

Cefclidinに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

河野 茂, 岩本雅典, 田中研一, 前崎繁文, 安岡 彰, 下口和矩, 古賀宏延, 原 耕平
長崎大学医学部 第二内科学教室*

小江俊行
国立療養所東佐賀病院 内科

渡辺講一, 堤 恒雄
長崎市立病院成人病センター 内科

増本英男, 須山尚史, 浅井貞宏
佐世保市立総合病院 内科

餅田親子, 菅原和行, 賀来満夫
長崎大学医学部附属病院 中央検査部

エーザイ株式会社により開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質であるcefclidin (CFCL) の基礎的ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株15菌種450株についてマイクロイオン希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他剤(ceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ), cefotaxime(CTX), piperacillin(PIPC), gentamicin(GM))との比較を行った。*Staphylococcus aureus* (MRSA)には抗菌活性を示さなかったが、*Streptococcus pneumoniae*に対しては他の第三世代セフェム系抗生物質にやや劣るものの、96%の株を0.78 μ g/ml以下で発育阻止した。*Haemophilus influenzae*に対するMIC₉₀およびそのピークは0.20 μ g/mlで、CAZより1管、CTXやCPZより3管劣っていた。*Escherichia coli*や*Klebsiella pneumoniae*に対するMICのピークは、それぞれ0.05 μ g/ml以下、0.1 μ g/mlであり、CTXと同等か、他の第三世代セフェム剤に比べ優れていた。*Enterobacter cloacae*や*Citrobacter freundii*に対するMICのピークは0.1 μ g/ml以下で、他剤に比べ極めて優れた抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa*に対するMIC値は全株12.5 μ g/ml以下に分布し、そのピーク値は0.78 μ g/mlで、CAZより1管、PIPCやGMより2管低く、最も優れた抗緑膿菌作用を認めた。

2. 血中および喀痰中移行濃度

慢性気道感染症2例に本剤1gを、1例に2gを点滴静注し、1g投与の最高血中濃度は点滴終了直後に、各々58 μ g/ml、45 μ g/mlであり、2g投与で137 μ g/mlであった。最高喀痰中濃度は、1g投与で各々2.0 μ g/ml、2.84 μ g/mlであり、2g投与で7.88 μ g/mlであった。

3. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症を主とした44例(肺炎20例、クラミジア肺炎1例、肺化膿症3例、肺癌1例、慢性気管支炎8例、気管支拡張症4例、びまん性汎細気管支炎7例)に本剤1~2gを1日2回投与した時、臨床の有効率は85.4%(肺炎実質感染症に対する有効率は91.3%、慢性気道感染症の急性増悪に対しては77.8%)であった。また消長が追えた起炎菌28株での除菌率は92.9%で、*P. aeruginosa*では75%が除菌された。

副作用は発疹2例、発熱と全身のしめつけ感が各1例(9.1%)にみられ、臨床検査値異常は全体として34.1%に認め、肝機能異常8例、好酸球増多4例などであったが、いずれも軽度の異常であった。

Key words : Cefclidin(CFCL), 呼吸器感染症, MIC, 喀痰中移行

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であり、3位および7位の側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinolidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxymino基を導入したもので、グラム陽性菌から陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトルを示し、かつ強力な抗緑膿菌活性を有している¹⁾。今回私達は、基礎的検討として、本剤の各種臨床分離株に対する抗菌力を、緑膿菌に対し抗菌活性の優れた ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), piperacillin (PIPC), gentamicin (GM) などの抗生物質と比較検討するとともに、本剤を慢性気道感染症患者に投与して、血中ならびに喀痰中への移行についても検討した。臨床的検討として呼吸器感染症患者44例に投与し、その臨床的效果、細菌学的効果および副作用について検討した。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

1) 使用菌株と薬剤

長崎大学附属病院中央検査部において呼吸器感染症患者から最近分離された15菌種450株 (*Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, 各30株) について、MIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法によりCFCL, CAZ, CPZ, CTX, PIPC, GMの6剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。基礎培地として、Muller Hinton broth (Difco) にMg²⁺およびCa²⁺をそれぞれ25mg/lと50mg/lと加え、さらにブドウ糖 (終濃度0.01%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae*のみはSchaedler's broth 100mlに対し、不活化馬溶血液 (10ml), Vitamin K₁ (0.5μl), NAD (50mg), Fildes enrichment (15ml), Mg²⁺ (25mg), Ca²⁺ (50mg) を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は100μg/mlを最高濃度とし、以下倍数系列を作製し、終濃度を0.025または0.05μg/mlとした。接種菌量は全て10⁵CFU/mlとなるように調製して行った。

2) 成績

各種臨床分離株に対する本剤とCAZ, CPZ, CTX,

PIPC, GMの抗菌活性の成績をMIC域, MIC₅₀およびMIC₉₀値でTable 1に示した。

S. aureus (MSSA) に対する本剤のMIC値のピークは6.25μg/mlにあり、CAZとほぼ同等の抗菌力を示した。

S. aureus (MRSA) では、12.5μg/mlにMIC値のピークを示し、他剤と同様抗菌力はほとんどみられなかった。

*S. pneumoniae*の96%の株に対して本剤は0.78μg/ml以下のMICを示し、GMに比べ優れているものの、CTX, PIPC, CPZに比べやや劣る成績であった。

*S. pyogenes*について本剤は全株に対してMIC 0.1μg/ml以下であり、CTXやPIPCとほぼ同等であり、CAZやCPZに比べやや優れていた。

*E. faecalis*に対するMIC値は大部分で50μg/ml以上であり、抗菌力はほとんどみられなかった。

*H. influenzae*に対するMICのピークおよびMIC₉₀は0.2μg/mlであるものの、CTX, CPZ, CAZに比べやや劣る成績であった。

*K. pneumoniae*に対するMIC値のピークおよびMIC₉₀は0.1μg/mlであり、他の5剤に比べ最も優れた抗菌活性を示した。

*E. coli*に対するMIC値のピークは0.05μg/ml以下であり、CTXとほぼ同等で最も優れた抗菌力を示した。

*P. mirabilis*に対しては、MICのピークが0.2μg/mlにあり、PIPCと同等で、CAZやCTXより2管劣りCPZやGMより1管優れた成績を示した。

*P. vulgaris*に対してはMIC値の分布が0.2μg/ml以下と12.5μg/ml以上の2群に分かれる傾向を示し、CAZより劣り、CTX, GMとほぼ同等の成績を示した。

*E. cloacae*に対しMIC値のピークは0.1μg/ml以下で、MIC値の分布は全株0.78μg/ml以下であり、他剤より優れていた。

*S. marcescens*に対するMIC値のピークは0.2μg/mlであり、CAZに比べ1管劣るものの、他の4剤に比し優れた抗菌活性を示した。

*C. freundii*に対するMIC値のピークは0.05μg/ml以下で、全株3.13μg/ml以下で、他剤が耐性側まで広く分布しているのに比べ、最も優れた抗菌活性を示した。

*P. aeruginosa*に対するMIC値は全株12.5μg/ml以下であり、そのピーク値は0.78μg/mlであった。CAZは1管、PIPCやGMは2管、CPZは3管、CTXは4管ほどピーク値が高く、耐性側に広く分布していることよ

Table 1-1. Comparative activities of cefclidin against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	Cefclidin	3.13~12.5	6.25	12.5
	Ceftazidime	3.13~12.5	6.25	6.25
	Cefoperazone	0.78~3.13	1.56	3.13
	Piperacillin	0.39~25	1.56	3.13
	Gentamicin	0.10~25	0.20	25
	Cefotaxime	0.78~6.25	1.56	1.56
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	Cefclidin	3.13~>50	12.5	25
	Ceftazidime	3.13~>50	12.5	50
	Cefoperazone	0.78~>50	6.25	50
	Piperacillin	0.39~>50	50	>50
	Gentamicin	0.10~>50	50	>50
	Cefotaxime	1.56~>50	6.25	12.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30)	Cefclidin	0.05~6.25	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.05~6.25	0.20	0.78
	Cefoperazone	≤0.025~3.13	0.05	0.39
	Piperacillin	≤0.025~1.56	≤0.025	0.10
	Gentamicin	3.13~12.5	6.25	12.5
	Cefotaxime	≤0.025~0.78	≤0.025	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	Cefclidin	0.05~0.10	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.10	0.10	0.10
	Cefoperazone	0.05~0.10	0.10	0.10
	Piperacillin	0.05	0.05	0.05
	Gentamicin	3.13~12.5	6.25	12.5
	Cefotaxime	0.05	0.05	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	Cefclidin	12.5~>50	>50	>50
	Ceftazidime	0.78~>50	>50	>50
	Cefoperazone	6.25~50	25	50
	Piperacillin	0.39~6.25	1.56	3.13
	Gentamicin	1.56~>50	6.25	>50
	Cefotaxime	0.05~>50	12.5	>50
<i>Haemophilus influenzae</i> (30)	Cefclidin	≤0.025~0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	≤0.025~0.20	0.10	0.10
	Cefoperazone	≤0.025~0.20	≤0.025	0.10
	Piperacillin	≤0.025~25	≤0.025	6.25
	Gentamicin	0.20~1.56	0.78	0.78
	Cefotaxime	≤0.025	≤0.025	≤0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	Cefclidin	≤0.05~0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	≤0.05~0.20	0.10	0.20
	Cefoperazone	0.10~0.39	0.20	0.20
	Piperacillin	0.10~6.25	0.78	3.13
	Gentamicin	0.20~3.13	0.39	0.39
	Cefotaxime	≤0.05~12.5	0.39	6.25

り、本剤の抗菌活性が極めて優れていることが示された。

A. calcoaceticus に対する MIC 値のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、GM とほぼ同様で、他の 4 剤に比べ優れた成績であった。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 対象および方法

肝機能ならびに、腎機能に異常を認めず、十分量の喀痰を喀出する慢性気道感染症患者 2 名と慢性腎不全で透析治療中の（クレアチンクリアランス 7.3L/日 、週 3 回透析、透析後測定）び慢性汎細気管支炎患者 1 名で、本実験に同意した計 3 名を対象とした。本剤 1 ないし 2g を生理食塩水に溶解後、約 60 分かけて点滴静

注し、血中および喀痰中濃度を測定した。点滴開始より 1, 2, 4, 6 及び 8 時間目に採血し、喀痰は 1 時間毎に全量を滅菌シャーレに採取した。測定は、*E. coli* E01174（エーザイ（株）臨床分離株）を検定菌とした bioassay により行った。血中濃度測定の際には、抗生剤未投与の健康人血清にて、本剤の希釈を行って、標準曲線を作製し、喀痰中の濃度測定に際しては、喀痰に等量の pH5.0、1/15M のサイトレート緩衝液を加えてホモゲナイザーでよく混和したのち、冷却遠心機にて遠心し、その上清を試験に供した。

2) 成績

成績を Fig.1 a), b) に示した。血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時にあり、 1g 投与で各々 $58 \mu\text{g/ml}$ 、 45

Table 1-2. Comparative activities of cefclidin against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (30)	Cefclidin	≤0.05~0.78	≤0.05	0.10
	Ceftazidime	≤0.05~0.20	0.10	0.10
	Cefoperazone	≤0.05~6.25	0.10	3.13
	Piperacillin	0.39~>100	1.56	>100
	Gentamicin	0.20~0.78	0.39	0.78
	Cefotaxime	≤0.05~0.39	≤0.05	≤0.05
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	Cefclidin	0.10~0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	Cefoperazone	0.20~0.78	0.39	0.78
	Piperacillin	0.10~0.39	0.20	0.39
	Gentamicin	0.20~1.56	0.39	0.78
	Cefotaxime	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	Cefclidin	0.10~>100	50	100
	Ceftazidime	≤0.05~3.13	0.78	1.56
	Cefoperazone	0.78~>100	100	>100
	Piperacillin	0.39~>100	>100	>100
	Gentamicin	0.20~100	25	50
	Cefotaxime	≤0.05~>100	25	100
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	Cefclidin	≤0.05~0.78	0.10	0.39
	Ceftazidime	0.10~>100	0.20	50
	Cefoperazone	0.10~>100	0.39	100
	Piperacillin	0.39~>100	1.56	50
	Gentamicin	0.20~1.56	0.20	0.39
	Cefotaxime	≤0.05~>100	0.20	50
<i>Serratia marcescens</i> (30)	Cefclidin	0.10~0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.10~0.39	0.10	0.39
	Cefoperazone	0.39~100	1.56	12.5
	Piperacillin	0.78~>100	3.13	12.5
	Gentamicin	0.20~3.13	0.39	0.39
	Cefotaxime	≤0.05~12.5	0.39	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	Cefclidin	≤0.05~3.13	0.10	0.78
	Ceftazidime	0.10~>100	6.25	>100
	Cefoperazone	0.10~>100	3.13	>100
	Piperacillin	1.56~>100	12.5	>100
	Gentamicin	≤0.05~25	0.39	6.25
	Cefotaxime	≤0.05~100	6.25	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	Cefclidin	0.10~12.5	0.78	6.25
	Ceftazidime	0.78~100	1.56	6.25
	Cefoperazone	0.78~>100	6.25	50
	Piperacillin	0.39~>100	3.13	100
	Gentamicin	≤0.05~>100	3.13	25
	Cefotaxime	1.56~>100	25	>100

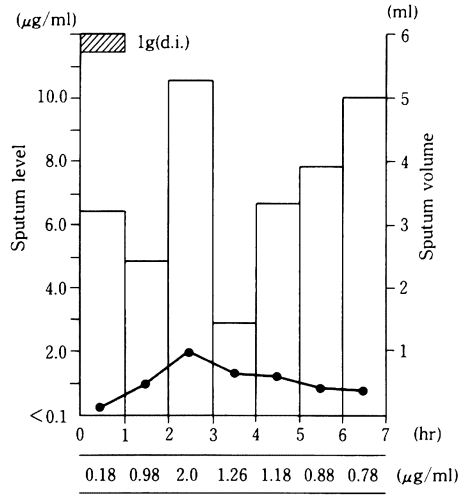
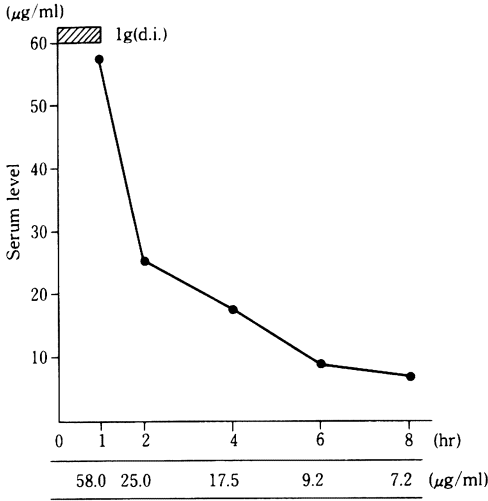
μg/mlで、2g投与で137μg/mlで、以後時間の経過とともに漸減したが、慢性腎不全症例では8時間後においても24μg/mlと高い濃度を示した。喀痰中濃度はやや異なる推移を示し、1g投与の1例では投与後2~3時間で最高濃度の2μg/mlを示し、その後漸減したが、慢性腎不全症例では投与後7~8時間でも増加中で2.84μg/mlであった。2g投与では点滴終了5~6時間後でも増加しており7.88μg/mlであった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は、長崎大学医学部附属病院第二内科及び関連施設において呼吸器感染症のため本剤が投与された44例（肺炎20例、クラミジア肺炎1例、肺化膿症3例、肺癌1例、慢性気管支炎8例、気管支拡張症4例、びまん性汎細気管支炎7例）であった。年齢は23歳から82歳（平均59.5歳）、男性28人女性16人であった。本剤1

Bronchiectasis



Diffuse panbronchiolitis+chr. renal failure

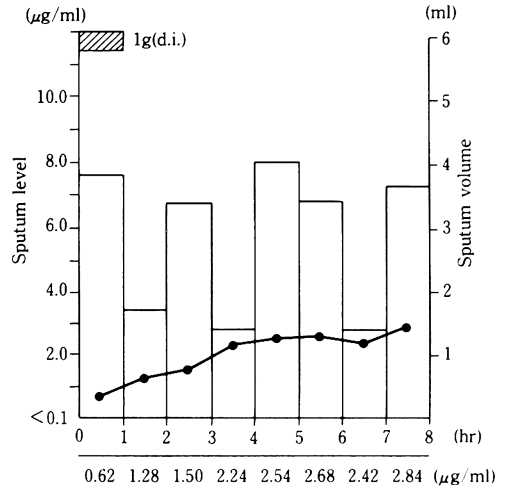
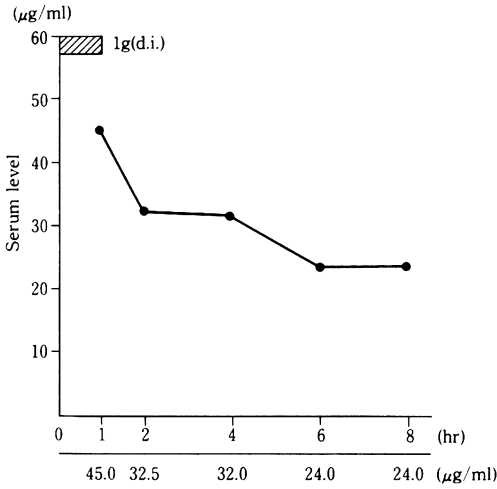


Fig. 1-a Serum and sputum levels after administration of 1g of cefclidin by drip infusion

~2gを1日2回投与し、投与期間は4~33日、総投与量は7~66gであった。

効果判定は、投与前後の自覚症状、胸部ラ音などの他覚所見、胸部X線、喀痰内細菌検査、白血球数及び分類、CRPおよび赤沈値などの検査所見を参考として、総合的に、著効、有効、やや有効及び無効の4段階で判定した。

2. 成績

1) 臨床効果

Table 2に、肺炎や肺化膿症および慢性気道感染症の症例ごとに投与量や検査成績の一部、臨床成績や副作用を一括して示し、さらにTable 3には、各疾患ごとの臨床成績をまとめて示した。総合的には、著効10例、有効25例、やや有効4例、無効2例、判定不能3例で、

Diffuse panbronchiolitis

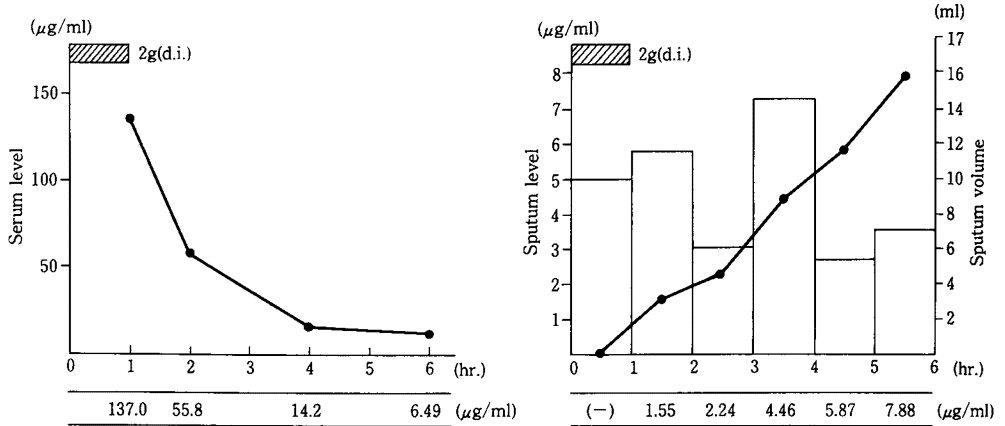


Fig. 1-b. Serum and sputum levels after administration of 2g of ceftidion by drip infusion

全体の有効率は85.4% (41例中35例)であった。対象とした症例の中では肺炎および肺化膿症の有効率は91.3% (23例中21例)と良好な成績であった。慢性気道感染症の急性増悪例では77.8% (18例中14例)の有効率であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前後における細菌の消長をみると (Table 2, 4), 本剤投与前26例に起炎菌が証明された。内訳は *H. influenzae* 9株, *S. pneumoniae* 6株, *P. aeruginosa* 9株, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus melleri*, *Citrobacter diversus*, *Altermonas putrefaciens* 各1株であった。*P. aeruginosa*では消長不明の1株を除いた8株のうち除菌されたのは6株であったが,他の菌種20株は全て除菌され,全体的には92.9%の除菌率であった。

3) 症例

本剤が有効であった2症例を提示する。

症例1 (No.22) : Y.H., 60歳, 男性 (Fig.2)

臨床診断 : 肺化膿症

昭和62年9月初旬より咳嗽, 喀痰が出現した。10月ごろより次第に夜間の咳嗽が増強し, 喀痰も臭く, 錆色に変化してきたため, 11月に当院を訪れ, 胸部X線上, 左上肺野に鏡面形成を伴う浸潤影を認めたため, 精査治療目的にて当科入院。入院時, 体温37.0°C, 白血球16,200/mm³ (好中球74%), CRP6+, 血沈166mm/hと著明な炎症所見を認め, 喀痰より *S. melleri*が, 気管内採痰より *Bacteroides melaninogenicus*と *Peptostreptococcus* spp.が分離された。これら細菌による肺化膿症と診断し, 本剤1日2g投与開始した。開始翌日より解熱, 咳嗽, 喀痰も次第に改善傾向を認め, 胸部X線上

でも明かな改善効果みられ, 炎症所見も投与7日目には白血球6,100/mm³, CRP1+, 血沈110mm/hと著明な改善を示し著効と判定した。

症例2 (No.40) : S.T., 70歳, 男性 (Fig.3)

臨床診断 : 気管支拡張症

数年来, 咳嗽, 膿性痰を認めていた。昭和63年11月9日より悪寒せん慄を伴う39°Cの発熱と喀痰量の増加, 呼吸困難を認めるようになった。昭和63年11月10日気管支拡張症+感染の診断の下に, 本剤1日2gの点滴静注を開始した。喀痰培養にて *P. aeruginosa*が分離され, 白血球17,600/mm³, CRP 4.63mg/dl, 血沈62mm/hと強い炎症所見を示していた。投与開始翌日より解熱し, 喀痰量の減少傾向を認め, 投与2日目には白血球7,800/mm³, 14日目には白血球4,300/mm³, CRP 0.31 mg/dlと改善し, 著効と判定した。

4) 副作用ならびに臨床検査値異常

投与開始後にみられた副作用は皮疹を2例に, 発熱や全身のしめつけ感を各1例ずつ, 計4例 (9.1%)に認めた。発熱は投与後2日目にみられ, 投与中止により速やかに解熱し (Tab.2-No.24), 発疹の2例 (Tab.2-No.32, 36)では投与開始後それぞれ12と8日目に出現し, 投与中止後症状は消失した。また, 全身のしめつけ感が投与開始後1日目より出現した症例では (Tab.2-No.34) 3日間投与を続けたが, 点滴のたびに症状がみられ, 中止により消失した。対象44症例の血液検査, 肝機能検査及び腎機能検査の推移をFig.4に示した。臨床検査値異常は44例中15例 (34.1%)に認め, 軽度の肝機能異常8例や好酸球増多4例 (うち2例は両者を合併), BUNの上昇1例, 貧血3例などが見られたが, いずれも軽度であった。

Table 2-1. Clinical and bacteriological effect of cefclidin

No.	Name Age Sex B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B T	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side effect Remarks
										Bact.	Clinical	
1	K. T. 70 F 40.0	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ No sputum	39.5 ↓ 36.8	8,200 ↓ 4,300	4+ ↓ -	45 ↓ 31	Moderately improved	Eradicated	Excellent	(-)
2	T. T. 31 M 57.0	Pneumonia	1g × 2 (9) 16g	N. F. ↓ N. F.	36.4 ↓ 35.8	7,000 ↓ 6,500	2+ ↓ 1+	N. T.	Markedly improved	Unknown	Good	(-)
3	M. T. 77 M 42.0	Pneumonia (Pneumoconiosis)	1g × 2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> ↓ No. sputum	37.0 ↓ 36.8	11,000 ↓ 6,500	6+ ↓ -	125 ↓ 60	Markedly improved	Eradicated	Excellent	(-)
4	M. F. 35 F 50.5	Pneumonia + Pleuritis	1g × 2 (21) 42g	N. F. ↓ N. F.	37.6 ↓ 35.8	4,300 ↓ 4,300	2+ ↓ 2+	144 ↓ 76	Moderately improved	Unknown	Good	Eosino. ↑ 129→255 →495→470
5	M. H. 64 M 73	Pneumonia	1g × 2 (9) 17g	<i>S. aureus</i> (3 × 10 ⁴) ↓ N. F.	39.3 ↓ 36.8	6,900 ↓ 3,100	1+ ↓ ±	21 ↓ 27	Markedly improved	Eradicated	Good	(-)
6	M. M. 60 M 72	Pneumonia	1g × 2 (13) 26g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ N. F.	36.8 ↓ 36.6	7,100 ↓ 5,900	2+ ↓ -	↓ ↓ 25	Moderately improved	Eradicated	Good	(-)
7	K. M. 64 M 73	Pneumonia	1g × 2 (5) 10g	N. F. ↓ N. F.	38.8 ↓ 38.0	12,000 ↓ 10,100	4+ ↓ 2+	94 ↓ ↓	Aggravated	Unknown	Poor	(-)
8	S. K. 59 M 43	Pneumonia	1g × 2 (18) 36g	N. F. ↓ N. F.	37.1 ↓ 36.7	7,800 ↓ 5,000	6+ ↓ 1+	44 ↓ 22	Moderately improved	Unknown	Good	(-)
9	R. N. 60 M 51	Pneumonia	1g × 2 (9) 18g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ N. F.	38.7 ↓ 36.2	11,900 ↓ 6,400	6+ ↓ 2+	101 ↓ 69	Moderately improved	Eradicated	Excellent	GOT ↑ 20→30→34 GPT ↑ 22→30→44
10	G. I. 66 F 63.5	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	N. F. ↓ N. F.	36.0 ↓ 36.7	8,000 ↓ 3,300	6+ ↓ -	137 ↓ 7.5	Moderately improved	Unknown	Good	(-)
11	T. M. 61 M 51	Pneumonia	1g × 2 (10) 20g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ N. F.	38.8 ↓ 36.4	12,000 ↓ 6,900	6+ ↓ -	↓ ↓ ↓	Moderately improved	Eradicated	Excellent	(-)
12	M. F. 68 F 49	Pneumonia	1g × 2 (9) 17g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ N. F.	37.1 ↓ 36.0	10,200 ↓ 5,700	6+ ↓ ±	67 ↓ 85	Markedly improved	Eradicated	Excellent	(-)
13	G. N. 61 F 68.5	Pneumonia	1g × 2 (14) 27g	N. F. ↓ N. F.	37.5 ↓ 35.7	7,400 ↓ 5,100	1+ ↓ -	30 ↓ 22	Moderately improved	Unknown	Good	(-)
14	Z. O. 65 M 42	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	N. F. ↓ N. F.	37.3 ↓ 36.6	10,200 ↓ 5,100	6+ ↓ -	82 ↓ 60	Moderately improved	Unknown	Excellent	(-)
15	Y. T. 69 M 42.5	Pneumonia	1g × 2 (14) 28g	<i>H. influenzae</i> (#) <i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ N. F.	36.3 ↓ 36.5	12,500 ↓ 6,900	4+ ↓ -	112 ↓ 55	Moderately improved	Eradicated	Good	BUN ↑ 15→19→22
16	O. H. 82 M	Pneumonia	1g × 2 (15) 28g	N. F. ↓ N. F.	38.2 ↓ 36.1	7,100 ↓ 4,300	6+ ↓ 1+	110 ↓ 58	Slightly improved	Unknown	Good	(-)
17	K. Y. 73 M	Pneumonia	1g × 2 (8) 16g	<i>C. diversus</i> (2 × 10 ⁷) <i>A. putrefaciens</i> (2 × 10 ⁷) <i>E. faecalis</i> (1 × 10 ⁵) <i>S. epidermidis</i> (1 × 10 ⁵)	38.6 ↓ 37.4	4,600 ↓ 6,900	2+ ↓ 1+	20 ↓ 10	Moderately improved	Replaced	Good	GOT ↑ 36→26→77→29 GPT ↑ 37→29→60→33 ALP ↑ 369→329→427→365
18	M. N. 35 M 51	Pneumonia	1g × 2 (15) 28g	<i>H. influenzae</i> ↓ No sputum	37.1 ↓ 36.9	9,800 ↓ 5,800	6+ ↓ -	79 ↓ 8	————	Eradicated	Good	(-)
19	T. T. 23 F 38	Pneumonia	2g × 2 (6) 22g	N. F. ↓ N. F.	38.8 ↓ 38.4	6,900 ↓ 10,400	6+ ↓ 6+	75 ↓ 83	Slightly improved	Unknown	Poor	(-)
20	Y. F. 28 M	Pneumonia	1g × 2 (16) 42g	N. F. ↓ N. F.	38.2 ↓ 37.0	9,700 ↓ 8,200	6+ ↓ ±	68 ↓ 17	Markedly improved	Unknown	Good	(-)
21	H. Y. 44 M 55	Pulmonary abscess	1g × 2 (8) 16g	Negative ↓	35.9 ↓ 36.5	7,000 ↓ 5,000	6+ ↓ -	47 ↓ -	Markedly improved	Unknown	Good	GOT ↑ 15→36→32→27
22	Y. H. 60 M 61	Pulmonary abscess	1g × 2 (23) 46g	<i>S. milleri</i> (#) ↓ No sputum	37.0 ↓ 36.4	16,200 ↓ 5,400	6+ ↓ -	166 ↓ 26	Moderately improved	Eradicated	Excellent	(-)
23	K. K. 79 M 59	Pulmonary abscess	1g × 2 (27) 54g	N. F. ↓ N. F.	37.5 ↓ 36.4	29,000 ↓ 4,300	6+ ↓ ±	63 ↓ 3	Moderately improved	Unknown	Excellent	(-)
24	S. S. 45 M 63	Lung cancer	1g × 2 (4) 8g	N. F. ↓ N. D.	38.5 ↓ 36.3	9,800 ↓ 7,400	3+ ↓ 3+	85 ↓ 83	Not changed	Unknown	Un-evaluable	Drug fever
25	M. M. 58 M 61	Chlamydia pneumonia	1g × 2 (4) 8g	N. D.	38.7 ↓ 39.0	6,300 ↓ 7,400	6+ ↓ 6+	113 ↓ ↓	Aggravated	Un-evaluable	Un-evaluable	RBC ↓ 473→434→385 Hb ↓ 15.0→13.7→11.1 Ht ↓ 46.2→41.9→34.7 Neut ↑ 70→67→79

Table 2.2. Clinical and bacteriological effect of cefclidin

No.	Name Age Sex B W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B T.	WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side effect Remarks
									Bact.	Clinical	
26	O. Y. 54 F 35	Chronic bronchitis	1g x 2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ N. F.	37.2 ↓ 36.8	20,600 ↓ 14,800	6+ ↓ 6+	133 ↓ 112	Eradicated	Fair	(-)
27	R. N. 60 M 50	Chronic bronchitis	1g x 2 (13) 24g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	36.9 ↓ 36.3	16,100 ↓ 6,800	6+ ↓ 2+	108 ↓ 48	Eradicated	Excellent	Eosino. * 322 → 668 → 408 GOT * 32 → 44 → 66 GPT * 68 → 47 → 85
28	K. M. 64 F 43	Chronic bronchitis	1g x 2 (15) 29g	N. F. ↓ <i>H. influenzae</i>	39.3 ↓ 38.6	14,000 ↓ 6,000	6+ ↓ 5+	105 ↓ 157	Unknown	Fair	Hb ↓ 11.1 → 9.0 → 8.5 RBC ↓ 360 → 301 → 285
29	M. S. 65 F 37	Chronic bronchitis	2g x 2 (14) 56g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	36.9 ↓ 36.5	5,300 ↓ 4,400	1+ ↓ -	140 ↓ 36	Eradicated	Good	(-)
30	T. Y. 62 F 37	Chronic bronchitis	2g x 2 (13) 50g	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ N. F.	36.9 ↓ 36.5	9,400 ↓ 4,300	2+ ↓ -	97 ↓ 45	Eradicated	Good	GOT * 33 → 38 → 128 → 58 GPT * 19 → 20 → 75 → 45
31	S. I. 68 M 53	Chronic bronchitis	2g x 2 (12) 46g	<i>H. influenzae</i> ↓ N. F.	36.1 ↓ 36.2	9,400 ↓ 8,900	6+ ↓ -	95 ↓ 45	Eradicated	Good	(-)
32	H. H. 49 M 46	Chronic bronchitis	2g x 2 (12) 47g	<i>P. aeruginosa</i> (2 × 10 ¹¹) ↓ N. F.	38.9 ↓ 36.0	4,100 ↓ 4,100	1+ ↓ -	22 ↓ 16	Eradicated	Good	Eruption
33	M. S. 30 M 59.5	DPB	1g x 2 (8) 12g	<i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 ⁸) ↓ N. D.	36.5 ↓ 36.4	10,600 ↓ 7,800	3+ ↓ -	18 ↓ 13	Unknown	Good	Eosino. * 202 → 370 → 546
34	I. M. .6 F 42.5	DPB	1g x 2 (4) 7g	<i>H. influenzae</i> (*) ↓ N. F.	37.5 ↓ 37.2	17,800 ↓ 8,500	- ↓ 2+	103 ↓ 93	Eradicated	Fair	Squeeze symptom
35	Y. M. 71 M 44	DPB	1g x 2 (11) 21g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ N. F.	37.3 ↓ 36.4	8,000 ↓ 6,100	4+ ↓ ±	69 ↓ 30	Eradicated	Good	GOT * 27 → 113 → 189 GPT * 19 → 146 → 284 ALP * 304 → 301 → 357
36	K. N. 69 M 43	DPB	1g x 2 (12) 23g	N. D. ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.8 ↓ 37.0	7,000 ↓ 7,500	4+ ↓ -	56 ↓ 18	Unknown	Good	Eruption
37	N. N. 70 F	DPB	1g x 2 (33) 66g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.8 ↓ 37.4	15,900 ↓ 10,800	5+ ↓ 3+	150 ↓ 116	Persisted	Fair	(-)
38	K. Y. 77 F 42	DPB	2g x 2 (15) 56g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. cepacia</i>	37.0 ↓ 36.4	7,700 ↓ 3,800	3+ ↓ 2+	97 ↓ 78	Replaced	Good	Eosino. * 0 → 513 → 380 LAP * 98 → 87 → 143 → 118
39	G. T. 19 M 61.2	DPB	2g x 2 (14) 56g	<i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 ⁷) ↓ <i>A. denitrificans</i> (8 × 10 ⁷)	36.7 ↓ 36.7	9,600 ↓ 6,300	+ ↓ -	32 ↓ 23	Replaced	Good	Coombs (direct) - ± ± ± ± ±
40	S. T. 70 M 42	Bronchiectasis	1g x 2 (14) 28g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ N. F.	37.8 ↓ 36.6	17,600 ↓ 4,300	4+ ↓ ±	62 ↓ 75	Eradicated	Good	GOT * 33 → 52 → 145 → 24 GPT * 34 → 26 → 80 → 17 LAP * 115 → 218 → 264
41	T. S. 62 F 35	Bronchiectasis	2g x 2 (15) 66g	N. F. ↓ N. F.	37.0 ↓ 36.6	8,400 ↓ 3,800	+ ↓ ±	53 ↓ 47	Unknown	Good	(-)
42	K. S. 58 F 59	Bronchiectasis	2g x 2 (15) 56g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.4 ↓ 36.2	9,900 ↓ 4,800	3+ ↓ 1+	31 ↓ 30	Persisted	Good	Hb ↓ 12.1 → 11.2 → 9.4
43	Y. A. 78 M 49	Cystic bronchiectasis	1g x 2 (11) 22g	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ N. F.	37.9 ↓ 36.6	10,000 ↓ 4,800	6+ ↓ 2+	143 ↓ 142	Eradicated	Excellent	(-)
44	K. S. 67 F 53	Chronic bronchitis	2g x 2 (15) 56g	N. F. ↓ N. F.	37.5 ↓ 37.1	6,000 ↓ 5,900	4+ ↓ 3+	140 ↓ 140	Unknown	Un-evaluable	(-)

* : dose finding study DPB : diffuse panbronchiolitis N. F. : normal flora N. D. : not done N. T. : not tested

Table 3. Clinical effect of cefclidin

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	6	12		2
Lung abscess	2	1		
Chronic bronchitis	1	4	2	
DPB		5	2	
Bronchiectasis	1	3		
Total	10	25	4	2

DPB : diffuse panbronchiolitis

Table 4. Bacteriological effect of cefclidin

Organism	Eradicated
	Isolated
<i>H. influenzae</i>	9/9
<i>S. aureus</i>	1/1
<i>S. pneumoniae</i>	6/6
<i>S. milleri</i>	1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1
<i>C. diversus</i>	1/1
<i>A. putrefaciens</i>	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	6/8
Total	26/28

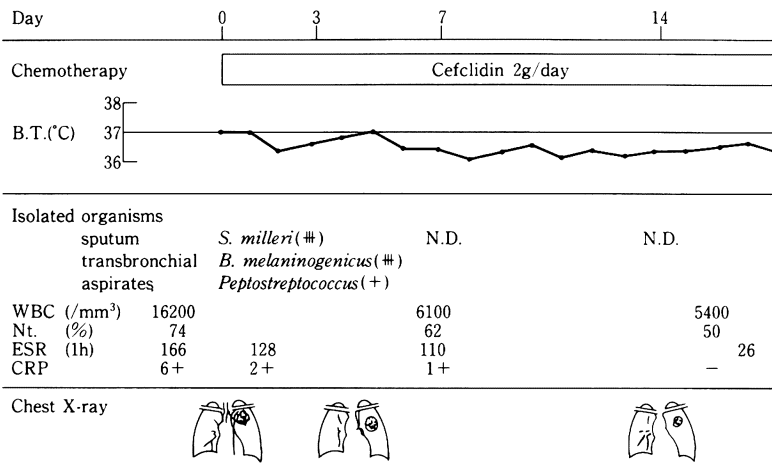


Fig. 2. Case No.22, 60 y.o., Male, Pulmonary abscess

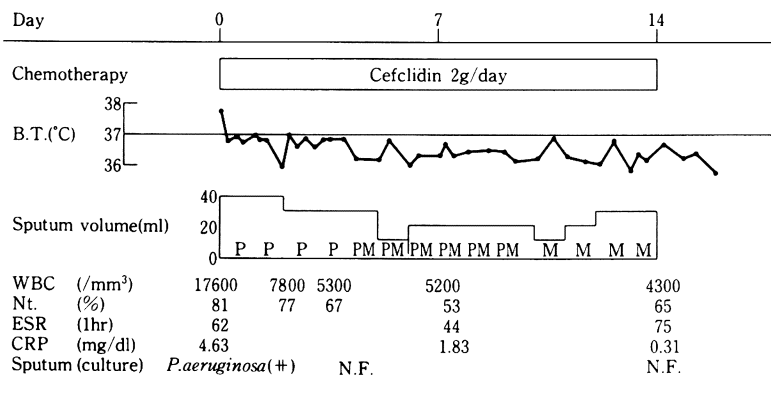


Fig. 3. Case No.40, 70 y.o., Male, Bronchiectasis

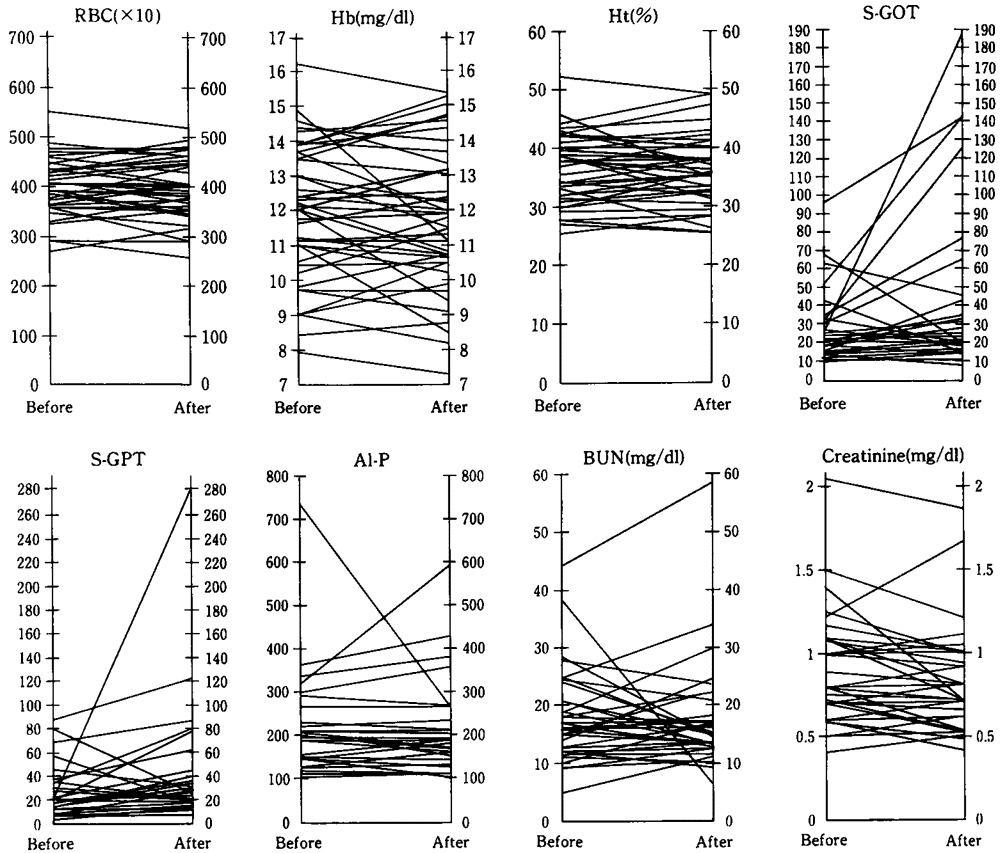


Fig. 4. Changes of laboratory findings before and after administration of cefclidin

III. 考 察

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質FCFLは従来の第三世代セフェム系抗生物質のグラム陰性桿菌に対する抗菌力に加え、比較的弱いとされてきた緑膿菌をはじめとするブドウ糖非醗酵菌や *Citrobacter*, *Enterobacter* などに対しても優れた抗菌力が期待される。本剤の薬理学的特徴として①3位に4-carbamoylquinuclidin基, 7位に5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基を有し, ② β -lactamaseに対して安定で, その結合親和性は極めて低く, ③血清蛋白結合率が極めて低く, 10%以下である, などがあげられている。

本剤の抗菌活性について, 教室保存の呼吸器感染症由来の臨床分離株15菌種450株を対象として, MIC測定を行った。グラム陽性菌の肺炎球菌やA群レンサ球菌に対しては十分な抗菌活性が維持されているが, ブドウ球菌に対しては一般の第三世代セフェム系抗生物質と同様に抗菌力は低く, MSSAやMRSAに対する

MIC₉₀はそれぞれ12.5 μ g/mlと25 μ g/mlであった。次にグラム陰性桿菌に対しては *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.cloacae*, *P.mirabilis*, *S.marcescens* では, 他剤と同等あるいはそれ以上の優れた成績を示し, *H.influenzae* や *P.vulgaris* ではCAZに次いで優れた抗菌力を示した。特徴的な抗菌活性はtype I β -lactamaseを構成的に産生する *C.freundii* や *E.cloacae* に極めて強く, MIC₉₀はそれぞれ0.78 μ g/mlと0.39 μ g/mlであった。また, ブドウ糖非醗酵菌では, *P.aeruginosa* に対してはCAZやGMより優れた抗菌力を示し, MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.78, 6.25 μ g/mlであった。 *A.calcoaceticus* ではGMと同様でMIC₉₀は1.56 μ g/mlと優れた抗菌力を示した。

以上の成績より, グラム陰性桿菌の中の腸内細菌属に対しては従来の第三世代セフェム系抗生物質と同等の抗菌力を示すが, 課題とされてきた緑膿菌や *Citrobacter*, *Enterobacter* に対しても強い抗菌活性を有することが確認された。

慢性気道感染症2例に本剤1gを点滴静注した場合の血中濃度及び喀痰内濃度の検討では、最高血中濃度は点滴終了時にあり、 $58\mu\text{g/ml}$ 、 $45\mu\text{g/ml}$ と十分高い値が得られた。一方、最高喀痰内濃度については $2\mu\text{g/ml}$ 、 $2.8\mu\text{g/ml}$ と他のセフェム系抗生物質とほぼ同等の喀痰内移行を示した。2gの点滴静注では最高血中濃度は、 $137\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰内濃度は $7.88\mu\text{g/ml}$ であり、半減期は約2時間弱であったが²⁾、腎不全では当然のことながらその延長が見られた。

臨床的に、44例を対象として本剤の治療効果につき検討を行った。全体では効果判定を除外した3例を除く41例中35例が有効以上で、有効率は85.4%であった。疾患別にみると、急性肺炎実質感染症の肺炎および肺化膿症では23例中21例、91.3%の有効率、気管支拡張症やび慢性汎細気管支炎などの慢性気道感染症では18例中14例、77.8%の有効率であり、抗菌力を反映して肺炎および慢性気道感染症ともに良好な成績が得られた。なお、慢性気道感染症で肺炎に比べやや有効率が低い背景には、緑膿菌感染症が多く含まれたため、これを考慮すれば緑膿菌の除菌率が75%であることと考慮併せて、むしろ良好な結果が得られたと思われた。

副作用では自覚症状として、皮疹2例や発熱、全

身しめつけ感を各1例ずつ(9.1%)に認めたが、投与終了あるいは中止により消失した。臨床検査値異常は、44例中15例(34.1%)に出現し、肝機能異常が8例、好酸球増多が4例(うち2例は両者を合併)などであった。肝機能異常は1例を除いてトランスアミナーゼ100 IU/ml以下の軽度上昇であり、好酸球増多も軽度であった。

以上の成績より、本剤の臨床的及び細菌学的効果は優れたものであり、呼吸器感染症に対して有効かつ安全な薬剤と考えられた。

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) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Shigeru Kohno, Masanori Iwamoto, Kenichi Tanaka, Shigefumi Maesaki, Akira Yasuoka,
Kazunori Shimokuchi, Hironobu Koga, Kohei Hara
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-machi Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara, Mitsuo Kaku
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

Toshiyuki Oe, Hideo Mashimoto, Naofumi Suyama, Sadahiro Asai, Koichi Watanabe,
Tsuneo Tsutsumi

Related Hospitals of Nagasaki University

Cefclidin (CFCL), a new cephem antibiotic, was basically and clinically evaluated to provide the following results :

1) Antimicrobial activity : CFCL exhibited excellent activity against not only the gram-positive cocci but the gram-negative rods, especially against *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii*. The activities of CFCL against *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were equal or superior to those of ceftazidime (CAZ) and the other reference drugs, however the activities against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were slightly inferior to those of other reference drugs.

2) CFCL concentrations in serum and sputum : 1 or 2 grams of CFCL was drip infused for 1 hour to two or one patients with chronic respiratory tract infection to measure its serum and sputum levels by bioassay, respectively. Peak serum levels were 58 and 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 1 gram group and 137 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 2 gram patient at the end of drip infusion. Peak sputum levels were 2.0 and 2.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 1 gram group and 7.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the 2 gram patient.

3) Clinical evaluation and adverse reactions : 44 patients (20 pneumonia, 1 chlamydia pneumonia, 3 pulmonary abscess, 1 lung cancer, 8 chronic bronchitis, 4 bronchiectasis, 7 diffuse panbronchiolitis) were treated with 2 grams daily of CFCL for 4-33 days. The clinical efficacy rate was 85.4 % (pneumonia and pulmonary abscess 91.3%, chronic respiratory infection 77.8%). The bacteriological efficacy rate was 92.9%.

Skin eruption in 2 patients, fever in 1, and squeeze feeling in 1 were observed. Mild aggravation in the liver function test was observed in 8 patients, eosinophilia in 4 (both in 2 patients), elevation of BUN in 1, and anemia in 3 patients. Most of these abnormalities disappeared after cessation of the treatment. We therefore conclude that CFCL is a useful antibiotic agent against bacterial respiratory infections.