

Cefclidinの臨床的検討

山作房之輔*, 鈴木康稔
水原郷病院内科
(*現:新潟市東保健所)

宇野勝次
水原郷病院薬剤科

Cefclidin(CFCL)を呼吸器感染症20例, 尿路感染症4例(うち1例は菌血症を合併), 急性膀胱炎1例の計25例に使用した。使用法は1gを1日2回静注19例, 点滴2例, 0.5gを1日に2回静注4例で, 臨床効果は肺炎の1例と膿胸の2例を除く22例に有効であった。9症例から11株の起炎菌を分離したが, CFCLのMICは好気性菌9株に対しては0.05~0.2 μ g/ml, 嫌気性菌2株では3.13~25 μ g/mlで, MICの高い*Fusobacterium*を除く10株は除菌された。副作用, 臨床検査値異常として好酸球増加を伴った食欲不振1例と薬疹1例を認め, 両例に実施したLeucocyte migration inhibition testはCFCLに対してともに陽性であった。

Key words : Cefclidin, 臨床成績

はじめに

Cefclidin(CFCL)は3位および7位側鎖に carbamoyl-quinuclidine基, amino-thiadiazolyl methoxyimino基を有する点がこれまでのセフェム剤と異なっており, Oxime型セフェム剤の基本的な抗菌スペクトルと抗菌力の他に, 特にブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や多くの第3世代セフェム剤に耐性を示す *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属に対して優れた抗菌力を有する。私どもは25例の感染症患者に本剤を使用して臨床効果, 患者分離菌に対する抗菌力, 副作用について検討したので報告する。

II. 対象と使用方法, 効果判定法

対象は1988年2月から7月までの間に水原郷病院内科で診療した患者25例である。年齢は24才から86才で, 男12例, 女13例である。感染症の内訳は慢性気管支炎1例, 気管支肺炎1例, 肺炎9例, 嚥下性肺炎2例, 肺化膿症1例, 2次性呼吸器感染3例, 膿胸3例, 急性腎盂腎炎(1例は菌血症を合併)4例, 急性膀胱炎1例である。使用法は1g, 1日2回静注19例, 点滴(およそ1時間)2例, 0.5g, 1日2回静注4例で, 使用日数は5~40日, 総用量は5.5~80gであった。

臨床効果は臨床症状と胸部レ線像などの画像診断像, 臨床検査値などの改善を指標とした。有効は本剤使用

後1週間以内に症状, 検査所見が改善し, 起炎菌を検出した場合には消失したものとした。無効は症状, 検査値ともに改善しなかったものとした。

II. 臨床成績

概要はTable 1に示した。臨床効果は22例に有効, 3例に無効で, 有効率は88%であった。無効例について若干説明する。

症例11の肺炎はCFCLを5日間用いたが, 38~40℃代の高熱, 80%代の好中球増加が持続し, 胸部陰影は両側とも急速に進展して重篤な経過をとった。高度な呼吸困難, 咳嗽を呈したが喀痰を伴わず, 起炎菌検査は不能であった。CFCL無効の後 minocycline, tobramycin, rifampicinの併用により改善した。

症例19の膿胸は基礎疾患の脳梗塞のため痴呆, 言語障害, 嚥下障害を伴い, 不良肢位で寝たきりで, 持続的排膿からはCFCLのMIC 3.13~25 μ g/mlとコロニーによって感受性の異なる *Fusobacterium nucleatum* が分離された。上記の基礎疾患のため自覚症状をほとんど訴えず, CFCL使用中の持続的排膿量は少なく, 誤嚥によると思われる38℃代の発熱が時々見られ, 病勢の把握が困難であった。*F.nucleatum*は消失せず, CFCLを40日間使用後無効と判定し, cefminox(CMNX), clindamycin併用に変更し, 治癒した。

症例20の膿胸は左胸膜腔に3区分された蓄膿腔を認

め、膿の好気、嫌気性培養はともに陰性であった。CFCLに持続的排膿を併用し、1週間後に平熱となったが白血球数、CRP 6+は改善せず、4週間後にドレーンを抜去したところ再び蓄膿量が増加したので無効と判定してCMNXに変更し、治癒した。

III. 細菌学的成績

起炎菌は9症例から11株分離されたが、症例19の*F. nucleatum*を除き8症例の10株は全て消失した。

IV. 起炎菌の薬剤感受性

患者の喀痰、膿、尿、血液から11株の起炎菌を分離し、 10^6 cells/ml菌液接種時のMICをCFCL, ceftazidime (CAZ), ceferperazone (CPZ), cefsulodin (CFS) について測定してTable 2に比較した。*Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対するCFCL, CAZ, CPZのMICは菌株により4倍以内の差は認められたが、3剤とも0.2 μ g/ml以下であった。嫌気性菌2株に対してはCPZのMICが最も低く1.56 μ g/ml以下であったが、

CFCL, CAZは1桁ないし2桁台で、好気性菌に比して高かった。今回の分離菌には*P.aeruginosa*が含まれていないのでCFSの抗菌力は劣っていた。

V. 副作用、臨床検査値異常

CFCL使用前後の臨床検査値はTable 3に示した。副作用としては症例16に強い食欲不振と同時に15% (実数1500)の好酸球増加を認め、症例8には11日目に全身の播種性紅斑を認めた。両例ともLeucocyte migration inhibition test (LMIT)¹⁾はCFCL, cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX)に対して陽性で、7位側鎖の関与が推定されたが、使用中により症状異常は消失した。症例20のGOT, Al-p上昇は本剤使用3日目にGOT 161, GPT 144に達し、その後は使用中にも拘らず次第に低下して終了時にTable 3の値になった。症例23はGOT軽度上昇を認めたが、使用後4週間の観察期間中にGPTやAl-pの軽度上昇を見ることがあり、従来から軽度の肝機能障害者の可能性が強く、どちらも本剤とは関連なしと考えられた。症例9と22では赤

Table 1-1. Clinical results of cefclidin treatment

Case NO.	Sex Age	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration of cefclidin (g \times times \times days)	Effect		Remarks
		Underlying disease			bacteriological	clinical	
1.	F 83	chronic bronchitis		0.5 \times 2 \times 11 i. v.	unknown	good	
2.	M 85	bronchopneumonia pulmonary emphysema	<i>K. pneumoniae</i>	1 \times 2 \times 8 i. v.	eliminated	good	
3.	F 34	pneumonia	<i>S. pyogenes</i>	1 \times 2 \times 16 i. v.	eliminated	good	
4.	F 86	pneumonia		1 \times 2 \times 14 i. v.	unknown	good	
5.	F 57	pneumonia		1 \times 2 \times 8 i. v.	unknown	good	
6.	M 53	pneumonia		1 \times 2 \times 14 i. v.	unknown	good	
7.	M 24	pneumonia		1 \times 2 \times 8 i. v.	unknown	good	
8.	F 59	pneumonia	<i>H. influenzae</i>	1 \times 2 \times 12 i. v.	eliminated	good	eruption
9.	F 80	pneumonia		1 \times 2 \times 8 i. v.	unknown	good	
10.	F 43	pneumonia chronic rheumatoid arthritis		1 \times 2 \times 16 i. v.	unknown	good	
11.	F 38	pneumonia		1 \times 2 \times 5 i. v.	unknown	poor	
12.	M 58	aspiration pneumonia cerebral infarction		0.5 \times 2 \times 14 i. v.	unknown	good	
13.	F 83	aspiration pneumonia		0.5 \times 2 \times 6 i. v.	unknown	good	
14.	M 50	pulmonary abscess		1 \times 2 \times 21 i. v.	unknown	good	

Table 1-2. Clinical results of cefclidin treatment

Case NO.	Sex Age	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration of cefclidin (g×times×days)	Effect		Remarks
		Underlying disease			bacteriological	clinical	
15.	M 77	secondary infection pulmonary emphysema		1×2×12 i. v.	unknown	good	
16.	M 77	secondary infection pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i>	1×2×12 i. v.	eliminated	good	anorexia eosinophilia
17.	M 69	secondary infection pulmonary emphysema		1×2×24 i. v.	unknown	good	
18.	M 79	pyothorax	<i>S. intermedius</i>	1×2×29 i. v. d.	eliminated	good	
19.	M 63	pyothorax cerebral infarction	<i>F. nucleatum</i>	1×2×40 i. v.	persisted	poor	
20.	M 53	pyothorax		1×2×16 i. v. d.	unknown	poor	
21.	F 74	acute pyeronephritis sepsis atrophic brain	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	1×2×10 i. v.	eliminated eliminated	good	
22.	F 75	acute pyeronephritis cerebral infarction	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	1×2×20 i. v.	eliminated eliminated	good	
23.	F 48	acute pyeronephritis	<i>E. coli</i>	1×2×7 i. v.	eliminated	good	
24.	F 75	acute pyeronephritis		0.5×2×7 i. v.	unknown	good	
25.	M 85	acute pancreatitis pulmonary emphysema		1×2×6 i. v.	unknown	good	

Table 2. MIC of cefclidin and other cepheids against isolated causative organisms (μg/ml)

Case	Organism	Cefclidin	Ceftazidime	Cefoperazone	Cefsulodin
3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.05	0.1	0.1	1.56
8	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.2	0.1	<0.025	100
16	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.2	0.2	0.05	25
21	<i>Escherichia coli</i> (Urine)	0.05	0.2	0.2	50
21	<i>Escherichia coli</i> (Blood)	0.05	0.1	0.2	25
22	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.05	0.1	25
23	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.1	0.2	50
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1	0.1	0.2	50
22	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.1	0.05	1.56	50
18	<i>Streptococcus intermedius</i>	3.13	6.25	1.56	50
19	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3.13-25	1.56-6.25	0.05-0.2	3.13-6.25

inoculum size : 10⁶ CFU/ml

血球数、血色素量の低下を認めたが、本剤使用前の脱水の改善によるものである。また、症例3,4,5,6,7,8,10,14,16,17,18,19,20,21,22,23,25には本剤使用の前後に眼圧、瞳孔検査を実施したが、全例異常を認めなかった。

VI. 考 察

CFCLはOxime型セフェム剤の基本的な抗菌スペクトルと抗菌力の外に、特にブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌である*P.aeruginosa*および*A.calcoaceticus*や、多くの第3世代セフェム剤に耐性を示す*Enterobacter*属

および*Citrobacter*属に対してCAZより優れた抗菌力を有し、肺への組織移行も良好で²⁾、呼吸器感染症を含む広範な細菌感染症に対する効果が期待されている。私どもが同一の健康成人に対して、CFCLとCAZ 1gをそれぞれ1時間で静脈内に定速度注入した際の平均最高血漿中濃度³⁾はそれぞれ53.2と59.4μg/ml、12時間後の平均濃度は0.53および0.22μg/ml、t_{1/2β}は1.9時間と1.5時間であった。24時間後までの平均尿中回収率はCFCL 78.8%、CAZ 65.6%で、CAZと同様に1回0.5~1gの1日2回静注、あるいは点滴によって充分

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefclidin

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino %		GOT		GPT		Al-p (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
1	384	394	11.7	12.6	10700	5000	0	1	13	10	8	5	169	165	11	9	0.71	0.52
2	496	500	12.8	12.7	11000	8900	2	5	17	19	19	22	157	166	10	9	0.46	0.45
3	417	437	12.1	13.1	24100	10400	0	2	23	18	26	24	162	118	11	12	0.34	0.52
4	373	324	10.3	9.2	9100	5200	0	4	82	36	47	24	140	124	31	25	1.19	1.02
5	414	404	12.1	12.0	11400	9200	1	2	66	26	73	36	340	359	11	13	0.39	0.38
6	433	419	14.0	13.4	21900	5300	1	1	15	14	11	14	134	128	37	15	1.42	0.92
7	408	429	13.4	14.1	24000	6100	0	3	18	24	13	20	143	144	14	12	0.92	0.85
8	431	419	13.1	12.7	13400	6300	0	2	21	35	20	30	184	180	10	13	0.47	0.59
9	395	286	12.9	9.5	6500	3900	1	1	17	18	7	9	181	146	18	14	0.91	0.69
10	476	425	7.9	9.8	12400	10600	0	1	15	11	17	8	146	108	13	10	0.44	0.39
11	346	328	9.6	9.1	5800	8400	0	0	66	92	54	58	120	127	9	13	0.42	0.45
12	416	369	13.5	11.9	19500	22600	0	0	12	14	16	11	136	151	72	20	1.33	1.11
13	367	349	10.8	10.6	5000	2700	0	2	30	28	13	22	164	152	18	12	0.60	0.44
14	443	446	14.2	14.4	8500	4200	3	8	34	32	48	40	263	184	14	14	1.02	0.65
15	447	426	15.2	14.6	12500	7000	5	1	17	15	22	25	168	131	10	9	0.67	0.51
16	488	494	13.0	13.2	17200	10000	0	15	40	38	21	35	235	176	24	20	0.99	0.62
17	441	431	12.3	12.1	13000	7400	0	1	44	25	14	24	105	210	32	25	0.99	0.71
18	340	321	10.0	9.6	16900	5100	0	2	60	37	39	20	164	185	40	24	0.97	0.83
19	309	267	9.1	8.2	5100	6400	0	1	19	15	13	11	138	169	21	14	0.28	0.25
20	389	347	13.2	11.3	14800	14300	0	0	19	38	25	61	170	337	23	14	0.64	0.59
21	464	410	14.4	12.2	15900	6700	0	4	64	26	29	44	333	175	24	11	1.02	0.60
22	303	229	9.2	7.3	20000	6000	2	6	19	19	6	5	236	234	61	23	0.98	0.77
23	376	349	10.2	9.3	7700	3400	0	2	27	48	21	39	121	116	11	11	0.67	0.41
24	341	325	11.0	10.5	15400	6100	0	1	18	18	7	11	235	189	22	12	0.66	0.64
25	444	429	14.6	13.9	23100	7100	1	3	33	23	26	21	122	138	27	14	0.27	0.21

B: before A: after

な有効濃度を維持し得ると思われた。

今回の呼吸器感染症、尿路感染症患者から分離された *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* に対する CFCL の MIC は 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低く、体内動態を反映して臨床的にも細菌学的にも有効で、期待通りの成績が得られた。起炎菌不明例を含めて気管支、肺感染症の17例中16例、尿路感染症4例の全例に有効の成績を取ったことは、本剤の抗菌力とともに、これらの組織内への移行が優れていたためと考えられた。また、私達が試みたように0.5gの1日2回投与で十分な症例も少なくないと思われる。しかし、膿胸3例では有効は1例のみで、他の2例は無効であった。膿胸では嫌気性菌の関与することが多く、私達の3例の中2例は嫌気性グラム陽性球菌である *Streptococcus intermedius* と嫌気性グラム陰性桿菌である *F.nucleatum* が検出され、他の1例も菌は検出されなかったが嫌気性菌感染が疑われた。CFCLの嫌気性菌に対する抗菌力は全般に好気性菌より劣っており、症例18より分離された *S.intermedius* に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、除菌され有効であったが、症例19の *F.*

nucleatum に対する MIC は 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ と高く、除菌できず、臨床効果も無効であった。嫌気性グラム陰性桿菌感染症に対しては本剤の選択は慎重を要すると思われる。

副作用、臨床検査値異常は食欲不振と好酸球増加の合併例と薬疹の2例のみみられ、LMITはCFCLとともにCTM、CZXにも陽性で、7位側鎖である aminothiazol 基と aminothiazol 基の交差反応が示唆されたが、臨床的な遅延型過敏反応の交差については今後の症例での検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用. *Chemotherapy* 34: 522~525, 1986
- 2) 水尾 均, 堀江 透, 杠 輝昭: ¹⁴C-cefclidin のラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 40 (S-4): 223~239, 1992
- 3) 山作房之輔, 鈴木康稔, 宇野勝次: 同一被検者における cefclidin, ceftazidime, cefpiramide の体内動態について. *Chemotherapy* 40(S-4): 240~244, 1992

Clinical evaluation of cefclidin

Fusanosuke Yamasaku*, Yasutoshi Suzuki and Katsuji Uno**

Internal medicine and pharmacy **, Suibarago hospital

Okayamacho 13-23, Suibaramachi, Kitakanbaragun, Niigataken, Japan

*Present address : Niigata City East Public Health Center 3-25 Akashi 2 Chome Niigata-shi, Niigata 950, Japan

Clinical evaluation of cefclidin (CFCL) was carried out in 20 patients with respiratory infections, 4 with urinary infections and 1 with acute pancreatitis. CFCL was administered 1g twice daily in 19 patients by intravenous injection (IV), in 2 patients by drip infusion and 0.5g twice daily in 4 patients by IV. In 22 cases, good effects were observed except 1 case of pneumonia and 2 of pyothorax. Eleven strains were isolated from 9 patients. MICs of CFCL were 0.05-0.2 $\mu\text{g/ml}$ against 9 strains of aerobes and 3.13-25 $\mu\text{g/ml}$ against 2 strains of anaerobes. Ten organisms except for *Fusobacterium* which had high MIC values were eradicated.

Anorexia associated with eosinophilia in case and eruption in another 1 case were observed. The leucocyte migration inhibition test was positive to CFCL in both the cases.