

呼吸器感染症における cefclidin の基礎的・臨床的研究

高橋 淳, 吉田俊昭, 力富直人, 隆杉正和, 宇都宮嘉明,
田尾 操, 大森明美, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所 内科*

田中宏史
壱岐公立病院 内科

田口幹雄, 広瀬英彦
国立療養所川棚病院 内科

新セフェム系注射用抗生剤 cefclidin の呼吸器感染症における基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。呼吸器病原性明確な菌株に対する抗菌力を MIC₅₀, MIC₉₀ で示すと *Haemophilus influenzae* 43 株に対しては 0.2, 0.39 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 50 株では 0.2, 1.56 μg/ml, *Branhamella catarrhalis* 49 株では 1.56, 1.56 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 23 株では 0.1, 0.2 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 42 株に対しても 1.56 μg/ml, 6.25 μg/ml と優れた抗菌力を示した。しかし *Staphylococcus aureus* 47 株に対しては 25, >100 μg/ml であった。

3 人の患者における喀痰中濃度を測定した。本剤 1 回 1g 1 日 2 回の点滴静注における喀痰中濃度(喀痰中濃度/血中濃度比)は, それぞれ 0.57 μg/ml (0.88%), 0.64 μg/ml (1.1%), 2.9 μg/ml (4.3%) であった。病巣局所気管支分泌物濃度は 3.12 μg/ml, 4.57 μg/ml であり, 局所気管支分泌物移行率は 4.2% であった。

本剤を 33 例の呼吸器感染症に投与し細菌学的・臨床的效果を検討した。臨床効果は著効 6 例, 有効 24 例, やや有効 3 例, 無効なしと有効率は 90.9% と優れた臨床効果を示した。33 症例中 30 症例で起炎菌が判明し, 36 株に対する細菌学的効果は *H. influenzae* 7 株, *S. pneumoniae* 8 株, *B. catarrhalis* 6 株, *K. pneumoniae* 2 株, *S. aureus* 1 株, *Pseudomonas fluorescens* 1 株 全て消失した。また *P. aeruginosa* 11 株も 7 株が消失と優れた細菌学的効果を示した。副作用は 1 例に皮疹が, 1 例に薬剤性発熱が認められたのみであった。以上より本剤は呼吸器感染症に優れた効果を期待し得る薬剤と結論される。

Key words : Cefclidin, New Cephem, *P. aeruginosa*, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

最近の抗菌剤の進歩は著しく次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発されている。その中でも注射用第 3 世代セフェム剤は呼吸器感染症に対する臨床的適応が固まりつつあり, 特に慢性気道感染症で評価が高い。この高い評価は本系統薬剤が極めて優れた抗菌力を有し, かつ呼吸器感染症の代表的起炎菌に対してはほぼ確実な臨床効果が得られることに裏付けされている。それはとりもなおさず呼吸器感染症の起炎菌¹⁾の第 1 位を占めて久しい *Haemophilus influenzae* や *Streptococcus pneumoniae*, また主要な起炎菌として定着した *Branhamella catarrhalis*²⁾ に確実な効果が期待できる

点にある。

一方, 難治性慢性気道感染症の代表的起炎菌である *Pseudomonas aeruginosa* 対策は未だ十分とは言い難いのが現状である。Cefclidin (CFCL) は本菌に対して優れた抗菌力³⁾を有しており, 臨床的有用性が期待されている。

今回私共は, 当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して, *in vitro* 抗菌力を検討し, また実際に慢性気道感染症患者に投与し, 血中, 喀痰中濃度の測定を行い, 呼吸器感染症における本剤の有用性を検討するとともに, 本剤の *P. aeruginosa* 感染症における評価

*〒852 長崎市坂本 1 丁目 12-4

に考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より 10^7 /ml⁴⁾以上に分離された呼吸器病原性明確な菌株を用いてCFCLの *in vitro* 抗菌力を検討した。

H.influenzae 43株, *S.pneumoniae* 50株, *B.catarrhalis* 49株, *Staphylococcus aureus* 47株は1987年1月~1988年8月に分離された菌株を用い, *Klebsiella pneumoniae* 23株は1988年~1989年分離株を用いた。なお *P.aeruginosa* に関しては1987年分離株42株, 1989年分離株48株, 1990年分離株50株を用いて年次の推移を検討した。薬剤感受性の判定方法は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。被検菌液は, *H.influenzae* では, 5%馬消化血液加Mueller-Hinton broth(BBL), *S.pneumoniae* と *B.catarrhalis* では, 5%馬脱線維血液加Mueller-Hinton broth(BBL)を使用し, その他の菌種ではMueller-Hinton broth(BBL)を用いて37°C, 18時間培養にて菌液を調製した。接種菌液の菌量は, 各々, 同一のbrothにて希釈し, 10^6 cfu/mlとした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツD型を用い, MIC測定用薬剤含有寒天培地は, *H.influenzae* には, 5%馬消化血液加Mueller-Hinton agar(BBL), *S.pneumoniae* と *B.catarrhalis* には, 5%馬脱線維血液加Mueller-Hinton agar(BBL), その他の菌種ではMueller-Hinton agar(BBL)を使用した。

2. CFCLの体液内濃度測定法

CFCLの濃度測定は, *Escherichia coli* E01174株を検定菌とするcup法を用いて測定した。検定培地はBrain Heart infusion agar(BBL)を用いた。標準希釈系列の作製には, Moni-trol 1(DADE)を用い, 血中濃度と喀痰中濃度の測定に用いた。なお, 喀痰は喀痰量を測定し homogenizeした後に検体として使用した。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

CFCL投与の対象とした症例は33例の呼吸器感染症で, 肺炎8例, 慢性気管支炎12例, 気管支拡張症7例, びまん性汎細気管支炎(DPB)5例, 慢性肺気腫1例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対するCFCLの投与は, 本剤の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回1g, 1日2回投与または1回2g, 1日2回投与による臨床的検討も行った。

3) 効果判定基準

既報⁵⁾に基づき, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行なうとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を実施し, 副作用・臨床検査値異常の検討を行なった。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対するCFCLおよび他の抗菌剤のMIC成績

CFCLと呼吸器感染症に使用される既存の代表的抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を比較検討した。本剤の *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *B.catarrhalis*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* に対する抗菌力をTable 1に, *P.aeruginosa* に対する年次の抗菌力をTable 2にそれぞれMIC₅₀, MIC₉₀で示す。

1) *H.influenzae*

CFCLの本菌43株に対する抗菌力は0.1~1.56μg/mlに分布しMIC₅₀, MIC₉₀は0.2, 0.39μg/mlであった。これは cefmenoxime(CMX)に約4管劣るものの ampicillin(ABPC)の感受性側とほぼ同等であった。この43株の中にはABPCにMIC 3.13~25μg/mlを示したβ-lactamase産生ABPC耐性株が4株存在したが本剤はβ-lactamaseに全く影響されない抗菌力を示した。

2) *S.pneumoniae*

CFCLの *S.pneumoniae* 50株に対するMIC₅₀, MIC₉₀は0.2, 1.56μg/mlでピークを0.2μg/mlに有し cefotiam(CTM)には約1管劣るものの ceftazidime(CAZ)とほぼ同等であった。50株の中にはABPC 6.25, imipenem/cilastatin(IPM/CS) 1.56, cefixime(CFIX) 100, cefaclor(CCL) >100, CTM 12.5μg/mlを示す耐性株が1菌株含まれていた。この株の本剤に対する感受性は12.5μg/mlとやはり耐性を示した。さらに erythromycin(EM)に100または>100μg/mlを示す株が3株存在したが, これらの株に対する本剤の抗菌力はそれぞれ0.39, 0.78, 3.13μg/mlと感受性の良くない方に属していた。

3) *B.catarrhalis*

CFCLの49株に対する抗菌力は0.39~6.25μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀とも1.56μg/mlであり, IPM/CSに約3管, CAZに約4管劣り, CTMとほぼ同等の抗菌力を示した。

4) *S.aureus*

CFCLの *S.aureus* 47株に対するMICは6.25~>100μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は25, >100μg/mlであり, 全体の95.8%はMIC 12.5μg/ml以上であった。

5) *K.pneumoniae*

供試菌株23株はABPCに対してすべて25 μ g/ml以上のMIC値を示し、うち19株は100または100 μ g/ml以上の高度耐性菌であった。CFCLのこれらの菌株に対する抗菌力は0.1~0.39 μ g/mlに分布し、耐性菌はなくMIC₅₀、MIC₉₀でもそれぞれ0.1、0.2 μ g/mlとCTM、CAZ、ofloxacin(OFLX)より約1管すぐれていた。

6) *P.aeruginosa*

1987年分離の42株での本剤の抗菌力は0.2~12.5 μ g/mlに分布し、全体としてciprofloxacin(CPFX)とほぼ同等でOFLXより約2管、CAZ、IPM/CS[®]より約3管優れた抗菌力を示した。しかし1989年分離48株、1990年分離50株を用いて年次の推移を検討するとMIC₅₀値では1.56、1.56、3.13 μ g/mlとあまり変化がないがMIC₉₀値では6.25、25、>100 μ g/mlと次第に耐性化傾向が認められた。しかし他剤との比較において本剤の抗菌力の優位性は不変であった。

2. 呼吸器感染症患者における血中濃度、喀痰中濃度の測定成績

本剤にて治療を行った3人の患者における喀痰中濃度、並びに1人で病巣局所気管支分泌物濃度を測定した。濃度測定限界は0.1 μ g/mlであった。

1) 血中濃度

本剤点滴静注後の血中濃度をTable 3に示す。本剤1g点滴静注では終了時に最高値68 μ g/ml(Case No.11)を示し、6時間後でも6.8 μ g/mlの血中濃度を有していた。本剤2g点滴静注では最高値108 μ g/ml(Case No.33)を示した。

2) 喀痰中濃度

3人の患者における喀痰中濃度を測定した。本剤1回1g 1日2回の点滴静注時の喀痰中濃度を慢性気道感染症の3症例(Case No.1,6,11)で検討した。これらの喀痰中濃度測定成績をFig.1,2に示す。1回1g投与時の最高喀痰中濃度はそれぞれ0.52 μ g/ml(Case No.1)、0.64 μ g/ml(Case No.6)、2.9 μ g/ml(Case No.11)であった。

喀痰中移行率を血中濃度から算出すると(最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比)は、0.88%(Case No.1)、1.1%(Case No.6)、4.3%(Case No.11)であった。この喀痰中移行率は今回の症例が何れも薬物移行の悪いDPB症例であったことを加味すれば、既存の β -ラクタム剤とほぼ同等⁷⁾であった。

3) 病巣局所気管支分泌物濃度

1症例(Case No.33)で病巣局所気管支分泌物濃度を2ヵ所で測定した。その結果をFig.3に示す。本剤2g点滴静注時における病巣局所気管支分泌物濃度はそれぞれ

3.12 μ g/ml、4.57 μ g/mlであり、局所気管支分泌物移行率は4.2%であった。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

CFCLにて治療を行った33症例の呼吸器感染症の概要をTable 4に示す。

症例の内訳は肺炎8例、慢性気道感染症25例(慢性気管支炎12例、気管支拡張症7例、びまん性汎細気管支炎5例、慢性肺気腫1例)である。

投与法は1例の1日1回点滴静注を除き、全て1日2回の点滴静注で、本剤1回1g投与が21症例、1回2g投与が11症例、経過中に1回1gから2gに増量した症例が1症例である。投与日数は、約半数の症例が7~8日で残りの症例は14日前後であった。14日を越えて投与した症例は肺炎の1例(Case No.4)、陈旧性肺結核を基礎に持つ慢性気管支炎の1例(Case No.27)を除けば、いずれも起炎菌が*P.aeruginosa*の症例である。

1) 臨床効果の検討

①起炎菌並びに細菌学的効果

起炎菌が不明であった3症例を除き、喀痰定量培養法により起炎菌が推定された30症例36株の菌種別細菌学的効果をTable 5に示す。起炎菌としては、*H.influenzae* 7株、*S.pneumoniae* 8株、*B.catarrhalis* 6株、*P.aeruginosa* 11株、*K.pneumoniae* 2株、*S.aureus*、*Pseudomonas fluorescens*各1株ずつであった。起炎菌36株のうち*H.influenzae*、*S.pneumoniae*、*B.catarrhalis*、*K.pneumoniae*、*S.aureus*、*P.fluorescens*は全株が消失したが、*P.aeruginosa*は11株のうち4株が残存(菌消失率63.6%)した。しかし全体では88.9%(32/36)の優れた菌消失率であった。また本剤使用中に菌交代が3例(Case No.2,6,31)認められ、交代菌はそれぞれ*P.aeruginosa*(Case No.2,6)、*Xanthomonas maltophilia*(Case No.31)であった。しかし菌交代に伴う症状はなく、菌交代現象と判定した。その後3菌とも無治療にて消失した。

②起炎菌に対する本剤の抗菌力

本試験中に得られた36株の起炎菌のうちMICを測定し得た29株に対する本剤の抗菌力を検討した。結果をTable 4に示す。*H.influenzae* 7株に対する抗菌力MIC(μ g/ml)は0.2 4株、0.39 3株であり、*S.pneumoniae* 7株に対しては、0.1 1株、0.2 5株、0.39 1株、*B.catarrhalis* 4株に対しては0.78 2株、1.56、3.13 各1株、*K.pneumoniae* 2株に対しては0.1、0.2に各1株、*P.fluorescens* 1株に対しては0.78、*P.aeruginosa* 8株に対しては0.39 2株、1.56 3株、3.13 1株、6.25 2株であった。上記の本剤を使用した菌株に対する抗菌力は当教室保存菌株における基礎的検討と同様の値で

あった。

③臨床効果

CFCLにて治療を行った33症例に対する臨床効果をTable 6に示す。著効6例、有効24例、やや有効3例、無効なしで有効率90.9%の優れた臨床効果であった。疾患別臨床効果においても、DPB症例を除き確実に臨床効果を得た。臨床的にやや有効の3症例はすべて慢性気道感染症であった。起炎菌は*H.influenzae*が急性増悪の起炎菌であった1症例、*P.aeruginosa*が起炎菌であった2症例である。

1回投与量別の臨床効果をTable 7に示す。1回投与量1gの症例は21症例で、臨床効果は著効4例、有効16例、やや有効1例と有効率は95.2%(20/21)であった。一方、1回投与量2gで治療した症例は経過中効果不十分のために1回投与量1gから2gに変更した1例(Case No. 13)を含む12症例では著効2例、有効8例、やや有効2例で有効率は83.3%(10/12)であった。

本研究において1回2gを投与したのは、用量設定試験を除けばすべて起炎菌が*P.aeruginosa*であった症例のみである。

2) 副作用の検討

本剤投与による副作用と投与前後による臨床検査値の変動をTable 8に示した。本剤投与により2症例で本剤に起因すると考えられる副作用を認めた。1例は薬剤性発熱であり、1例は発疹であった。症例12で本剤使用4日目に38℃以上の発熱が出現した。慢性肺気腫の*S.pneumoniae*急性増悪は本剤投与により軽快傾向を認めていたので6日目に本剤を中止したところ発熱は消失したために薬剤性発熱と判定した。症例16では本剤投与9日目に発疹が出現した。本剤起因性の発疹と考え、本剤を中止したところ3日後には消失した。2症例とも副作用は軽微であった。

本剤投与によると考えられる臨床検査値異常を4症例(Case No.7, 15, 16, 22)で認めた。症例7ではGOT, GPTの上昇を、症例15ではGPTの上昇を、症例16では好酸球比率の上昇を、症例22ではBUN, creatinineの上昇を一過性に認めたがいずれも本剤中止後、経過観察で前値に復した。

3) 代表的症例の検討

①*H.influenzae*感染症 (Fig.4)

症例 2 DPB

昭和56年頃より、通年性の咳嗽、膿性痰を認める患者で昭和62年2月より*P.aeruginosa*感染症となっていた。昭和62年9月25日より発熱の出現、咳嗽・膿性痰の悪化を認めたために本剤1回1g、1日2回の点滴静注療法を開始した。本剤投与後、起炎菌である*H.influenzae*

は速やかに消失し、臨床症状の改善、炎症反応の改善を認め有効と判定した。なお本剤投与終了時に*P.aeruginosa*への菌交代を認めたが症状、炎症反応の悪化を伴っておらず菌交代現象と判断した。本患者における薬剤の最高喀痰中濃度は0.64μg/mlと本剤の起炎菌*H.influenzae*に対する抗菌力0.39μg/mlを凌駕していた。交代菌である*P.aeruginosa*に対する本剤の抗菌力は3.13μg/mlであった。

②*P.aeruginosa*感染症 (Fig.5)

症例 11 DPB

16才頃より咳嗽・喀痰が出現している患者である。昭和63年2月20日頃より咳嗽・膿性痰の悪化を認め、喀痰より*P.aeruginosa*が分離されたために本剤1回1g、1日2回の点滴静注療法にて治療を開始した。本剤投与開始後3日目には起炎菌である*P.aeruginosa*は消失し、それに伴って咳嗽・喀痰量・喀痰膿性度の改善を認め有効と判定した。本薬剤の*P.aeruginosa*に対する抗菌力は3.13μg/ml、本患者における薬剤の最高喀痰中濃度は2.90μg/mlであった。病巣局所においては気管支分泌物濃度がMICを凌駕した症例と考えられた。

③*H.influenzae* + *S.pneumoniae* + *B.catarrhalis*の複数菌感染症

症例30 Chronic bronchitis (Fig.6)

慢性気管支炎患者の急性増悪に対し、本剤1回1g、1日2回の点滴静注にて治療を開始した。本剤投与後翌日には起炎菌である*H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *B.catarrhalis*は全て消失、3日目には解熱し、臨床症状の改善、白血球数も20100→4900, CRP5+→1+と改善したため著効と判定した。本剤の起炎菌に対する抗菌力は*H.influenzae* 0.39, *S.pneumoniae* 0.2, *B.catarrhalis* 1.56μg/mlであった。

4) *P.aeruginosa*症例の検討

本剤は*P.aeruginosa*に対して優れた抗菌力を有する薬剤であり本菌が起炎菌となった11症例、本菌が交代菌となった2症例に検討を加えた。薬剤の1回投与量は1gが7症例、2gが5症例、1g→2gに増量した症例が1症例である。疾患背景はびまん性汎細気管支炎が5例、気管支拡張症が4例、慢性気管支炎1例、肺炎3例である。

①菌消失例

細菌学的に消失を見た症例は7症例で、びまん性汎細気管支炎が1例、気管支拡張症が3例、慢性気管支炎1例、肺炎2例である。薬剤の1回投与量は1gが4症例、2gが3症例である。菌消失を認めた株に対する本剤の抗菌力は5株で測定可能であったが、MICはそれぞれ0.39 2株(Case No.10, 23), 1.56 2株(Case No. 15, 21), 3.13μg/ml 1株(Case No.11)であった。

②菌不変・減少または交代菌例

一方、細菌学的に消失を見なかった症例は4症例でびまん性汎細気管支炎が2例、気管支拡張症、肺炎が各1例である。これらの菌株のうちMICを検討しえた3株に対する本剤の抗菌力は1.56 1株 (Case No.33), 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 2株 (Case No.1,13) であった。また本剤投与終了時に一過性に交代菌として出現した2株 (Case No. 2,6) の本剤に対する感受性は3.13, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。またこの群での1回投与量は1gが3症例, 1g→2gに増量した症例が1症例, 2gが2症例であった。

上記症例のうち症例1,2,11,33については喀痰中濃度も測定しており, Fig.1~3に示した通りである。なお症例33 (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) は本剤投与終了時に *P.aeruginosa* が $10^3/\text{ml}$ 残存していたため細菌学的効果は“減少”としたが, その後無治療にて消失しており“消失”と考えても良い症例と思われる。

全体の *P.aeruginosa* に対する臨床効果は11例中9例で有効であり81.8%の優れた有効率を得た。

III. 考 察

CFCLは第3世代セフェム剤の構造を有する広域新注射用cephem剤であり, 特に *P.aeruginosa* に対する抗菌力が優れている。近年優れた抗菌力を有する抗菌剤が次々と開発され, 臨床の場で使用可能となった。現在の呼吸器感染症の代表的起炎菌は *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *B.catarrhalis*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* で

あることは既に周知の事実である。特に前3者が重要な起炎菌¹⁾であるが, 最近になり抗菌力が飛躍的に改善された第3世代セフェム剤類似の構造を有する経口セフェム剤^{8),9)}が臨床応用可能となり外来での呼吸器感染症の治療で評価が高まっている。一方, 中等症以上の呼吸器感染症や慢性呼吸器感染症の患者では注射剤の適応となるが, この時に重要な起炎菌として *P.aeruginosa* がある。

本研究ではCFCLが代表的起炎菌による呼吸器感染症に対していかなる効果を発揮するか, さらに難治である *P.aeruginosa* 感染症に対してどの様な効果を有するのかまた, その際に本剤の1回量を如何に設定するかを検討することになった。

抗菌力から見れば, 本剤の特徴は *P.aeruginosa* に対して極めて優れた抗菌力を持つことである。これは他剤と比較した基礎的検討でも明らかであった。一方, 主要起炎菌である *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *B.catarrhalis* に対しては, 本剤は抗菌力という点に限れば既存の第3世代のセフェム剤はもちろん経口剤でも^{8),9)}既に到達しているレベルであり, 特に優れた抗菌力を持つわけではない。しかしながら, 実際の症例では *H.influenzae* は7株, *S.pneumoniae* 8株, *B.catarrhalis* 6株全てが消失しており, 臨床的效果も1例を除き全例有効であった。症例には肺炎, 慢性呼吸器感染症両者が含まれており, 疾患背景に左右されない臨床効

Table 1. MICs of cefclidin against respiratory pathogenic bacteria

| Bacteria | No. of strains | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) | Range ($\mu\text{g/ml}$) |
|-----------------------|----------------|---|---|-------------------------------|
| <i>H. influenzae</i> | 43 | 0.2 | 0.39 | 0.1~1.56 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 50 | 0.2 | 1.56 | 0.05~12.5 |
| <i>B. catarrhalis</i> | 49 | 1.56 | 1.56 | 0.39~6.25 |
| <i>S. aureus</i> | 47 | 25 | >100 | 6.25~>100 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 23 | 0.1 | 0.2 | 0.1~0.39 |

Table 2. MICs of cefclidin against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*

| Year of isolation | No. of strains | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) | Range ($\mu\text{g/ml}$) |
|-------------------|----------------|---|---|-------------------------------|
| 1987 | 42 | 1.56 | 6.25 | 0.2~12.5 |
| 1989 | 48 | 1.56 | 25 | 0.1~>100 |
| 1990 | 50 | 3.13 | >100 | 3.13~>100 |

Table 3. Serum levels of cefclidin after drip infusion of cefclidin in 2 patients

| Case No. | Dose of cefclidin | Time after drip infusion (hr.) | | | | | |
|----------|-------------------|--------------------------------|-----|----|----|----|-----|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| 11 | 1g | 68 | 41 | 39 | 24 | 11 | 6.8 |
| 33 | 2g | 108 | 78 | 40 | 31 | 14 | |

Table 4. Clinical effect of ceftidion for the treatment of respiratory infection

| No. | Name Age, Sex | Diagnosis Underlying disease | Causative organisms | MIC ($\mu\text{g/ml}$) at 10^6 cfu/ml | Daily dose Duration | Clinical effect | Side effect |
|-----|------------------|---|---|---|------------------------|--|--------------------|
| 1 | S. S. 55, F. | DPB Chr. heart failure | <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> | 1×10^7 1×10^7 | 6.25 | $1\text{g} \times 2$ 19 days | Fair (-) |
| 2 | T. T. 62, F. | DPB | <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> | 1×10^8 2×10^8 | 0.39 3.13 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 3 | Y. B. 32, F. | Pneumonia | <i>B. catarrhalis</i> (-) | 1×10^7 | | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Excellent (-) |
| 4 | M. O. | Pneumonia | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (-) | 5×10^7 5×10^8 | 0.2 0.2 | $1\text{g} \times 2$ 15 days | Good (-) |
| 5 | M. D. 53, M. | Chronic bronchitis Old pul. tuberculosis | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> (-) | 2×10^8 1×10^8 | | $1\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 6 | T. T. 62, F. | DPB | <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> | 2×10^8 1×10^7 | 0.2 12.5 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 7 | T. T. 68, M. | Pneumonia | <i>S. pneumoniae</i> (-) | 7×10^7 | | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 8 | H. G. 67, F. | Chronic bronchitis Pulmonary fibrosis | <i>B. catarrhalis</i> (-) | 3×10^8 | 0.78 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 9 | Y. Y. 64, M. | Chronic bronchitis | <i>B. catarrhalis</i> (-) | 1×10^8 | 3.13 | $1\text{g} \times 1$ 7 days | Good (-) |
| 10 | H. M. 55, F. | Bronchiectasis | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 1×10^7 | 0.39 | $1\text{g} \times 2$ 8 days | Excellent (-) |
| 11 | N. B. 26, F. | DPB | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 2×10^8 | 3.13 | $1\text{g} \times 2$ 13 days | Good (-) |
| 12 | K. T. 71, M. | CPE | <i>S. pneumoniae</i> (-) | 1×10^8 | 0.39 | $1\text{g} \times 2$ 6 days | Good Drug fever |
| 13 | S. S. 67, F. | DPB Chr. heart failure | <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> | 2×10^8 1×10^7 | 6.25 6.25 | $1\text{g} \times 2$ 2 days $2\text{g} \times 2$ 6 days | Fair (-) |
| 14* | H. T. 26, F. | Bronchiectasis | normal flora normal flora | | | $2\text{g} \times 2$ 9 days | Good (-) |
| 15 | M. K. 55, M. | Pneumonia Chronic bronchitis RA lung | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 1×10^8 | 1.56 | $2\text{g} \times 2$ 17 days | Good (-) |
| 16* | J. I. 79, M. | Chronic bronchitis | <i>H. influenzae</i> (-) | 1×10^8 | 0.2 | $2\text{g} \times 2$ 10 days | Fair Eruption |
| 17* | T. S. 64, F. | Chronic bronchitis | normal flora normal flora | | | $1\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 18 | T. Y. 67, M. | Pneumonia Radiation pneumonitis Lung cancer | <i>P. fluorescens</i> (-) | 2×10^8 | 0.78 | $1\text{g} \times 2$ 8 days | Good (-) |
| 19* | K. S. 71, M. | Chronic bronchitis CPE | <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (-) | 2×10^7 2×10^7 | 0.2 0.2 | $2\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 20* | Y. H. 72, M. | Pneumonia Chronic bronchitis CPE | <i>S. pneumoniae</i> (-) | 7×10^8 | 0.1 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 21* | T. I. 66, M. | Pneumonia Bronchiectasis | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 1×10^7 | 1.56 | $1\text{g} \times 2$ 15 days | Good (-) |
| 22* | K. N. 77, M. | Chronic bronchitis | <i>S. pneumoniae</i> (-) | 5×10^8 | 0.2 | $2\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 23 | T. T. 66, M. | Bronchiectasis Bronchial asthma | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 1×10^8 | 0.39 | $2\text{g} \times 2$ 14 days | Excellent (-) |
| 24 | T. S. 79, F. | Bronchiectasis Diabetes mellitus | <i>B. catarrhalis</i> (-) | 1×10^8 | 0.78 | $1\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 25* | K. Y. 53, F. | Chronic bronchitis Bronchial asthma | <i>B. catarrhalis</i> (-) | 1×10^8 | | $2\text{g} \times 2$ 14 days | Excellent (-) |
| 26 | M. S. 74, F. | Chronic bronchitis Old pul. tuberculosis | <i>K. pneumoniae</i> (-) | 1×10^7 | 0.1 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Excellent (-) |
| 27* | M. S. 74, F. | Chronic bronchitis Old pul. tuberculosis | <i>K. pneumoniae</i> (-) | 1×10^7 | 0.2 | $1\text{g} \times 2$ 15 days | Good (-) |
| 28* | T. N. 76, F. | Bronchiectasis Old pul. tuberculosis | <i>P. aeruginosa</i> (-) | 1×10^7 | | $2\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 29* | K. K. 80, M. | Chronic bronchitis | normal flora normal flora | | | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 30* | I. M. 86, M. | Chronic bronchitis CPE | <i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> (-) | 5×10^7 5×10^7 5×10^7 | 0.2 1.56 0.39 | $1\text{g} \times 2$ 7 days | Excellent (-) |
| 31 | M. M. 76, F. | Bronchiectasis Hydrocephalus | <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i> | 1×10^7 1×10^8 1×10^7 | | $2\text{g} \times 2$ 14 days | Good (-) |
| 32* | K. K. 72, F. | Bronchiectasis Old pul. tuberculosis | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> (-) | 2×10^7 3×10^7 | 0.39 0.2 | $2\text{g} \times 2$ 7 days | Good (-) |
| 33 | K. D. 60, M. | Pneumonia Pulmonary fibrosis | <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> | 5×10^8 1×10^8 | 1.56 | $2\text{g} \times 2$ 9 days | Good (-) |

* : dose finding study DPB : diffuse panbronchiolitis CPE : chronic pulmonary emphysema RA : rheumatoid arthritis

Table 5. Bacteriological effect of cefclidin against causative organisms isolated from 30 patients with respiratory tract infection

| Causative organisms | No. of isolated | Bacteriological effect | | | % of bacteriological effect |
|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|
| | | Eradicated | Decreased | Persisted | |
| <i>H. influenzae</i> | 7 | 7 | | | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8 | 8 | | | |
| <i>B. catarrhalis</i> | 6 | 6 | | | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 2 | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 11 | 7 | 1 | 3 | 63.6% |
| <i>P. fluorescens</i> | 1 | 1 | | | |
| Total | 36 | 32 | 1 | 3 | 88.9% |

Superinfected : *P. aeruginosa* 2 (Case No. 2, 6)
X. maltophilia (Case No. 31)

Table 6. Clinical results of cefclidin in 33 patients with respiratory infection

| Diagnosis | Clinical evaluation | | | | Total | Clinical efficacy (Excellent and Good) |
|--------------------|---------------------|------|------|------|-------|---|
| | Excellent | Good | Fair | Poor | | |
| Pneumonia | 1 | 7 | | | 8 | 8/8 |
| Chronic bronchitis | 3 | 8 | 1 | | 12 | 11/12 |
| CPE | | 1 | | | 1 | 1/1 |
| Bronchiectasis | 2 | 5 | | | 7 | 7/7 |
| DPB | | 3 | 2 | | 5 | 3/5 |
| Total | 6 | 24 | 3 | | 33 | 30/33 (90.9%) |

CPE : chronic pulmonary emphysema
 DPB : diffuse panbronchiolitis

Table 7. Clinical effect of the treatment with differential dose of cefclidin

| Diagnosis | 1g × 2/day | | 2g × 2/day | |
|--------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
| | No. of cases | No. of satisfactory clinical response | No. of cases | No. of satisfactory clinical response |
| Pneumonia | 6 | 6 | 2 | 2 |
| Chronic bronchitis | 8 | 8 | 4 | 3 |
| CPE | 1 | 1 | | |
| Bronchiectasis | 2 | 2 | 5 | 5 |
| Diffuse panbronchiolitis | 4 | 3 | 1 | 0 |
| Total | 21 | 20 | 12 | 10 |

CPE : chronic pulmonary emphysema

果を得た。

本研究を開始するにあたり、初期の症例には1回1gの投与量を設定し治療を行なった。その結果、3大起炎菌による呼吸器感染症では1回1gの投与量で十分な臨床効果が得られると判断し、以後*P. aeruginosa*感染症、用量設定試験を除き、1回投与量1gで治療を行った。最終的には1回1gで全例有効以上の臨床効果であり、かつ著効4例と極めて優れた臨床効果を示したことから臨床的にはこの量で十分であると結論された。本剤が第3世代セフェムの注射剤であることを考えれば、当

然の結果とも考えられるが、本剤が*P. aeruginosa*以外の感染症にも優れた効果を期待し得る薬剤であることを示すものである。

本剤は慢性気道感染症を含む代表的起炎菌による呼吸器感染症に対しては確実な臨床効果を発揮し得ることが明らかとなった。この際の至適投与量は臨床的検討から1回1gと結論したが、この点を基礎的検討から考察してみる。測定した喀痰中濃度から1回1gで有効性が期待できるのは、MIC値3.13μg/ml以下の感受性を示す起炎菌と考えられ、実際に今回検討した株の

Table 8. Laboratory findings before and after the treatment with ceftidion

| Case No. | Before After | RBC (10 ⁴ /mm ³) | Hgb. (g/dl) | Hct. (%) | WBC (/mm ³) | Eo. (%) | Plate (10 ⁴ /mm ³) | GOT (U) | GPT (U) | Al-P (IU or KA) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) | CRP | ESR (mm/h) |
|----------|-----------------|--|----------------|-------------|----------------------------|------------|--|------------|------------|--------------------|----------------|------------------|---------------|--------------|---------------|------|---------------|
| 1 | Before | 428 | 11.8 | 36.5 | 9700 | 3 | 48.1 | 8 | 7 | 337 | 27 | 0.6 | 137 | 3.8 | 96 | 6+ | 131 |
| | After | 416 | 11.3 | 35.5 | 9500 | 4 | 39.4 | 15 | 9 | 315 | 23 | 0.8 | 138 | 3.6 | 97 | 2+ | 87 |
| 2 | Before | 454 | 12.4 | 39.7 | 7500 | 5 | 26.7 | 18 | 14 | 140 | 15 | 0.7 | 145 | 3.8 | 104 | 2+ | 34 |
| | After | 454 | 12.3 | 39.3 | 6900 | 0 | 25.5 | 19 | 12 | 135 | 18 | 0.7 | 143 | 4.2 | 100 | ± | 38 |
| 3 | Before | 421 | 13.0 | 37.1 | 7400 | 0 | 24.2 | 15 | 6 | 3.5 | 15.7 | 0.8 | 140 | 3.4 | 106 | 2+ | 28 |
| | After | 411 | 12.5 | 37.1 | 4600 | 4 | 21.2 | 12 | 7 | 2.9 | 18.1 | 0.8 | 137 | 4.0 | 105 | 2+ | 13 |
| 4 | Before | 383 | 11.1 | 37.1 | 6900 | 0 | 10.9 | 52 | 28 | 5.0 | 65.1 | 1.9 | 144 | 3.1 | 102 | 6+ | 90 |
| | After | 322 | 9.4 | 29.2 | 7800 | 3 | 34.4 | 27 | 19 | 6.8 | 17.9 | 1.7 | 143 | 4.8 | 102 | 3+ | 130 |
| 5 | Before | 480 | 14.4 | 45.2 | 7300 | 3 | 29.9 | 9 | 7 | 5.6 | 17.2 | 0.97 | 143 | 4.3 | 98 | 1+ | 12 |
| | After | 466 | 14.0 | 43.9 | 7100 | 0 | 29.1 | 11 | 8 | 5.8 | 17.6 | 0.82 | 140 | 3.8 | 101 | - | 6 |
| 6 | Before | 448 | 13.2 | 41.8 | 11200 | 0 | 27.7 | 19 | 13 | 152 | 15 | 0.7 | 144 | 4.3 | 102 | 3+ | 48 |
| | After | 433 | 12.7 | 40.7 | 7400 | 0 | 31.0 | 18 | 15 | 136 | 20 | 0.9 | 143 | 1.6 | 103 | 1+ | 34 |
| 7 | Before | 477 | 15.8 | 44.3 | 17800 | 0 | 25.5 | 24 | 19 | 10.9 | 19.4 | 1.5 | 141 | 3.7 | 102 | 5+ | 74 |
| | After | 443 | 14.1 | 41.6 | 4700 | 1 | 39.9 | 41 | 40 | 12.1 | 15.7 | 1.1 | 146 | 4.8 | 108 | 1+ | 4 |
| 8 | Before | 380 | 12.2 | 39.4 | 19000 | 0 | 22.0 | 50 | 31 | 6.7 | 13.4 | 1.4 | 139 | 3.8 | 100 | 4+ | 38 |
| | After | 344 | 11.4 | 34.2 | 6700 | 4 | 33.9 | 25 | 28 | 7.9 | 19.1 | 1.1 | 144 | 5.2 | 106 | 2+ | 32 |
| 9 | Before | 456 | 14.6 | 42.3 | 6600 | 10 | 19.1 | 16 | 9 | 228 | 14 | 0.8 | 141 | 4.0 | 100 | 1+ | 33 |
| | After | 429 | 13.2 | 39.3 | 6300 | 9 | 18.4 | 16 | 10 | 196 | 22 | 0.9 | 147 | 5.1 | 109 | - | 34 |
| 10 | Before | 406 | 11.9 | 35.6 | 5500 | 0 | 20.7 | 27 | 10 | 171 | 13 | 0.6 | 138 | 3.5 | 98 | 4+ | 131 |
| | After | 377 | 10.8 | 32.6 | 5100 | 1 | 37.3 | 28 | 19 | 182 | 12 | 0.7 | 145 | 4.7 | 102 | ± | 130 |
| 11 | Before | 377 | 12.6 | 38.0 | 3400 | 7 | 24.9 | 15 | 11 | 110 | 15 | 0.8 | 142 | 4.4 | 106 | - | 33 |
| | After | 377 | 12.6 | 38.0 | 3400 | 7 | 24.9 | 15 | 11 | 151 | 11 | 0.8 | 142 | 5.4 | 104 | - | 37 |
| 12 | Before | 427 | 14.2 | 41.3 | 8000 | 0 | 21.7 | 21 | 13 | 201 | 15 | 0.8 | 144 | 4.0 | 105 | 4+ | 78 |
| | After | 355 | 11.4 | 33.9 | 4500 | 2 | 25.2 | 12 | 7 | 174 | 15 | 0.8 | 142 | 4.0 | 108 | 3+ | 116 |
| 13 | Before | 365 | 10.0 | 31.2 | 7700 | 4 | 44.0 | 13 | 9 | 246 | 45 | 1.5 | 141 | 4.9 | 99 | 3+ | - |
| | After | 398 | 10.8 | 33.7 | 8500 | 0 | 39.6 | 13 | 10 | 248 | 47 | 1.4 | 141 | 4.4 | 98 | 1+ | 86 |
| 14* | Before | 406 | 8.6 | 28.0 | 8300 | 0 | 16.6 | 25 | 24 | 5.2 | 10.5 | 0.9 | 144 | 4.6 | 104 | 2+ | 34 |
| | After | 433 | 9.1 | 30.0 | 3800 | 4 | 16.5 | 27 | 24 | 4.7 | 10.7 | 0.9 | 144 | 4.6 | 104 | - | 15 |
| 15 | Before | 379 | 11.9 | 36.3 | 20700 | 0 | 18.7 | 14 | 28 | 358 | 30 | 1.0 | 145 | 4.4 | 107 | + | - |
| | After | 339 | 11.3 | 33.4 | 9300 | 0 | 26.1 | 11 | 55 | 450 | 23 | 0.8 | 139 | 4.4 | 105 | - | 24 |
| 16* | Before | 405 | 12.6 | 38.3 | 6100 | 9 | 29.2 | 22 | 14 | 284 | 23 | 1.2 | 139 | 4.9 | 102 | ± | 40 |
| | After | 375 | 11.6 | 35.4 | 4200 | 12 | 22.1 | 42 | 30 | 291 | 26 | 1.1 | 139 | 4.4 | 104 | ± | 20 |
| 17* | Before | 439 | 13.4 | 41.8 | 8800 | 1 | 23.0 | 15 | 5 | 4.8 | 12.2 | 0.6 | 141 | 4.4 | 102 | 2+ | 28 |
| | After | 440 | 12.7 | 41.2 | 4600 | 1 | 24.4 | 17 | 5 | 5.0 | 10.4 | 0.5 | 141 | 4.3 | 101 | - | 17 |
| 18 | Before | 369 | 11.8 | 35.0 | 600 | 0 | 5.6 | 21 | 34 | 237 | 19 | 1.1 | 139 | 2.6 | 101 | 1.37 | 12 |
| | After | 390 | 12.7 | 37.3 | 23400 | 0 | 9.9 | 22 | 35 | 348 | 17 | 1.1 | 140 | 3.7 | 97 | 1.59 | 13 |
| 19* | Before | 411 | 13.1 | 37.0 | 4000 | 2 | 33.9 | 22 | 15 | 5.2 | 20.2 | 1.3 | 145 | 4.4 | 100 | 1+ | 24 |
| | After | 413 | 13.9 | 37.6 | 3500 | 0 | 17.8 | 28 | 17 | 5.1 | 19.2 | 1.2 | 140 | 4.5 | 105 | - | 10 |
| 20* | Before | 476 | 15.0 | 44.8 | 11300 | 0 | 18.3 | 20 | 13 | 7.8 | 22.0 | 1.6 | 142 | 3.8 | 98 | 1+ | 5 |
| | After | 481 | 15.7 | 44.3 | 3400 | 3 | 20.9 | 24 | 17 | 6.5 | 15.2 | 1.4 | 143 | 4.3 | 102 | - | 15 |
| 21* | Before | 471 | 14.1 | 43.3 | 10500 | 3 | 26.1 | 29 | 19 | 164 | 9 | 0.9 | 134 | 4.1 | 94 | 5+ | 65 |
| | After | 471 | 14.0 | 42.4 | 6400 | 5 | 23.8 | 20 | 16 | 202 | 11 | 0.8 | 139 | 4.3 | 102 | - | - |
| 22* | Before | 303 | 10.6 | 29.5 | 9000 | 0 | 13.5 | 21 | 13 | 6.2 | 29.8 | 1.8 | 141 | 4.5 | 103 | 4+ | 22 |
| | After | 282 | 10.1 | 27.3 | 7900 | 5 | 10.2 | 20 | 14 | 6.5 | 53.5 | 4.4 | 143 | 4.7 | 100 | 5+ | - |
| 23 | Before | 558 | 16.7 | 49.5 | 12800 | 1 | 20.4 | 17 | 16 | 4.2 | 13.4 | 0.7 | 138 | 3.7 | 96 | 2+ | 34 |
| | After | 550 | 15.9 | 48.8 | 9700 | 0 | 18.8 | 17 | 14 | 4.0 | 15.5 | 0.75 | 140 | 3.5 | 96 | + | 14 |
| 24 | Before | 306 | 9.7 | 30.6 | 10800 | 3 | 21.5 | 9 | 3 | 6.8 | 8.2 | 0.68 | 136 | 3.6 | 106 | 3+ | 95 |
| | After | 302 | 9.9 | 30.2 | 5800 | 5 | 19.4 | 11 | 6 | 6.5 | 8.8 | 0.61 | 140 | 3.5 | 104 | - | 50 |
| 25* | Before | 478 | 14.0 | 43.6 | 7200 | 8 | 30.9 | 20 | 14 | 11.9 | 14.4 | 0.7 | 140 | 4.0 | 101 | + | 45 |
| | After | 405 | 12.1 | 36.8 | 4500 | 9 | 28.8 | 30 | 19 | 10.7 | 11.8 | 0.7 | 140 | 4.5 | 107 | - | 18 |
| 26 | Before | 382 | 12.1 | 35.7 | 13000 | 5 | 35.4 | 16 | 5 | 11.4 | 15.1 | 0.89 | 135 | 4.1 | 95 | + | 63 |
| | After | 346 | 12.7 | 35.2 | 9700 | 4 | 40.1 | 17 | 5 | 11.6 | 19.9 | 1.1 | 135 | 4.2 | 94 | - | 42 |
| 27* | Before | 287 | 9.2 | 27.2 | 13000 | 3 | 40.6 | 17 | 5 | 11.6 | 21.8 | 1.1 | 135 | 4.2 | 94 | + | 47 |
| | After | 306 | 9.2 | 28.8 | 7400 | 3 | 40.6 | 14 | 6 | 10.8 | 17.5 | 0.9 | 139 | 4.2 | 99 | - | 19 |
| 28* | Before | 453 | 13.0 | 42.1 | 8400 | 5 | 17.6 | 13 | 4 | 4.4 | 15.8 | 0.7 | 142 | 4.4 | 106 | 2+ | 44 |
| | After | 465 | 13.6 | 43.7 | 6300 | 3 | 16.3 | 16 | 4 | 4.7 | 13.6 | 0.6 | 142 | 4.9 | 106 | - | 20 |
| 29* | Before | 511 | 17.4 | 48.0 | 6800 | 4 | 27.0 | 35 | 22 | 5.5 | 23.5 | 1.3 | 141 | 5.1 | 98 | - | - |
| | After | 474 | 15.8 | 43.6 | 5100 | 2 | 20.3 | 27 | 18 | 6.3 | 16.6 | 1.2 | 142 | 4.5 | 105 | - | 27 |
| 30* | Before | 329 | 11.9 | 36.0 | 20100 | 0 | 27.4 | 16 | 8 | 3.9 | 13.6 | 1.28 | 136 | 4.2 | 94 | 5+ | 93 |
| | After | 286 | 11.2 | 30.0 | 4900 | 0 | 36.1 | 18 | 8 | - | 9.6 | 1.03 | 139 | 3.4 | 97 | 1+ | - |
| 31 | Before | 501 | 11.7 | 39.3 | 10300 | 2 | 27.2 | 36 | 40 | 15.6 | 22.6 | 0.73 | 142 | 4.2 | 104 | 6+ | 76 |
| | After | 492 | 11.4 | 37.7 | 5600 | 6 | 21.6 | 15 | 13 | 11.1 | 16.3 | 0.72 | 135 | 4.7 | 97 | 4+ | 70 |
| 32* | Before | 409 | 12.7 | 36.7 | 5800 | 0 | 23.3 | 23 | 17 | 6.2 | 13.6 | 1.0 | 143 | 4.6 | 104 | 4+ | 98 |
| | After | 420 | 12.1 | 39.3 | 3500 | 4 | 28.4 | 29 | 24 | 6.3 | 14.4 | 1.0 | 143 | 4.7 | 104 | 1+ | 76 |
| 33 | Before | 313 | 10.2 | 30.6 | 19500 | 0 | 32.6 | 27 | 26 | 278 | 11 | 0.5 | 136 | 4.4 | 96 | 8.94 | 160 |
| | After | 310 | 10.5 | 30.9 | 16100 | 1 | 39.1 | 39 | 39 | 203 | 5 | 0.5 | 136 | 4.4 | 97 | 6.76 | 132 |

* : dose finding study

Diffuse panbronchiolitis, N.B., 26 y.o. F, Case No. 11

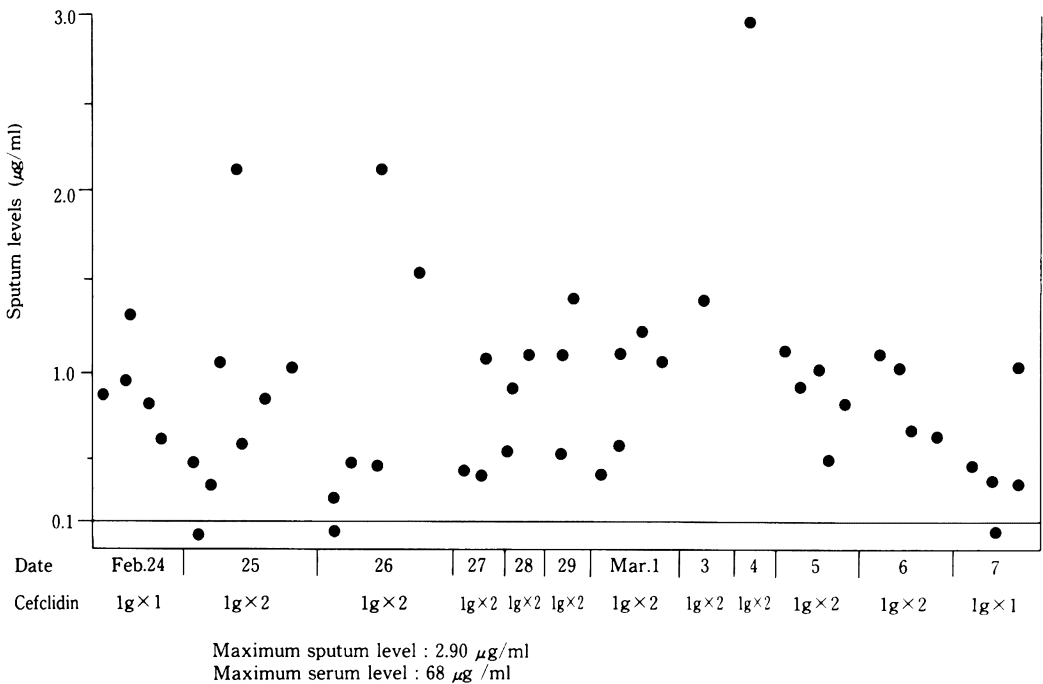


Fig. 1. Sputum levels of cefclidin after drip infusion of cefclidin

うち最も高い値を示した株は *B. catarrhalis* の $3.13\mu\text{g/ml}$ であったが、細菌学的・臨床的效果を認めている。代表的3大起炎菌のMIC値はほとんどこの値の中に含まれることになり、事実今回得られた細菌学的・臨床効果と一致している。 β -ラクタム剤の喀痰中濃度⁷⁾は、血中濃度に規定されている面が大きいので血中濃度が高くとり得る注射剤は利点が多い。新しい世代の経口セフェム剤の中には抗菌力の点で既に本剤を凌ぐ薬剤が出現してきているが、当科の検討では臨床的有効性を期待できるMIC値は本剤で想定された $3.13\mu\text{g/ml}$ より低い $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下⁹⁾にあり、注射剤の利点と言うことができる。

一方 *P. aeruginosa* 感染症においても $6.25\mu\text{g/ml}$ では無効であり、 $3.13\mu\text{g/ml}$ では有効、交代菌が合い半ばしていた。即ち *P. aeruginosa* 感染症に関しても同様に $3.13\mu\text{g/ml}$ が1回1g投与における境界と考えられる。*P. aeruginosa* 感染症においてMIC値 $3.13\mu\text{g/ml}$ までの株に対しては臨床効果が期待できる点では私共が過去に検討した新キノロン系抗菌剤¹⁰⁾、panipenem/betamipron¹¹⁾と同様である。しかしながら本剤はこれらの薬剤に比べMIC $3.13\mu\text{g/ml}$ 以内に含まれる株が多いことから、より多くの期待ができよう。従って起炎

菌が *P. aeruginosa* である場合でも本剤の1回投与量は1gで良いと考えられる。しかし、*P. aeruginosa* 感染症において菌が残存または本菌に菌交代をおこした症例はDPBに集中しており、本菌が起炎菌で、かつ宿主の気道の荒廃が進んでいるような症例には1回2g投与が勧められる。また抗菌力の項で指摘したように本剤は現在の抗緑膿菌製剤の中でも *P. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を有しているものの年次的に耐性化が進行してきており、今後この点に注意を払う必要がある。

現在の難治性呼吸器感染症の起炎菌として *P. aeruginosa* は極めて重要な位置を占めている。現在まで *P. aeruginosa* 作用を有するセフェム剤¹²⁾は限られており最近になり新キノロン系抗菌剤、カルバペネム系抗生剤^{10,11)}が登場するに至ったが、両薬剤とも *P. aeruginosa* に対して抗菌力は優れているものの投与量が限られ、慢性気道感染症における臨床効果は必ずしも十分とは言えないのが実情である。その中で、本剤は今回の *P. aeruginosa* に対する臨床効果は11例中9例で有効であり81.8%の有効率は高く評価されて良い。

今回の症例は本剤が *P. aeruginosa* に優れた抗菌力を有するがゆえに *P. aeruginosa* 感染症に意識的に多く使用したが、その他の症例の起炎菌は呼吸器感染症の代

DPB, S.S., 65 y.o. F, Case No. 1

DPB, T.T., 62 y.o. F, Case No. 6

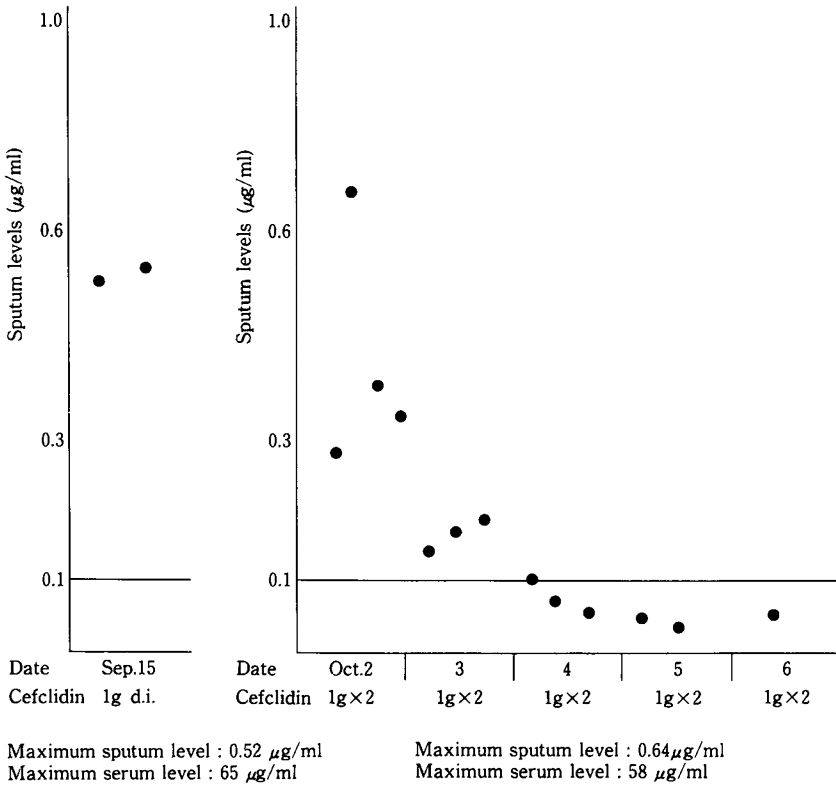


Fig. 2. Sputum levels of cefclidlin after drip infusion of cefclidlin

Pneumonia, D.K., 60 y.o. M, Case No.33

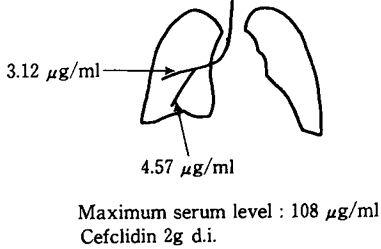


Fig. 3. Bronchial secretion levels of cefclidlin

| Date (1987) | Oct. 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------------|---|----|----|-------|----|----|----|---|
| Chemotherapy | Cefclidlin 1g \times 2/day d.i. | | | | | | | |
| Cough | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + | |
| Sputum volume | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + | |
| Sputum purulency | P | P | PM | PM | PM | PM | PM | |
| Sputum culture (/ml) | $H. influenzae$ 1×10^9 MIC:0.39 $\mu\text{g/ml}$ Maximum (-) sputum concentration:0.64 $\mu\text{g/ml}$ $P. aeruginosa$ 2×10^7 MIC:3.13 $\mu\text{g/ml}$ | | | | | | | |
| ESR(mm/h) | 34 | | | 38 | | | | |
| CRP | 2+ | | | \pm | | | | |
| WBC | 7500 | | | 6900 | | | | |
| Neutoro.(%) | 44 | | | 44 | | | | |

Fig. 4. *H. influenzae* infection (DPB, T. T., 62 y.o., F. Case No. 2)

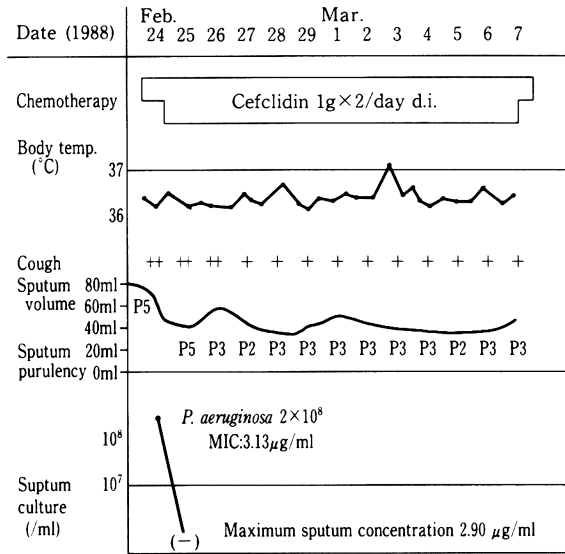


Fig. 5. *P. aeruginosa* infection (DPB, N. B., 26 y.o., F, Case No. 11)

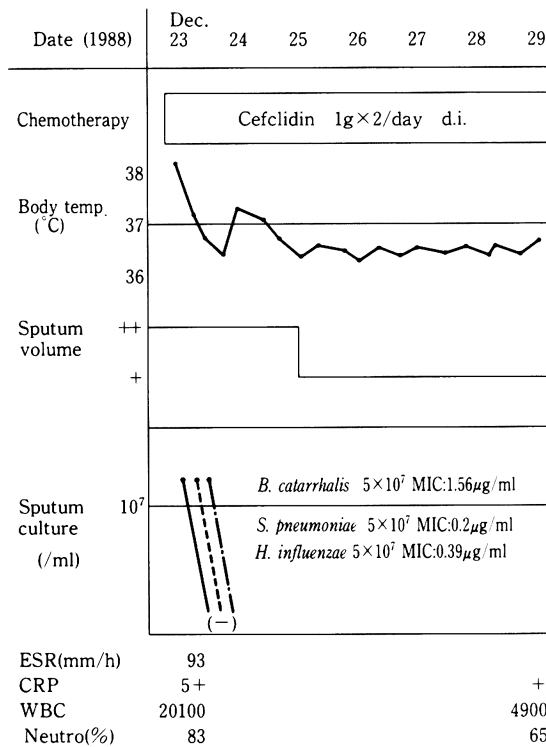


Fig. 6. *H. influenzae* + *S. pneumoniae* + *B. catarrhalis* infection (Chronic bronchitis, K. M., 68y.o., M Case No. 30)

表的起炎菌である。前述したように代表的起炎菌に対する本剤の細菌学的・臨床的效果はほぼ確実であり、さらに*P.aeruginosa*に対する効果も優れている¹³⁾ことから本剤は呼吸器感染症に対して優れた効果を期待できる薬剤と結論される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 永武 毅: 起炎菌の決定. *Annual Review 呼吸器* 1991 86: 77~85, 1991
- 2) 松本慶蔵, 中山隆英, 力富直人, 吉田俊昭, 大石和徳, 高橋 淳, 田中宏史, 鈴木 寛, 永武 毅, 井手政利, 水野智介, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 安田善治: プランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症—関連5施設における共同研究—. *日胸会誌* 28: 448~456, 1990
- 3) 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
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討). *メデイヤサークル* 29: 181~199, 1984
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 6) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—. *Chemotherapy*, 33 (S-4): 712~725, 1985
- 7) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義— β -ラクタム剤について—*Chemotherapy* 34: 250~261, 1986
- 8) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 土橋賢治, 松本慶蔵: T-2588に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-2): 535~545, 1986
- 9) 高橋 淳, 松本慶蔵, 矢野春美, 隆杉正和, 永武 毅, 宇都宮嘉明, 秋山盛登司, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるCS-807の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (1): 576~588, 1988
- 10) 秋山盛登司, 高橋 淳, 永武 毅, 山下広史, 吉田俊昭, 力富直人, 大石和徳, 田中宏史, 森戸俊博, 宇都宮嘉明, 田口幹雄, 井手政利, 隆杉正和, 山本眞志: 呼吸器病原性が明確であった菌株に対する新キノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景. *日胸会誌*, 28 (9): 1174~1181, 1990
- 11) 高橋 淳, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 秋山盛登司, 田尾 操, 真崎宏則, 石川秀文, 苑田文成, 広瀬英彦, 川上健司, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 松本慶蔵, 田中宏史, 山下広史, 田口幹雄, 坂本 翔, 鈴木 寛: 呼吸器感染症におけるpanipenem/betamipronの基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy*, vol. 39 (S-3): 428~440, 1991
- 12) 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 苑田文成, 坂本 翔, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 田口幹雄, 隆杉正和: 呼吸器感染症を場とするCefepimeの基礎的臨床的研究. *Chemotherapy*, 39 (S-2): 188~197, 1991
- 13) 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

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFCLIDIN A NEW
CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

Atsushi Takahashi, Toshiaki Yoshida, Naoto Rikitomi, Masakazu Takasugi, Yoshiaki Utsunomiya,
Misao Tao, Akemi Omori, Kiwao Watanabe, Tsuyoshi Nagatake and Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Mikio Taguchi and Hidehiko Hirose

Department of Internal Medicine, Kawatana National Hospital

Cefclidin (CFCL) is a new cephalosporin antibiotic, which possesses potent antipseudomonal activity. We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. The antibacterial activity of CFCL against respiratory pathogenic bacteria was high: its MIC₅₀ (the minimum concentration at which 50% of isolate were inhibited) of CFCL at 10⁶ cfu/ml was 0.2 μg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.2 μg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 1.56 μg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 0.1 μg/ml against *Klebsiella pneumoniae*, 25 μg/ml against *Staphylococcus aureus*, and 1.56 μg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*. Anti-*ipseudomonal* activity was superior to those of other β-lactam antibiotics and antimicrobial agents.

The maximal sputum levels of CFCL ranged 0.52 μg/ml to 2.9 μg/ml in 3 patients with respiratory tract infections and the ratios of maximal sputum levels to peak serum levels were 0.8%, 1.1%, and 4.3% in 3 patients during treatment of CFCL.

Thirty-three patients with respiratory infections were studied for clinical evaluation of CFCL, which were administered 2000mg or 4000mg of CFCL daily for 6 to 19 days. Causative organisms were *H.influenzae* (7), *S.pneumoniae* (8), *B.catarrhalis* (6), *K.pneumoniae* (2), *S.aureus* (1), *Pseudomonas fluorescens* (1) and *P.aeruginosa* (11). The bacteriological effect was 88.9%, and the clinical therapeutic efficacy was 90.9%.

From these results, we concluded that CFCL was an effective and useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections.