

呼吸器感染症に対する cefclidin の臨床的検討

梶野富彌, 池田聡之, 岸本 進
大阪大学医学部 第三内科*

森本靖彦, 辻本兵博
石井記念愛染園附属愛染橋病院 内科

五十嵐敢, 前田恵治, 小牟田清, 渋谷知加子
大阪通信病院 内科

越智規夫
大阪府立羽曳野病院 内科

伊藤正己, 神代尚芳, 森脇優司
公立学校共済組合近畿中央病院 内科

螺良英郎, 中川 勝
国立療養所刀根山病院 内科

北谷文彦, 坂谷光則, 小河原光正
国立療養所近畿中央病院 内科

吉本崇彦, 梅山恵司
西宮市立中央病院 内科

山本昌弘, 上宮正直, 小川弘之
日本生命済生会附属日生病院 内科

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質cefclidin(CFCL)を呼吸器感染症患者44例に投与し, その臨床効果及び安全性について検討した。対象患者の内訳は肺炎22例, 気管支拡張症10例, 慢性気管支炎4例, 肺化膿症2例, びまん性汎細気管支炎2例であった。判定不能4例を除く40例における臨床効果は著効9例, 有効21例, やや有効6例, 無効4例で有効率75%であった。また細菌学的効果は起炎菌判明(複数菌感染1例を含む)23株中17株消失で74%であった。そのうち緑膿菌感染症は12例でその臨床効果は50%, 細菌学的効果は67%であった。安全性については自覚副作用として紅斑性発疹1例を認めた。臨床検査値の異常は10例に認められたが, 重篤または本剤に特異的な所見は認められなかった。

以上によりCFCLは呼吸器感染症, 特に緑膿菌感染症に対して有用性が高いと考えられた。

Key words : Cefclidin, 呼吸器感染症 (respiratory tract infection),
緑膿菌感染症 (*P. aeruginosa* infection)

Table 1-1. Clinical results with cefclidin

Case No.	Name Age · Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose of cefclidin		Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect & Remarks
				(g×times)	days				
1	M. Y. 71. F	Pneumonia	(-)	1g×2	20	<i>S. pneumoniae</i> →N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
2	S. T. 82. F	Pneumonia	(-)	1g×2	13	N. F. →N. F.	Unknown	Good	(-)
3	K. H. 36. F	Pneumonia	(-)	1g×2	9	N. F. #1 →N. F.	Unknown	Good	(-)
4	K. L. 41. F	Pneumonia	(-)	1g×2	9	N. F. →N. F.	Unknown	Excellent	(-)
5	H. T. 77. F	Pneumonia	Chronic bronchitis	1g×2	15	N. F. →N. F.	Unknown	Good	(-)
6	K. S. 41. M	Pneumonia	(-)	1g×2	6	N. F. #2 →N. F.	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	K. M. 38. F	Pneumonia	(-)	1g×2	15	N. F. #2 →N. F.	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑ Pit ↑
8	Y. S. 57. F	Pneumonia	(-)	1g×2	8	<i>H. influenzae</i> #1 →N. F.	Eradicated	Good	(-)
9	K. K. 79. F	Pneumonia	Bronchial asthma Liver cirrhosis	1g×2	10	<i>H. influenzae</i> →N. F.	Eradicated	Good	(-)
10	T. I. 63. F	Pneumonia	(-)	1g×2	11	N. F. →N. F.	Unknown	Good	(-)
11	N. S. 45. F	Pneumonia	(-)	1g×2	6	N. F. →N. D.	Unknown	Poor	ALP ↑ LDH ↑
12	M. H. 50. M	Pneumonia	(-)	1g×2	9	<i>Bacteroides</i> sp. #2 →N. D. #2	Unknown	Good	(-)
13	H. K. 64. M	Pneumonia	Diabetes mellitus	2g×2	7	N. F. #3 →N. D.	Unknown	Good	(-)
14	S. C. 81. F	Pneumonia	(-)	2g×2	7	N. F. #3 →N. D.	Unknown	Good	(-)
15	S. N. 23. M	Pneumonia	(-)	1g×2	8	<i>S. pneumoniae</i> →N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
16	T. U. 82. M	Pneumonia	Senile dementia	1g×2	6	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> → <i>S. epidermidis</i>	Decreased	Poor	(-)
17	S. T. 52. M	Pneumonia	Bronchiectasis	1g×2	9	N. F. →N. F.	Unknown	Poor	(-)
18	A. M. 59. M	Broncho pneumonia	(-)	1g×2	11	<i>S. pneumoniae</i> →N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
19	N. K. 41. M	Broncho pneumonia	(-)	1g×2	11	N. F. →N. F. #1	Unknown	Good	(-)
20	O. K. 78. M	Broncho pneumonia	Pulmonary emphysema Chronic bronchitis	1g×2	5	<i>H. influenzae</i> →N. F.	Eradicated	Good	(-)
21	H. A. 35. F	Broncho pneumonia	Bronchiectasis Chronic bronchitis	1g×2	5	<i>B. catarrhalis</i> →N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
22	T. A. 78. M	Aspiration pneumonia	Diabetes mellitus Rheumatoid arthritis	1g×2	20	<i>P. aeruginosa</i> →N. F.	Eradicated	Fair	RBC ↓
23	Y. K. 23. M	Bronchiectasis	(-)	1g×2	7	<i>H. influenzae</i> →N. F.	Eradicated	Good	(-)

Table 1-2. Clinical results with cefclidin

Case No.	Name Age - Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose of cefclidin		Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect & Remarks
				(g × times)	days				
24	A. M. 27. F	Bronchiectasis	(-)	1g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
25	M. I. 55. M	Bronchiectasis	(-)	1g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
26	N. F. 40. M	Bronchiectasis	(-)	1g × 2	16	<i>H. aphrophilus</i> → N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
27	H. N. 68. M	Bronchiectasis	(-)	2g × 2	9	N. F. → N. D.	Unknown	Good	Hb ↓ RBC ↓ Ht ↓ Lymph ↓
28	K. M. 91. M	Bronchiectasis	(-)	0.5g × 2	7	N. F. *1 → N. F. *1	Unknown	Good	(-)
29	E. U. 59. F	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis	1g × 2	15	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	(-)
30	S. K. 57. M	Bronchiectasis	(-)	2g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Good	(-)
31	A. S. 82. F	Bronchiectasis	(-)	1g × 2	6	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	Persisted	Good	(-)
32	K. M. 52. M	Bronchiectasis	(-)	1g × 2	10	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Fair	(-)
33	T. K. 59. M	Chronic bronchitis	(-)	1g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	(-)
34	U. T. 74. M	Chronic bronchitis	(-)	1g × 2	15	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	WBC ↓
35	H. O. 38. F	Chronic bronchitis	(-)	1g × 2	10	N. F. → N. F.	Unknown	Fair	(-)
36	S. N. 74. F	Chronic bronchitis	(-)	1g × 2	17	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	(-)
37	K. Y. 58. M	Lung abscess	(-)	1g × 2	24	N. D. → N. F.	Unknown	Good	Urinary sediment (RBC)
38	Y. H. 73. M	Lung abscess	Lung cancer Pulmonary tuberculosis	1g × 2	21	N. D. → N. F.	Unknown	Poor	RBC ↓
39	T. Y. 75. M	Diffuse pan-bronchiolitis	(-)	1g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
40	U. G. 49. M	Diffuse pan-bronchiolitis	(-)	1g × 2	14	<i>P. aeruginosa</i> → N. F.	Eradicated	Good	(-)
41	H. T. 62. F	Aspergillosis	Pulmonary fibrosis	1g × 2	5	<i>Aspergillus</i> → <i>Aspergillus</i>	Persisted	Un-evaluable	(-)
42	M. Y. 55. F	Mycoplasma pneumonia	(-)	0.5g × 2	6	N. D. → N. F. *1	Unknown	Un-evaluable	Baso. ↑ Eosino. ↑
43	Y. N. 64. M	Summer type hypersensitivity pneumonia	(-)	0.5g × 2	15	N. F. *1 → N. F. *2	Unknown	Un-evaluable	(-)
44	H. M. 54. F	Pneumonia	Bronchiectasis Middle lobe syndrome	0.5g × 1	2	<i>H. influenzae</i> *2 → N. F. *2	Unknown	Un-evaluable	Erythematous eruption

N. F.: normal flora, N. D.: not done, material: Sputum, *1: Pharynx mucoid, *2: BALF, *3: Blood culture

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Clinical diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	22	5	13	1	3	18/22 (82)
Bronchiectasis	10	3	6	1		9/10
Chronic bronchitis	4			4		0/4
Lung abscess	2		1		1	1/2
Diffuse panbronchiolitis	2	1	1			2/2
Total	40	9	21	6	4	30/40 (75)

Efficacy rate = (Excellent + Good) / No. of cases

Table 3. Clinical efficacy classified by causative pathogens

Causative pathogens		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
G(+)	<i>S. aureus</i>	1		1			1/1
	<i>S. epidermidis</i>	1				1*	0/1
	<i>S. pneumoniae</i>	3	3				3/3
G(-)	<i>P. aeruginosa</i>	12	3	3	5	1*	6/12 (50)
	<i>H. influenzae</i>	4		4			4/4
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1				1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1		1			1/1
	<i>H. aphrophilus</i>	1	1				1/1
Total	24	8	9	5	2	17/24 (71)	

* : same episode Efficacy rate = (Excellent + Good) / No. of cases

Table 4. Bacteriological efficacy classified by causative pathogens

Causative pathogens		No. of cases	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	
G(+)	<i>S. aureus</i>	1			1		0/1
	<i>S. epidermidis</i>	1			1*		0/1
	<i>S. pneumoniae</i>	3	3				3/3
G(-)	<i>P. aeruginosa</i>	12	8	1*	3		8/12 (67)
	<i>H. influenzae</i>	4	4				4/4
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1				1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1			1		
	<i>H. aphrophilus</i>	1	1				1/1
Total	24	17	1	5	1	17/23 (74)	

* : same episode Eradication rate = Eradicated / No. of cases

Table 5. Clinical efficacy and bacteriological response of ceftidim in pseudomonal infections

	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>P. aeruginosa</i> eradication	8	3	2	2	1	5/8
<i>P. aeruginosa</i> persisted	4		1	3		1/4
Total	12	3	3	5	1	6/12 (50)

Table 6. Antibacterial activity of cefclidin against clinically isolated *P. aeruginosa*

Case No.	Inoculum size (10 ⁸ CFU/ml)				Bacteriological effect	Clinical effect
	Cefclidin	Ceftazidime	Cefoperazone	Cefsulodin		
16	0.78	3.13	12.5	6.25	Eradicated	Poor
22	0.39	6.25	25	3.13	Eradicated	Fair
24	3.13	0.78	1.56	1.56	Eradicated	Excellent
25	1.56	6.25	50	6.25	Eradicated	Excellent
29	Unknown				Persisted	Good
30	0.2	0.78	0.39	0.78	Eradicated	Good
32	0.39	1.56	1.56	0.78	Eradicated	Fair
33	0.39	1.56	12.5	50	Persisted	Fair
34	25	>100	>100	>100	Persisted	Fair
36	6.25	>100	>100	>100	Persisted	Fair
39	0.2	1.56	6.25	6.25	Eradicated	Excellent
40	1.56	0.78	0.78	0.78	Eradicated	Good

Cefclidin (CFCL) は近年開発された新規構造を有する注射用セファロスポリン系抗生物質でありグラム陰性菌から陽性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する^{1,2)}。特に3位及び7位側鎖にそれぞれ4-carbamoyl-quinuclidine基及び5-amino-1,2,4-thiadiazolyl-methoxyimino基を導入することにより強力な抗緑膿菌活性が期待され、これまでのセファロスポリン系抗生物質と特徴を異にする^{3,4)}。

本剤では、当試験開始時点で呼吸器感染症の検討症例は41症例と少なく臨床評価が不十分であった。今回、われわれは臨床第二相試験として緑膿菌感染症を中心とした呼吸器感染症での有効性、安全性について評価を試みたのでその成績について報告する。

1. 対象および方法

1. 対象症例および投与方法

対象患者はTable 1に示すように1988年1月～1989年3月までに大阪大学医学部附属病院第三内科、石井記念愛染園愛染橋病院、大阪通信病院、大阪府立羽曳野病院、公立学校共済組合近畿中央病院、国立療養所刀根山病院、国立療養所近畿中央病院、西宮市立中央病院、日本生命済生会附属日生病院へ入院した呼吸器感染症患者44例であった。男性24例、女性20例であり、年齢は23歳より91歳、平均58.2歳であった。また60歳以上の高齢者は44例中19例で平均74.6歳であった。明らかな基礎疾患を有するものが12例ありその内訳は慢性気管支炎1例、気管支喘息・肝硬変1例、糖尿病1例、老人性痴呆症1例、気管支拡張症1例、肺気腫・慢性気管支炎1例、気管支拡張症・慢性気管支炎1例、

糖尿病・慢性関節リウマチ1例、肺結核後遺症1例、肺癌および肺結核1例、肺線維症1例、気管支拡張症・中葉症候群1例であった。症例番号41は投与5日後にアスペルギルスが検出され、症例番号42はマイコプラズマ肺炎と診断され、症例番号43は細菌を病原としない夏型過敏性肺臓炎と診断され、症例番号44は紅斑性発疹により投与が中止され、いずれも解析対象からは除外した。従って解析対象症例は40例となった。そのうち起炎菌判明例は24例であった。

投与方法は1回0.5～2gを電解質溶液あるいは生理食塩水に溶解し1日1～2回点滴静注した。投与期間は2～24日間、総投与量は1～56gであった。なお投与開始前あらかじめ皮内反応テストを行ったが全例陰性であった。

2. 臨床効果の判定

慢性気道感染症では本剤投与前後における膿性痰の喀出、白血球増多、CRP、赤沈亢進、発熱などの臨床所見成績を、肺炎では胸部レ線所見、発熱、白血球増多、CRP、赤沈亢進、咳嗽などの臨床所見成績を参考に経過観察し総合的に著効、有効、やや有効、無効、および判定不能の5段階判定を行った。

なお喀痰の細菌培養は各施設で行い、起炎菌のMICは三菱油化ビーシーエルにおいて測定した。

3. 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査などを実施し自覚的副作用の有無を検討した。また本剤の眼科学的影響を調べる目的で眼圧および瞳孔測定を実施した。

II. 成績

1. 臨床効果

解析対象症例は40例であり、この内訳はTable 2に示すように肺炎22例、気管支拡張症10例、慢性気管支炎4例、肺化膿症2例、びまん性汎細気管支炎2例であ

った。臨床効果は40例中著効9例、有効21例、やや有効6例、無効4例であり有効率は75%であった。その疾患別内訳は肺炎22例中著効5例、有効13例、やや有効1例、無効3例で有効率82%、気管支拡張症10例中著効3例、有効6例、やや有効1例で有効率90%、慢

Table 7-1. Laboratory findings before and after administration of cefclidin

Case No.	Name		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plt ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
	Age	Sex											
1	M. Y.	B	450	13.2	40.0	9,600	1	43	23	12	183	12	0.9
	71. F	A	453	13.3	39.9	6,400	6	31.1	19	8	176	10	0.8
2	S. T.	B	383	11.5	35.2	6,900	8	29.2	28	22	213	12	0.9
	82. F	A	371	11.3	35.0	5,400	3	19.4	13	6	202	10	0.9
3	K. H.	B	400	8.4	26.7	4,700	0	36	16	8	155	9	0.6
	36. F	A	390	8.3	26.7	5,000	0	59	17	12	162	12	0.6
4	K. L.	B	416	13.0	38.7	3,800	0	21.7	33	53	245	13	0.5
	41. F	A	411	12.6	37.9	7,000	0	33.9	23	24	161	8	0.5
5	H. T.	B	407	11.0	33.5	18,100	0	44.8	18	13	6.2	6.6	0.5
	77. F	A	397	11.0	33.8	5,100	3	39.2	17	12	6.1	8.3	0.5
6	K. S.	B	471	14.9	44.3	8,600	0	31.3	44	30	203	9	0.9
	41. M	A	469	14.9	44.1	9,400	4	42.5	62	79	219	7	0.8
7	K. M.	B	463	9.8	31.3	3,900	3	31.6	34	28	122	10	0.5
	38. F	A	474	11.0	34.7	4,200	2	47.8	51	83	122	8	0.7
8	Y. S.	B	425	12.9	38.7	5,400	3	—	34	27	219	11	0.8
	57. F	A	425	12.3	37.1	3,200	1	—	28	20	170	12	0.7
9	K. K.	B	435	14.4	41.6	6,400	1	12.9	32	16	275	12	0.5
	79. F	A	353	11.8	35.3	2,400	9	9.8	27	9	257	11	0.7
10	T. I.	B	454	13.3	41.8	8,850	0.7	25.4	36	30	178	16	0.5
	63. F	A	448	13.6	41.5	7,270	1.2	50.7	27	34	135	15	0.5
11	N. S.	B	388	7.9	25.3	7,450	0.3	28.6	25	18	145	10	0.5
	45. F	A	338	6.6	21.5	9,440	2.2	46.9	21	16	240	10	0.4
12	M. H.	B	367	12.0	36.5	13,800	1	48.6	27	19	269	9	0.9
	50. M	A	412	13.6	40.8	8,500	1	49.0	26	34	223	14	0.9
13	H. K.	B	450	13.7	41.6	6,600	3	17.8	47	36	16.5	26	1.3
	64. M	A	444	13.4	41.9	6,600	3	42.0	31	41	14.1	19	1.0
14	S. C.	B	463	14.5	43.2	13,700	1	13.2	12	5	6.8	12	1.0
	81. F	A	436	13.5	41.0	5,000	4	24.1	13	6	5.8	15	0.9
15	S. N.	B	470	12.8	38.7	9,600	0	17.2	18	15	155	14.0	1.0
	23. M	A	504	13.6	41.0	4,700	0	35.6	14	20	192	15.1	0.9
16	T. U.	B	259	8.5	26.0	3,800	7	37.7	49	52	244	20	0.6
	82. M	A	257	8.6	25.6	6,300	3	65.7	42	34	176	26	0.7
17	S. T.	B	390	9.9	31.8	10,100	0	—	12	12	5.2	7.8	0.8
	52. M	A	388	9.9	32.2	12,200	0	—	21	25	6.8	14.7	0.9
18	A. M.	B	454	15.2	45.5	9,600	1	34.7	17	11	162	23	1.3
	59. M	A	411	13.7	40.7	4,800	6	41.0	19	16	288	14	1.0
19	N. K.	B	445	14.2	42.1	10,700	2	47.7	132	71	181	11	0.8
	41. M	A	449	14.6	42.3	6,100	5	77.6	15	22	170	11	0.9
20	O. K.	B	436	12.2	38.1	9,800	3	—	19	21	6.7	11.8	1.3
	78. M	A	418	12.2	36.2	10,100	2	—	20	38	7.5	17.3	1.0
21	H. A.	B	426	11.6	35.7	30,200	0	21.0	11	9	3.0	9.5	0.7
	35. F	A	450	12.0	37.4	6,400	12	23.0	8	7	3.1	17.2	0.5
22	T. A.	B	412	11.9	36.0	5,580	4.9	20.4	21	17	389	11	0.4
	78. M	A	392	11.3	34.3	5,310	5.3	24.3	31	33	382	20	0.2
23	Y. K.	B	544	14.7	47.5	5,300	4.0	23.2	13	9	186	—	—
	23. M	A	570	16.0	48.5	7,310	4.1	26.6	9	7	163	13	0.9
24	A. M.	B	403	12.2	37.4	5,700	4.0	28.5	10	8	130	7	0.6
	27. F	A	435	13.2	40.4	4,600	5.0	21.7	32	32	111	11	0.6

B: before, A: after

Table 7-2. Laboratory findings before and after administration of cefclidin

Case No.	Name		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
	Age	Sex											
25	M. I.	B	449	12.9	41.2	4,800	2.0	26.4	24	27	218	13	0.8
	55. M	A	450	12.9	41.2	4,200	2.0	24.6	34	45	212	14	0.6
26	N. F.	B	500	13.5	42.6	8,700	0	38.7	20	20	8.9	11	0.8
	40. M	A	522	14.0	44.9	5,000	0	22.9	16	15	5.8	12	0.9
27	H. N.	B	393	12.1	37.2	8,100	8	36.9	20	8	9.0	22	1.0
	68. M	A	333	9.8	32.1	5,600	4	32.7	29	15	6.3	14	0.8
28	K. M.	B	385	11.4	35.6	10,900	2	42.2	19	11	232	19	0.9
	91. M	A	357	10.7	33.6	5,000	7	29.5	15	10	164	17	0.7
29	E. U.	B	446	12.2	37.9	6,600	1	22.9	6	2	4.9	6	0.6
	59. F	A	449	13.0	39.0	5,100	1	30.5	7	1	5.6	5	0.4
30	S. K.	B	450	12.2	37.4	4,980	3.4	29.4	15	8	162	9	0.6
	57. M	A	453	12.3	38.3	4,870	3.3	25.3	22	20	150	13	1.0
31	A. S.	B	371	10.1	32.2	9,170	—	34.8	17	17	212	19.2	0.7
	82. F	A	355	9.5	30.4	5,390	5.4	30.0	14	14	188	13.5	0.5
32	K. M.	B	494	14.1	43.1	7,980	1.1	37.8	18	34	158	9.9	0.9
	52. M	A	494	14.4	44.4	7,650	0.8	35.6	18	35	138	9.0	0.8
33	T. K.	B	576	13.4	46.6	7,700	4	38.6	20	15	177	11	0.6
	59. M	A	577	13.6	47.5	9,100	2	31.9	16	22	127	21	0.6
34	U. T.	B	386	12.3	38.6	6,800	2	14.8	29	20	84	7	0.5
	74. M	A	379	11.6	36.0	5,000	5	15.3	27	15	94	31	0.7
35	H. O.	B	465	12.1	36.8	8,100	3	31.2	30	14	134	14	0.7
	38. F	A	417	10.7	33.1	4,700	4	25.2	18	16	96	9	0.6
36	S. N.	B	409	12.5	38.1	13,700	3	31.5	19	15	265	14	0.5
	74. F	A	399	12.1	37.9	15,300	3	48.5	41	17	538	19	0.3
37	K. Y.	B	504	16.4	50.0	12,480	1.2	39.1	29	51	322	15	0.6
	58. M	A	477	14.9	45.5	5,960	0.6	20.3	40	38	214	14	0.8
38	Y. H.	B	416	12.0	36.6	8,610	0.8	48.6	45	34	153	20	0.5
	73. M	A	396	11.6	35.1	6,230	2.8	32.5	20	9	130	15	0.4
39	T. Y.	B	372	10.6	33.8	6,900	2.0	28.8	19	16	158	15	0.7
	75. M	A	372	10.6	34.0	4,700	4.0	23.8	29	24	135	19	0.6
40	U. G.	B	469	15.0	44.7	5,640	4.3	22.9	16	5	149	27	1.0
	49. M	A	474	14.3	43.3	6,600	2.0	16.6	24	5	157	15	1.0
41	H. T.	B	435	12.9	38.9	8,100	0	—	44	21	5.2	40.7	2.7
	62. F	A	380	11.1	32.9	8,100	0	44.4	17	17	5.4	11.0	0.8
42	M. Y.	B	429	12.7	39.1	6,700	2	19.9	18	8	203	9	0.6
	55. F	A	395	11.9	36.3	3,600	6	24.1	22	15	201	16	0.6
43	Y. N.	B	469	17.3	53.1	12,700	0	32.5	40	16	381	17	1.0
	64. M	A	353	12.9	38.7	4,400	6	21.6	12	11	134	18	0.8
44	H. M.	B	376	11.5	34.8	7,400	1	46.9	17	17	222	9	0.7
	54. F	A	399	12.1	36.9	6,800	4	35.3	13	11	169	12	0.7

B : before, A : after

性気管支炎 4 例中やや有効 4 例, 肺炎膿症 2 例中有効 1 例, 無効 1 例, びまん性細気管支炎 2 例中著効 1 例, 有効 1 例であった。Table 3 には起炎菌別臨床効果を示した。起炎菌の判明した症例は 40 例中 24 例で有効率は 71% であった。また *Pseudomonas aeruginosa* 単独および *Staphylococcus epidermidis* との複数菌感染 1 例を合わせた緑膿菌感染症に対する有効率は 50% であった。

2. 起炎菌別細菌学的効果

Table 4 に起炎菌別細菌学的効果を示した。起炎菌の検出には喀痰, 咽頭粘液, 肺胞洗浄液 (BALF), 静脈血

を材料として行った。起炎菌としては *P.aeruginosa* が 12 株ともっとも多く, 続いて *Haemophilus influenzae* 4 株, *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus aphrophilus*, *Bacteroides* sp. がそれぞれ 1 株検出された。*P.aeruginosa* では 12 株中 8 株消失し, 67% の菌消失率を示した。また *H.influenzae* 4 株, *S.pneumoniae* 3 株, *B.catarrhalis* 1 株, *H.aphrophilus* 1 株はすべて消失したが *S.aureus* 1 株, *S.epidermidis* 1 株は不変であった。*Bacteroides* sp. 1 株は不明であった。本症例において不明としたのは投与前 BALF にて

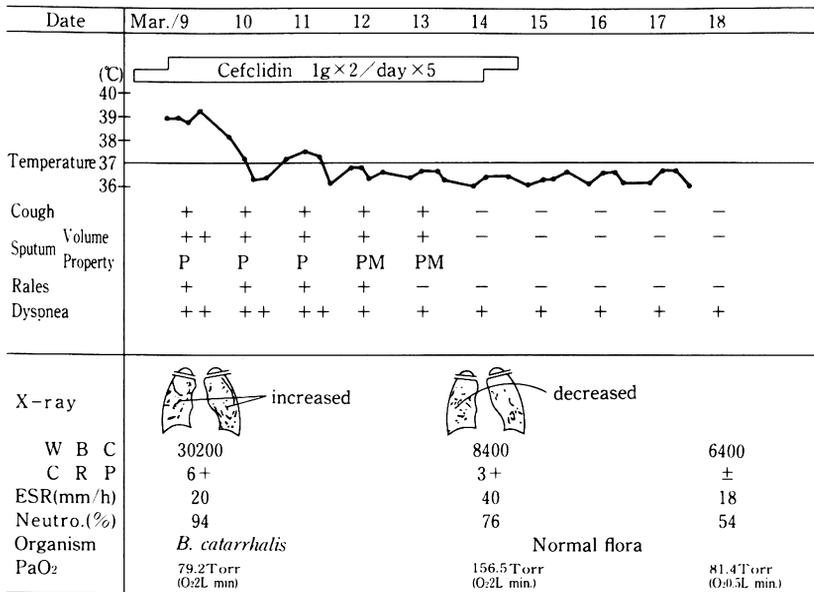


Fig. Case 21, 35y.o., F., Bronchopneumonia

Bacteroides sp.が検出されたが、投与後喀痰検査は実施したものの、BALFによる細菌検査を実施出来なかったためである。総合的菌消失率は23株中17株で74%であった。菌交代は起炎菌の判明した24例中1例も認めなかった。Table 5では*P.aeruginosa*が検出された12例について臨床効果と細菌学的効果を比較した。*P.aeruginosa*が消失した8例では著効3例、有効2例、やや有効2例、無効1例であったが、*P.aeruginosa*が消失しなかった4例では有効1例、やや有効3例であった。CFCL投与前の緑膿菌に対するMICについてceftazidime(CAZ), cefsulodin(CFS), cefoperazone(CPZ)との比較を行った(Table 6)。CFCLのMICは他剤より低い傾向を示した。

3. 副作用および臨床検査値異常

本剤の使用により副作用と見られる愁訴、臨床所見は紅斑様発疹1例であった。本症例は1回0.5g投与2日目で紅斑様発疹を観察した。2日間の休薬後再度本剤の投与を試みたが同発疹の増悪を見たため本剤と関連ありと考えられた。しかしながらLST試験については陰性であった。臨床検査値の異常についてはGOT・GPTの上昇が2例、GOT・GPT・血小板値の上昇が1例、アルカリフォスファターゼ・乳酸脱水素酵素の上昇が1例、赤血球数の減少が1例、ヘモグロビン・赤血球・ヘマトクリット・リンパ球の減少が1例、白血球数の減少が1例、赤血球数の減少が1例、尿沈渣赤血球数の異常が1例、好塩基球・好酸球の上昇が1例であったが重篤または本剤に特異的な所見は認められ

なかった(Table 7)。

また眼圧および瞳孔測定をそれぞれ24例において実施したが全例異常は認められなかった。

4. 症例呈示

症例21 気管支肺炎 35歳 女性 (Fig.)

本症例は昭和60年3月以来慢性気管支炎兼気管支拡張症にて加療中の患者で、昭和63年3月9日朝より39.0°Cの発熱、血液ガス所見の悪化、胸部X線写真に陰影を認め、さらに喀痰中より*B.catarrhalis*が検出された。3月9日よりCFCL 2g/日の点滴静注を開始した。開始後2日目より極めて急速に臨床検査値および自覚症状の改善が見られた。また投与開始5日目には胸部X線陰影の改善、6日目には喀痰中の*B.catarrhalis*が消失し著効を示した症例である。

III. 考 察

1955年のセファロスポリンの発見以来β-ラクタム系抗生物質の開発は目覚ましいものがある。近年、特に第三世代セフェム系抗生物質は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するため数多くが開発され広く臨床で用いられてきた⁵⁾。しかし多くのセフェム系抗生物質において緑膿菌に強力な抗菌力を示す薬剤は少ない⁶⁾。因に代表的な第三世代抗生物質のCPZ, CAZ, cefmenoxime(CMX), ceftizoxime(CZX), cefuzonam(CZON)のMICはそれぞれ13.3, 6.25, 50, 100, 12.5μg/mlである。さらに喀痰中への移行性が低いことも相まって緑膿菌による呼吸器感染症に対する臨床効果は不十分なものである。

今回われわれは特に緑膿菌感染症を中心とした呼吸器感染症に対するCFCLの有効性と安全性の検討を行った。緑膿菌感染症を含む全呼吸器感染症に対する有効率は75%であり起炎菌の菌消失率は74%であった。この有効率および起炎菌消失率は他の第三世代のセファロスポリン系抗生物質と比較して同等の成績である。

一方CFCLの呼吸器感染症における全国集計⁴⁾では有効率82.0%, 起炎菌の菌消失率は79.6%であり, 本試験では全国集計のそれぞれの数値より少し下回った。対象症例40例中慢性気管支炎 4 例の臨床効果がすべてやや有効, また起炎菌の判明した 3 例の細菌学的効果も全て不変であったことが全国集計を下回った大きな理由となっている。この 4 症例の病形は急性増悪期 3 例, 慢性期 1 例で難治性の呼吸器感染症であり, CFCL 投与前に合成ペニシリン, アミノグリコシド系抗生物質, ピリドンカルボン酸系抗菌剤などによる治療が無効あるいは効果不十分と判断された症例であった。

一方, 緑膿菌感染症は, 40例中12例(30%)であった。このCFCLに対する抗菌力と細菌学的効果および臨床効果をみると (Table 6), 抗菌力が期待できるMIC 3.13 μ g/ml以下の9症例 (Case No.16, 22, 24, 25, 30, 32, 33, 39, 40) では著効3例 (症例24, 25, 39), 有効2例 (症例30, 40) であり, 残念ながら臨床効果の得られなかった残り4症例でも, MIC 0.39 μ g/mlの症例33以外はいずれも菌は消失した。また他剤とMICを比較しても低い値となっており, 十分臨床的に有用な薬剤といえよう。

一方, グラム陽性菌が喀痰中より検出された症例は複数菌感染1例を含めた5症例であった。CFCLが広範囲スペクトルを有するセファロスポリン系抗生物質としてグラム陽性菌感染症に対しても治療効果が期待できると考えられた。

副作用としては, 44症例中1例(2.27%)に発疹が認められた。全国の発疹発生率1,540例中36例(2.30%)⁴⁾と同程度であった。また臨床検査値異常発生頻度は軽度のGOT・GPT上昇, 好塩基球, 好酸球の上昇, 赤血球数の減少など44症例中10症例22.7%であったがこれらは全て可逆的なものであった。全国集計の臨床検査値異常症例数は1,540症例中237症例で15.4%であり⁴⁾今回の試験結果はそれと較べるとやや高い値であった。

以上のことから, 緑膿菌を中心としたグラム陰性菌およびグラム陽性菌による呼吸器感染症に対しCFCLは安全性かつ効果の期待される薬剤でありこれら呼吸器感染症に対する化学療法の第一選択剤として位置付けられるべきものである。

IV. 結 語

呼吸器感染症44例にCFCLを投与しその臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討し次の結果を得た。

1. 臨床効果は40例中著効9例, 有効21例, やや有効6例, 無効4例で有効率75%であった。また緑膿菌が起炎菌として分離同定された12例の臨床効果は著効3例, 有効3例, やや有効5例, 無効1例で有効率は50%であった。

2. 細菌学的効果では喀痰より分離同定された23株のグラム陽性菌およびグラム陰性菌のうち17株に対して優れた感受性を示し菌の消失率は74%であった。同定された菌株の中で分離頻度がかっとも多い*P.aeruginosa* 12株に対する菌の消失率は63%であった。

3. 副作用としては44例中1例に紅斑性発疹が認められた。また臨床検査値異常が10例に認められたが, いずれも軽微なものであった。

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) 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
- 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* 28 : 144~150, 1989
- 4) 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
- 5) 小林 章男 : 細菌感染症. 診断と治療, 医歯薬出版, 3 : 62, 1984.
- 6) 上田 泰, 清水 喜八郎 : β -ラクタム系薬, 南江堂, 1987.

A CLINICAL STUDY OF CEFCLIDIN

Tomiya Masuno, Toshiyuki Ikeda and Susumu Kishimoto
Third Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553, Japan

Yasuhiko Morimoto and Takehiro Tsujimoto
Department of Internal Medicine, Aizenbashi Hospital

Tsuyoshi Igarashi, Keiji Maeda, Kiyoshi Komuta and Chikako Shibuya
Department of Internal Medicine, Osaka Teishin Hospital

Norio Ochi
Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital

Masami Ito, Naoyoshi Koujiro and Yuji Moriwaki
Department of Internal Medicine, Kinki central Hospital

Eiro Tsubura and Masaru Nakagawa
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital

Fumihiko Kitatani, Mitsunori Sakatani and Mitsumasa Ogawara
Department of Internal Medicine, Kinki Central National Hospital

Takahiko Yoshimoto and Keiji Umeyama
Department of Internal Medicine, Nishinomiya City Central Hospital

Masahiro Yamamoto, Masanao Uemiya and Hiroyuki Ogawa
Department of Internal Medicine, Nissei Hospital

The clinical efficacy and safety of cefclidin (CFCL), a new parenteral cephem antibiotic, were evaluated in 44 patients with respiratory tract infections 22 with pneumonia, 10 with bronchiectasis, 4 with chronic bronchitis, 2 with lung abscess and 2 with diffuse panbronchiolitis. Clinical efficacy was excellent in 9 cases, good in 21, fair in 6, poor in 4, and unevaluable in 4, and the overall clinical efficacy rate was 75%. Seventeen strains out of 23 causative pathogens were eradicated, including 1 polymicrobial infections. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in 12 cases and the clinical efficacy rate was 50% in *P.aeruginosa* infected cases. The bacteriological eradication rate was 67% in those cases. Skin eruption was observed only in 1 case. Abnormal laboratory findings were detected in 10 cases, but serious adverse reaction could not be observed.

These results suggest that CFCL is useful for the treatment of respiratory tract infections, especially in infections with *P.aeruginosa*.