/ml)。同時にcefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), carumonam (CRMN), imipenem (IPM)についても同様に測定し、相互のMICの比較検討を行った。

2. 成績

CFCLの抗菌力を比較対照として用いたCPZ, CAZ, CRMN, IPMとともにTable 1にまとめた。*P. aeruginosa* 20株に対するCFCLのMICは $0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布しているが、そのうち19株は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下にあってそのピークは $0.8 \mu\text{g/ml}$ であり、CPZ, CAZ, CRMN, IPMに比べてもはるかに優れた抗菌力を示した。

E. coli 20株に対するMICでは、CPZ以外の薬剤は優れた抗菌力を示したが、中でもCFCLはそのピークが $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae 20株に対するCFCLのMICは、20株中18株が $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり強い抗菌力を示した。

S. aureus 10株に対するMICは、IPM以外の比較薬剤と同様に、強い抗菌力は認めなかった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象とした患者は男性3例、女性3例で年齢の分布は21歳から74歳までであった。疾患別では肺炎2例、急性胆嚢炎1例、急性気管支炎1例、急性腎盂腎炎2例の計6例である。

投与方法は1回1gを生理食塩水100mlに溶解し、30分間かけて点滴静注した。これを1日2回、5日間から13日間使用した。なお可能な限り原因菌の検索を実施した。一方、本剤の副作用有無の検討として、他覚症状を観察するとともに、投与前後に末梢血液像、

*〒426 藤枝市前島1-5-1

Table 1. *In vitro* activities of cefclidin and comparative drugs

Organism	Drugs	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₉₀
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefclidin			1	7	9		2				1			0.8	3.13	
	Cefoperazone							1	6	2	2	2		7	25	>100	
	Ceftazidime				1	3	2	5	5	1	1	1		1	3.13	25	
	Carumonam						5	5	2	3	2	1		2	3.13	50	
	Imipenem				1		6	7	2	2	2				3.13	12.5	
<i>Escherichia coli</i>	Cefclidin	10	4	2	1									3	≤0.05	>100	
	Cefoperazone	1	4	3	3	2		1		2	1		2	1	0.4	100	
	Ceftazidime	3	3	9	2									3	0.2	>100	
	Carumonam	8	6	2	1									3	0.1	>100	
	Imipenem		10	6			3		1						0.1	1.56	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefclidin		11	1	5	1		1					1		0.1	0.8	
	Cefoperazone	1	2	3	3	2					1	4	2	2	0.8	100	
	Ceftazidime		3	7	2		1	1	4				1	1	0.2	6.25	
	Carumonam	8	2	1		5		2						2	0.1	3.13	
	Imipenem				1	10	6	3							0.8	3.13	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefclidin			1					1	2	1	1	3	1	25	100	
	Cefoperazone						1	2	2		1		2	2	6.25	>100	
	Ceftazidime				1				3		1			5	25	>100	
	Carumonam		1											9	>100	>100	
	Imipenem	4				1	1	1	1		2				0.8	25	

Table 2. Clinical results of cefclidin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose and Duration	Organism isolated	Clinical course			Clinical effect	Side effect
			Underlying disease			CRP	ESR	WBC		
1	73	M	Pneumonia Chronic bronchitis	1g×2×9 1g×1×1	<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ (-)	23.7 ↓ 0.3	130 ↓ 73	11600 ↓ 8100	Excellent	GOT,GPT ↑ Eos. ↑
2	64	F	Cholecystitis Cholelithiasis	1g×1×1 1g×2×10	N. T.	7.8 ↓ 0.4	36 ↓ 24	4200 ↓ 5500	Good	Eos. ↑
3	74	M	Pneumonia (-)	1g×2×13	<i>S. aureus</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (##) <i>E. faecalis</i> (+)	25.5 ↓ 14.8	N. T. ↓ 107	10300 ↓ 6500	Good	(-)
4	65	M	Acute bronchitis (-)	1g×2×4 1g×1×1	N. T.	4.4 ↓ 1.7	12 ↓ 29	9100 ↓ 3600	Good	(-)
5	21	F	Pyelonephritis (-)	1g×2×8	<i>S. epidermidis</i> (4×10 ⁵) ↓ (-)	N. T. ↓ 0.3	N. T. ↓ 13	10100 ↓ 9000	Good	(-)
6	38	F	Pyelonephritis (-)	1g×2×11	(-)	15.5 ↓ 0.4	90 ↓ 51	11100 ↓ 7800	Good	Skin eruption

N.T. : not tested

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefclidin

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	310	8.6	11600	2	37.5	18	15	125	11.9	0.7
	A	390	10.3	8100	8	36.5	30	32	130	12.3	0.6
2	B	437	12.7	4200	0	24.0	976	685	930	29.5	1.0
	A	398	11.7	5500	8	27.4	28	37	319	14.3	0.6
3	B	330	11.1	10300		17.8	17	9	89	16.6	0.9
	A	337	11.2	6800	0	23.5	17	20	123	21.7	0.5
4	B	364	12.6	9100	1	20.3	21	10	125	12.7	1.1
	A	349	12.2	3600	1	21.7					
5	B	393	12.4	10100	13	24.2	12	8	164	4.5	0.5
	A	412	12.7	9000	10	29.0	12	8	173	12.6	0.6
6	B	370	10.6	11100	2	34.3	24	22	171	17.5	0.7
	A	359	10.2	7800	1	41.0	17	10	101	14.8	0.7

B: before treatment A: after treatment

肝機能などの臨床検査を行い、本剤投与による影響をも検討した。効果判定は自覚症状、他覚的所見、細菌学的及び臨床検査成績等から総合判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分類した。

2. 成績

臨床的には著効1例、有効5例であった。Table 2に各症例の概要を示したが、各症例について簡単に説明する。

症例1 73歳 男性

慢性気管支炎で外来通院中の患者が咳嗽、膿性痰、発熱を主訴に来院。外来にてnorfloxacin, enoxacinで治療したが改善せず。喀痰培養にて*K.pneumoniae*を検出、肺炎と診断。本剤の投与にてCRP、血沈、胸部X線肺炎像の著明改善、自覚症状の著明改善を認め、著効とした。*K.pneumoniae*は1週間後の喀痰培養では除菌されていた。

症例2 64歳 女性

胆石を有する患者が食後に強い右上腹部痛にて来院。腹部超音波検査にて胆嚢炎の所見を認め、血液検査にても著明な炎症所見を認めた。cefaclor 1000mg/日を2日間内服したが効果不十分であり、本剤の投与にてCRP、血沈等の炎症所見の改善、自覚症状の改善を認め有効と判定した。

症例3 74歳 男性

嚥下性肺炎にて入院。喀痰培養にて*S.aureus*、*K.pneumoniae*を検出し、本剤を13日間投与した。*K.pneumoniae*は除菌されたが、*S.aureus*は残り、*Enterococcus faecalis*が検出された。CRP、動脈血酸素分圧の改善より有効と判定した。

症例4 65歳 男性

悪寒、発熱、咳嗽、喀痰が増加し、急性気管支炎の診断にて入院。呼吸器感染症としては軽症と思われた

が、本剤の5日間投与にて血沈、CRP、白血球数の改善、自覚症状の改善を認め有効と判定した。

症例5 21歳 女性

腰痛、背部痛、発熱、嘔吐にて緊急入院。検査の結果、急性腎盂腎炎と診断し本剤の投与開始。8日間の投与にて尿所見、臨床症状改善し有効と判定した。

症例6 38歳 女性

発熱、腰痛にて近医受診。抗生剤投与されるも改善せず当院へ入院。急性腎盂腎炎の診断にて本剤の投与11日間で、臨床症状、検査データ改善し有効と判定した。尿培養は数日施行したが、原因菌は検出できなかった。

3. 副作用

症例6で本剤と関係のあると思われる発疹の出現を投与11日目に認めた。発疹は軽度であり、本剤の投与中止のみで特に処置することなく約2日目に消失した。本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。症例1で投与中軽度のGOT・GPTの上昇を認めたが、本剤を中止することなく、その後の検査データでは正常に復していた。症例1、2で投与後軽度の好酸球増加を認めたが、その後改善を認めた。

III. 考 察

CFCLの抗菌力の特徴の1つとして*P.aeruginosa*や*Enterobacter*、*Citrobacter*に対して今までの抗菌剤よりも強い抗菌力を有していることが挙げられる。我々の検討でも、*P.aeruginosa*に対してやはり強い抗菌力を認めた。

MIC₉₀は3.13μg/mlであり、IPM、CAZより4~8倍優れていた。これは他の報告でも同様であり^{1,3)}、特にIPM、piperacillin、aztreonam、tobramycinに耐性の*P.aeruginosa*に対しても有効である³⁾。このことは本剤の強い抗菌力を示すだけでなく、臨床的によく遭遇す

るcompromised hostの感染症等に対しても有用である可能性が示唆される。もちろん *E.coli*, *K.pneumoniae* といった日常診療でもよくみられるグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を有している。しかし我々の検討では、グラム陽性菌である *S.aureus* に対しては、わずか10株と株数は少ないがあまり強い抗菌力は認められなかった。これは他の報告でも示されており、さらに嫌気性菌の *Bacteroides* にも弱いことが指摘されており³⁾、臨床で使用する時には注意を要すると思われる。

臨床的には症例数は少ないが全例有効以上であり、副作用に関しては軽い発疹の出現を1例に、GOT・GPTの軽度上昇を1例、好酸球の軽度上昇を2例に認めたが重篤なものはなかった。ただし発疹の出現は他の報告にも認められており²⁾、今後も症例を増やして検討する必要があると思われる。しかし、その安全性に関しては動物による各種毒性試験、一般薬理試験で確認されており、CFCLは比較的安全性の高い薬剤と考えられた。

以上の結果から、CFCLはその抗菌力、特に今までの抗緑膿菌剤に耐性の *P.aeruginosa* や第3世代セフェム耐性の *Enterobacter*, *Citrobacter* に対して有用性が期待されたと考えられたが、今回我々の検討では症例数が少なく、今後さらに投与量、投与回数、投与期間の増減など、症例数を増やして検討していきたい。

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) 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
- 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN

Norio Nozue, Yasuo Ono, Atsuko Guji, Isao Ohyatsu, Masumi Aoki,
Hajime Nishiya, Taku Miyashita, Toshiaki Haga and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University,
2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We performed laboratory and clinical studies on a new parenteral cephalosporin antibiotic, cefclidin (CFCL).

In vitro antibacterial activity of CFCL was evaluated in comparison to cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), carumonam (CRMN) and imipenem (IPM), using clinically isolated strains of Gram-negative and Gram-positive bacteria.

The antibacterial activity of CFCL was stronger than those of CPZ, CAZ, CRMN, and IPM against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, but inferior to that of IPM against *Staphylococcus aureus*. This antibiotic was administered to 6 patients, 2 cases with pneumonia, 2 with acute pyelonephritis, one each with acute cholecystitis and acute bronchitis.

The clinical efficacy of CFCL was excellent in one case and good in 5 cases.

As for side effects, skin eruption and slight elevation of transaminases were observed in each case. Eosinophilia was observed in 2 cases.