

外科領域における cefclidin の臨床的研究

沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝*

天使病院 外科

(*現 国立弟子屈病院 外科)

β -lactamaseに抵抗性が強く、かつ誘導能も少なく、広域抗菌スペクトルを有し、その中でもとくに緑膿菌に強い抗菌力を有する cephem系抗生剤 cefclidin (CFCL) 静注剤を使用して外科的感染症に対する治療を試みた。症例は胆道感染症 4 例、急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎 3 例、末期直腸癌に合併した肛門周囲膿瘍 2 例、術後の創感染 2 例、腹壁膿瘍、術後肺炎各 1 例および外来にて手術を施行しなかった急性虫垂炎 1 例、計 14 例であった。CFCL は外来例では 1g 1 日 1 回 3 日間静注、他は 1g 1 日 2 回静注を原則としたが、1 例は途中で 2g に増量、2 例は当初より 2g を使用した。投与期間は 3 ~ 25 日間であった。起炎菌として 11 例より 22 株を得たが、2 例を除いて複数菌感染であった。CFCL の細菌学的効果は 5 株は減少にとどまったが、他の株は除菌された。臨床効果は著効 1 例、有効 13 例で、有効率は 100% であり、副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

胆石症 2 例および急性腹膜炎 3 例、他に急性虫垂炎 2 例の手術に際して、術前に CFCL 1g を静注し術中採取した体液・組織内濃度を測定した。総胆管胆汁は $22.3 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁では $22.4 \pm 9.7 \mu\text{g/g}$ 、胆嚢胆汁は $14.8 \pm 7.4 \mu\text{g/ml}$ を示した。膿性腹水中濃度は $40.9 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、虫垂壁内濃度は $15.7 \pm 18.8 \mu\text{g/g}$ を認め、CFCL は炎症組織、特に膿瘍への移行が良好なことを認め、外科的感染症に有用なことが判明した。

Key words : Cefclidin, 静注用 cephalosporin 剤, 胆汁, 胆嚢移行, 腹水, 虫垂移行, 外科領域感染症

現在本邦において最も汎用されている抗菌化学療法剤は、 β -lactam系抗生剤である。しかし、第三世代の cephem 剤は、一部を除いて、グラム陽性球菌とくに *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力が第一世代に比べて劣り、cephem 剤の汎用に伴ってグラム陽性球菌の増加が問題となり、特に methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が大きな話題となり、対策が立てられている。一方、緑膿菌は、種々の抗生剤が使用された後でも残ることの多い菌種であり、特に重症の症例においては、他のグラム陰性桿菌群と混合感染をしていることも多く、有用な抗生剤の開発が望まれていた¹⁻³⁾。

今回、著者らは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に強い抗菌力を示す新開発の cephem系抗生剤 cefclidin (CFCL) を試用する機会を得た。これを外科領域における感染症に使用して、若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 使用薬剤

CFCL はエーザイ筑波研究所において開発された cephalosporin系抗生剤であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用し、特にグラム陰性菌のうちブドウ糖非醱酵菌である *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* や第三世代 cephem 剤に高度耐性をしめす *Enterobacter*, *Citrobacter* に対し ceftazidime (CAZ) よりも強い抗菌力を有している⁴⁾。各種細菌産生の β -lactamase に対して安定で、かつ結合親和性が極めて小さい。血清蛋白結合率が極めて小さく、生体内ではそのほとんどが遊離体として存在し、優れた生体内効果が期待出来る。組織への移行も良好で、未変化体のまま高濃度に尿中に排泄される薬剤である⁵⁾。本剤は 1g 含有の vial 剤として提供され、静注には 20ml の生理食塩液に溶解して使用し、点滴静注用には 100ml の生理食塩液または 500ml の Lactate Ringer 液あるいは 250 ~ 500ml の 5% ブドウ糖液に溶解して使用した。

2. 対象

症例は1988年6月より1990年3月までの22ヶ月間に天徳病院外科に入院治療を行った患者のうち、14例についてCFCLによる治療を施行した。年齢は16歳より81歳、平均57.1±21.2歳、体重は37.0kgから76.5kg、平均54.6±11.2kg、男性7例、女性7例である。疾患別では、胆石症に合併した胆道感染症4例、急性虫垂炎に合併した急性限局性腹膜炎3例、外来症例で手術を施行しなかった急性虫垂炎1例、上行結腸憩室炎に合併した腹壁膿瘍1例、術後創感染2例、術後肺炎1例、肛門周囲膿瘍2例である。これらの症例について、臨床効果、病巣分離菌、MICとの関連を検討した。さらに、CFCLの体内動態を検討する目的でこれらの症例のうち胆道感染症の2例、急性虫垂炎の3例の手術時に各種体液・組織を採取しCFCL濃度を測定した。また、臨床評価の対象とはしなかったが、試料採取が可能であった急性虫垂炎2例についても体内動態の検討症例とした。さらに肛門周囲膿瘍の1例では4日間に亘り膿汁移行を測定した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によった。

著効(excellent)：投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効(good)：4～5日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効(fair)：6～7日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効(poor)：7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法⁵⁾にてCFCLのMICを測定した。一部の病巣よりの試料は、ケンキポーター[®]に採取し、株式会社三菱油化ビーシーエル(東京都板橋区)に送付し、菌の分離同定、若干の抗生剤とMICの比較検討を行った。

4. 体液、組織内濃度の測定

CFCLの血液、腹水、胆汁、組織等の濃度測定のための試料採取は次のように施行した。

肛門周囲膿瘍の1例を除き、胆道感染症の2例および腹膜炎の5例では、手術前にCFCL 1gを静注し、術中に試料を採取した。術前に他の抗生剤を投与されていた患者は、十分な排泄時間を置いてから実施した。

CFCL投与後より試料採取の時間または臓器の血行遮断の時間を調べ、なるべくこの時間に合わせて末梢血を採取して血中濃度と対比した。総胆管胆汁と膿性腹水はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢と虫垂は内腔を開き、表面付着した血液、胆汁、膿汁等を拭い去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、速やかに-20℃にて凍結保存した。肛門周囲膿瘍の1例ではCFCL 2gを100mlの生理食塩液に溶解し30分かけて点滴静注後の一定時間に膿汁を採取し、4日間に亘り経日的な変化を検討した。試料は凍結状態のまま、三菱油化ビーシーエルに送付して測定に供した。

測定法は大部分bioassay法にて施行し、一部はHPLC法によった。Bioassay法は薄層ディスク法を用い、検定菌として*Escherichia coli* E01174を使用、接種菌量 10^6 cells/ml、検定培地Brain Heart Infusion Agar (Difco)を使用した。標準溶液は血中濃度には1/15Mリン酸緩衝液(pH6.0)で希釈調整後、ヒト血漿を等量加えたものを使用し、胆汁、組織内濃度は1/15Mリン酸緩衝液(pH6.0)を使用した。この測定法の定量限界は0.1～25μg/mlであった。

II. 成 績

CFCLの胆道感染症に関する臨床効果をTable 1に、急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎の臨床効果をTable 2に、Table 3にはその他の感染症の効果を示した。Table 4はCFCL投与前後の臨床検査値を示した。Table 5, 6, 7, Fig. 1, 2, 3は測定したCFCLの体液、組織内濃度を示し、Table 8は臨床効果のまとめ、Table 9は起炎菌との関連を示した。以下、疾患別の成績について述べる。

1. 胆道感染症

胆嚢結石に合併した急性および亜急性胆嚢炎各1例、胆嚢および総胆管結石に併発した亜急性胆嚢胆管炎1例、総胆管結石によりT-tubeドレナージ施行後に悪化した急性胆管炎1例の計4例にCFCL治療を試みた。CFCLは原則として1g、1日2回点滴静注を施行した。投与期間は6～19日間であった。

投与前に起炎菌の判明した症例は2例で、1例は少量の*E. coli*、1例では中等量の*Acinetobacter calcoaceticus*と*Xanthomonas maltophilia*を得たが、CFCL治療後いずれも除菌された。

臨床効果は全例有効と判定された。

症例1. 昭和63年5月、旅行中に右上腹部、背部痛現れ治療を受け、昭和63年6月8日内科に入院、cefotaxime (CTX) 1g、1日2回点滴静注により治療、6月15日、経十二指腸逆行性胆管膵管造影(ERCP)を施行し、総胆管結石と胆嚢管の閉塞を認め、その際得た胆汁の

培養により少量の*E. coli*を得た。6月22日外科に転科、発熱37°C、右上腹部痛増強のためCFCL 1g, 1日2回の点滴静注を施行した。1日にて解熱, 2日にて圧痛も消失し有効と判定した。

6月30日, 胆嚢摘出, 総胆管切開, T-tubeによる総胆管ドレナージを施行した。CFCL 1gを静注後60分の血中濃度は64.4 μ g/ml, 胆嚢壁内濃度は27.8 μ g/g, 胆嚢胆汁内濃度は18.9 μ g/mlを得た。また静注後65, 70, 75分後の総胆管胆汁内濃度は, それぞれ21.5, 28.1, 29.5 μ g/mlを認めた。胆汁の培養は陰性で起炎菌は除菌されたものと認めた。術後も胆管炎治療のためCFCL治療を続行した。7月11日軽快治癒のためCFCL投与を中止した。術後の臨床検査値の検索でGOT 61, GPT 80の上昇を認めたが, 手術直後でもあり, また, その後特別な治療をせずに低下し正常値になったことより本剤とは関係ないと考えられた。

症例4. 昨年11月頃より時折右上腹部痛があり, 平成元年2月6日, 疼痛が強くなり内科に入院した。超音波診断にて胆石を発見され, 胆嚢炎としてsulbactam-cefoperazone (SBT-CPZ) 2g, cefoperazone (CPZ) 2g各1日1回の点滴静注を受け軽快し, 3月1日外科に転科した。転科時, 軽度の圧痛, 筋性防御を認め, CFCL 1g 1日2回の点滴静注を6日間施行した。5日にて症状消去し有効と判定した。起炎菌の検索は出来なかったが, 手術時の胆汁培養は陰性であった。

3月7日胆嚢摘出術を施行した。術前CFCL 1gを静注, 54分後の総胆管胆汁中CFCL濃度は10.2 μ g/mlを示し, 58分後の血中濃度は47.1 μ g/ml, 胆嚢壁中濃度は16.9 μ g/g, 胆嚢胆汁内濃度は10.6 μ g/mlを認めた。胆嚢管は閉塞を認め, 胆嚢壁の肥厚は中等度であった。

2. 急性限局性腹膜炎

急性虫垂炎に合併する限局性腹膜炎3例に対して, CFCL 1g, 1日2回の投与を試みた。手術当日は, 術前に1g静注, 術後1g点滴静注を施行し, 翌日からは点滴静注により投与を施行した。手術時の膿性腹水より起炎菌を得たが, 全例虫垂切除後一次的に閉腹したために, 創分泌液の培養も陰性であり, 全例除菌されたと考えた。臨床効果は3例とも有効であった。

症例5. 前日午後より腹痛があり, 嘔気を伴って昭和63年9月13日受診, 急性虫垂炎と診断され手術を施行した。虫垂の変化は比較的軽度なるも混濁せる腹水を少量認め, 限局性腹膜炎と診断した。腹水の培養により少量の*E. coli*を得た。

CFCL 1gを静注後290分に採取した腹水中濃度は4.72 μ g/ml, 虫垂壁内濃度は3.76 μ g/gを得た。術後4日間CFCL治療を施行したが, 3日にて症状は消失し有

効と判定した。

症例6. 前々日夕より腹痛があり, 嘔気を伴って昭和63年10月11日受診, 急性虫垂炎と診断され, 入院手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが, 混濁せる腹水を認め, 限局性腹膜炎を併発していた。

CFCL 1gを静注110分後の腹水中濃度は29.8 μ g/ml, 120分後の虫垂壁内濃度は1.28 μ g/gを得た。膿性腹水の培養により中等量の*P. aeruginosa* (CFCLに対するMIC 0.39 μ g/ml), *Klebsiella pneumoniae* (MIC 0.1 μ g/ml), *Proteus mirabilis* (MIC 0.2 μ g/ml), *E. coli* (MIC 0.1 μ g/ml)の4種の混合感染を認めた。術後5日間CFCL 1g, 1日2回の投与を施行したが, 3日にて症状は消失し有効と判定した。

症例7. 10歳頃より若年性糖尿病にてインシュリン自己注射を施行中であったが, 昭和63年12月10日夕より腹痛があり, 12日受診して急性虫垂炎と診断され手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが, 限局性腹膜炎を合併していた。

CFCL 1gを静注後20分の虫垂壁内濃度は24.3 μ g/gを得た。腹水の培養により中等量の*P. aeruginosa* (MIC 0.39 μ g/ml)と*E. coli* (MIC 0.1 μ g/ml)を得た。術後7日間CFCL 1g, 1日2回の投与を施行し, 3日後症状は軽快, 有効と判定した。

3. その他の感染症

症例8. 昭和63年7月17日朝より腹痛があり, 内科医院にて急性虫垂炎と診断され, 7月18日受診する。白血球数は5,800と多くはないが, 核の左方移動著明で, 圧痛, 筋性防御, 除圧痛も判然としており, 手術をすすめたが家庭の都合により入院不可能とのことでCFCL治療を試みた。CFCL 1gを1日1回, 生理食塩液20mlに溶解して3分間かけて静注した。翌日解熱し, 圧痛, 筋性防御も消失し著効と判定した。CFCL投与は3日間にて中止した。

症例9. 20年前, 急性虫垂炎にて虫垂切除を受く。昭和63年8月11日より創部痛, 発熱があり, 8月12日受診, 虫垂切除創部に小指頭大の硬結があり, 圧痛を訴え少量の排膿を穿刺にて得た。膿の培養により多量の*Klebsiella oxytoca* (MIC 0.1 μ g/ml)と中等量の*Citrobacter freundii* (MIC 0.05 μ g/ml)を得た。CFCLは1回1g, 1日2回点滴静注にて投与した。2日にて解熱し, 腹痛も消失, 穿刺排膿液の培養も陰性となったが, 8月19日頃より再び発熱した。8月17日胃バリウム追跡調査および8月22日注腸バリウムにて右結腸に多発性の憩室炎があり, このための症状と考えられた。

CFCL治療は16日間施行し, 効果判定は有効とした。8月22日より憩室炎治療のためdexamethasone 3.3

Table 1. Clinical efficacy of cefclidin on biliary tract infection

Case	Diagnosis Previous treatment	Cefclidin	Isolated organisms MIC against cefclidin [10 ⁶ cells/ml (μg/ml)] bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
		daily dose duration total doses			
1. M. T. 65 female 53.0kg	Subacute cholecysto-cholangitis with cholecysto-choledocholithiasis cefotaxime 2g for 15 days	1g×2 19days 37g	<i>E. coli</i> (+) → (-) (ERCP bile) eradicated	good	none
2. M. H. 28 male 60.5kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis cefotiam 4g for 4 days cefmenoxime 2g to 4g for 20 days	1g×2 7days 14g	No growth (duodenal juice) unknown	good	none
3. S. A. 65 female 53.0kg	Acute cholangitis with postoperative bile fistula after choledocholithiasis salbactam/cefoperazone 4g and fosfomycin 2g for 28 days, cefoperazone 4g for 17 days, cefotiam 4g for 30 days,	1g×2 7days 14g	<i>A. calcoaceticus</i> (#) → (-) MIC 1.56 μg/ml <i>P. maltophilia</i> (#) → (-) MIC 3.13μg/ml (drained bile) eradicated	good	none
4. S. A. 53 male 76.5kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis sulbactam/cefoperazone 2g and cefoperazone 2g for 28 days,	1g×2 6days 12g	NT→no growth unknown	good	none

NT : not tested

Table 2. Clinical efficacy of cefclidin on peritonitis

Case	Diagnosis Complications	Cefclidin	Isolated organisms MIC against cefclidin [10 ⁶ cells/ml (μg/ml)] bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
		daily dose duration total doses			
5. Y. M. 64 female 44.5kg	Acute localized peritonitis with appendicitis	1g×2 i.v.d. 4 days 8g	<i>E. coli</i> (+) → (-) eradicated	good	none
6. Y. D. 16 male 58.0kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis	1g×2 i.v.d. 5 days 10g	<i>P. aeruginosa</i> (#) → (-) MIC 0.39 μg/ml <i>K. pneumoniae</i> (#) → (-) MIC 0.1 μg/ml <i>P. mirabilis</i> (#) → (-) MIC 0.2 μg/ml <i>E. coli</i> (#) → (-) MIC 0.1 μg/ml eradicated	good	none
7. F. Y. 19 female 55.0kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis diabetes mellitus	1g×2 i.v.d. 7 days 14g	<i>P.aeruginosa</i> (#) → (-) MIC 0.39 μg/ml <i>E. coli</i> (#) → (-) MIC 0.1 μg/ml eradicated	good	none

mg/dayを9日間併用した。副作用は認められなかったが、8月22日頃よりGPT値がCFCL投与前22より44と上昇した。本剤との関連は否定は出来ないが、中止後自然に軽快し、憩室炎もあり、本剤とは関係ないと考えている。

症例10. 昭和63年7月5日、切除不能の直腸癌にてS状結腸に人工肛門を造設する。11月24日糖尿病を併発し内科に入院する。12月5日肛門周囲に膿瘍を形成し穿刺排膿を施行する。膿汁の培養により中等量の*E. coli* (MIC 0.05μg/ml), *Bacteroides fragilis* (MIC 25.0 μg/ml)の2種の菌による混合感染と判明した。

CFCLは1回2g, 1日2回点滴静注により投与した。

12月7日より4日間穿刺排膿した膿汁内濃度を測定したが、それぞれ32.5, 26.2, 32.1および31.4μg/mlの濃度を得た。CFCL治療後5日目にて*E. coli*は除菌されたが、*B. fragilis*は減少したが存続した。排膿はやや減少したのでCFCL治療は有効と判定したが、排膿不十分のため12月10日に切開を併用した。

症例14. 平成2年1月23日、イレウスにて手術施行、小腸は回盲部に絞扼され、起始部より140cmの部より右上行結腸にかけ壊死となり、小腸310cm, 大腸右半側切除を施行した。2月9日より肺炎を併発し、piperacillin (PIPC), imipenem/cilastatin (IPM/CS) を使用していたが、2月22日より悪化のため、CFCL 2gを1

Table 3. Clinical efficacy of cefclidin on other infectious diseases

Case	Diagnosis Operation Complication Previous treatment	cefclidin		Isolated organisms MIC against cefclidin [10 ⁶ cells/ml (μg/ml)] bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
		daily dose duration total doses				
8. T. N. 65 female 55.0kg	Acute appendicitis outpatient no operation	1g×1 i.v.3 days 3g		NT unknown	excellent	none
9. K.H. 44 male 76.0kg	Subcutaneous abscess of abdominal wall diverticulitis of colon ascendens no operation (dexamethasone 3.3mg for 9 days)	1g×2 i.v.d.16 day 32g		<i>K. oxytoca</i> (♯) → (-) MIC 0.1 μg/ml <i>C. freundii</i> (♯) → (-) MIC 0.05 μg/ml eradicated	good	none
10. K. I. 76 male 49.0kg	Periproctal abscess with advanced rectal cancer diabetes mellitus cefaclor 750mg for 10 days	2g×2 i.v.d.9 day 36g		<i>E. coli</i> (♯) → (-) MIC 0.05 μg/ml <i>B. fragilis</i> (♯) → (+) MIC 25.0 μg/ml decreased	good	none
11. Y. I. 69 male 45.0kg	Periproctal, perirectal abscess with recurrence of rectal cancer and bilateral metastatic lung cancer cefotiam 4g for 8 days, latamoxef 4g for 6 days, cefotiam 4g and carumonam 2g for 26 days	1g×2 25 days 50g		<i>E. faecalis</i> (♯) → (-) MIC 100μg/ml <i>B. thetaiotaomicron</i> (♯) → (-) MIC > 100μg/ml eradicated	good	none
12. S. T. 77 male 57.5kg	Postoperative abdominal wound infection, advanced gastric cancer, (total gastrectomy, splenectomy with tail of pancreas removed), esophago-jejunal fistula latamoxef 4g for 8 days, cefotiam and carumonam 2g for 6 days, meropenem 1g for 15 days	1g×2 7 day 2g×2 12days 62g		<i>S. aureus</i> (♯) → (+) β-lactamase H (+) MIC > 100μg/ml <i>E. faecalis</i> (♯) → (+) β-lactamase H (+) MIC 100μg/ml decreased	good	none
13. H. T. 81 female 37.0kg	Postoperative abdominal wound infection panperitonitis with intestinal obstruction due to incarceration of right femoral hernia diabetes mellitus minocycline 200 mg for 10 days, latamoxef 4g for 8 days, flomoxef 2g for 11 days, cefepzone 4g for 6 days and cefmetazole 4g for 8 days	1g×2 8 day 16g		<i>E. faecalis</i> (♯) → (-) MIC > 100μg/ml <i>E. aerogenes</i> (♯) → (-) MIC > 100μg/ml appeared after cefclidin treatment <i>S. marcescens</i> (♯) MIC > 100μg/ml exchanged	good	none
14. F. Y. 77 female 44.0kg	Postoperative pneumonia due to acute panperitonitis, massive necrosis of intestine, strungulated obstruction cefotiam and carumonam 2g for 7days, latamxef 4g for 15days, piperacillin 4g and imipenem/cilastatin 1g for 7days	2g×2 15 day 60g		α- <i>Streptococcus</i> (♯) → (+) <i>Staphylococcus</i> (♯) → (+) (sputum) decreased	good	none

N.T. : not tested

日2回使用した。3日にて喀痰著明に減少し、呼吸困難も消失し、有効と認めた。起炎菌として、喀痰より多量のα-*Streptococcus*, *Staphylococcus*を認めたが、CFCL治療により減少した。

4. 症例のまとめ

胆道感染症、腹膜炎、その他の疾患とも全例有効以上の成績を認めた。

菌の判明した11例のうち、9例は2種以上の複数菌感染であった。起炎菌別臨床効果も11例全例が有効以上であり本剤の有用性を裏付けた。

5. 病巣内濃度

CFCLの臨床効果を検討した症例のうち、手術時に

体液、組織内濃度を検索し得た症例は5例であったが、急性虫垂炎に合併した腹膜炎症例のうち2例において、手術時の体液、組織内濃度のみを検索した症例をTable 6およびFig.2に示した。これらの症例は、術後他剤cefmenoxime (CMX)を使用したために臨床効果の判定例から除外した。

症例15, 昭和63年9月24日, 壊疽性虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎にて手術を施行した。術前CFCL 1gを静注後15分の膿性腹水内濃度は69.8μg/ml, 30分には59.1μg/mlであった。30分時の虫垂壁内濃度は45.0μg/gの高値を示した。腹水の培養により少量の*B. fragilis* (MIC 6.25μg/ml), *Bacteroides thetaiota-*

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefclidin

Case		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
RBC ($\times 10^4$)	before	490	493	397	472	445	510	414	474	467	366	372	398	252	306
	after	440	486	413	449	433	496	420	450	477	340	345	347	309	364
Hb (g/dl)	before	15.5	15.5	12.2	13.3	14.5	14.5	13.0	14.8	15.5	11.6	11.1	12.8	7.2	9.6
	after	13.2	15.2	12.4	13.3	14.1	14.3	13.1	14.0	15.6	10.1	10.3	10.9	9.0	12.3
Ht (%)	before	45.1	48.0	38.1	42.6	42.5	45.1	39.4	45.4	47.7	34.2	34.2	38.4	23.1	32.7
	after	40.1	46.3	39.4	39.7	43.3	43.1	39.9	40.0	47.2	31.6	34.2	32.8	28.4	38.2
Platele ($\times 10^4$)	before	11.7	34.5	24.3	20.5	25.8	23.3	22.6	21.0	24.8	35.1	19.3	23.0	42.7	13.4
	after	26.1	21.4	40.6	23.5	23.6	23.5	33.3	20.0	47.9	31.8	8.0	26.3	47.1	18.0
WBC	before	2,500	6,900	5,100	6,100	11,700	7,000	12,200	5,800	12,000	7,100	23,400	5,400	9,500	9,900
	after	3,000	6,000	7,400	4,800	7,400	6,000	7,100	4,000	7,300	7,700	16,200	6,800	9,200	7,800
Eosin (%)	before	2.0	6.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	2.5	3.0	0.0	1.0	2.5	3.5
	after	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0	2.5	2.0
Neutr (%)	before	57.0	54.0	58.0	55.0	60.0	61.0	65.0	57.0	81.0	75.0	96.0	70.5	83.5	79.5
	after	51.0	51.0	47.0	44.0	47.5	49.0	48.0	48.0	50.0	76.0	88.0	70.5	78.0	89.5
Lymph (%)	before	35.0	35.5	35.0	39.0	30.0	33.0	31.0	36.0	12.0	12.0	2.5	21.5	11.5	13.0
	after	42.0	42.5	46.0	49.0	39.5	46.0	47.0	45.0	43.0	18.0	9.5	17.0	17.5	5.5
S-GOT	before	17	23	31	24	25	25	11	12	22	10	20	24	216	22
	after	61	24	21	22	24	20	10	15	29	13	26	15	69	42
S-GPT	before	12	56	46	29	20	13	8	8	22	9	20	27	211	15
	after	80	29	25	16	22	10	10	10	44	4	28	11	157	27
ALP	before	8.2	6.1	10.4	8.6	5.8	15.4	6.9	6.8	5.9	7.3	16.4	11.5	17.9	9.9
	after	7.5	5.3	8.5	8.2	5.4	10.1	6.6	5.5	7.0	8.3	16.2	11.0	9.6	14.4
TBil (mg/dl)	before	0.6	0.6	0.6	0.9	0.5	1.1	0.6	0.5	1.0	0.4	0.58	0.66	0.75	1.11
	after	0.5	1.0	0.5	0.7	1.1	0.5	0.5	0.5	0.4	0.3	0.60	0.71	1.43	1.61
BUN (mg/dl)	before	17.8	9.8	8.6	13.3	25.5	12.4	10.6	11.3	11.1	18.2	19.5	17.4	15.2	20.5
	after	11.9	6.3	17.1	13.9	21.1	13.1	11.3	12.5	11.7	14.7	20.1	23.6	19.0	15.3
S-Cr (mg/dl)	before	0.99	0.78	0.71	0.98	0.98	0.75	0.71	0.78	0.80	1.05	0.7	1.23		0.74
	after	0.87	0.92	0.75	0.80	0.95	0.78	0.78	0.81	0.75	0.87	1.09		0.72	0.73
S-Na (mEq/l)	before	143.5	140.4	139.0	139.8	139.5	143.6	141.3	141.3	137.9	138.4	132.9	133.7	138.8	145.2
	after	138.2	142.4	140.3	141.9	142.4	141.3	143.3	143.3	140.5	139.9	135.5	132.5	140.8	135.8
S-K (Eq/l)	before	4.2	4.6	4.4	4.3	4.0	4.1	3.9	3.9	4.3	4.0	4.4	4.9	3.1	3.8
	after	4.6	4.6	4.2	4.1	3.5	4.0	4.0	4.0	4.4	4.1	3.8	4.7	3.2	3.0
S-Cl (mEq/l)	before	105.7	108.2	103.1	106.1	108.7	107.7	108.7	105.7	100.1	105.5	100.3	101.1	98.7	105.1
	after	104.3	105.1	107.1	103.3	104.4	106.6	110.5	108.7	108.3	106.7	99.9	100.8	100.7	97.7

Table 5. Cefclidin concentration in serum, common duct bile, gallbladder bile and gallbladder wall after intravenous bolus administration of 1g

Case	Diagnosis, Remarks	cefclidin concentration			
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder wall ($\mu\text{g/g}$)
1.	Subacute cholecysto-cholangitis with cholecysto-choleodocho-lithiasis cystic duct was obstructed. Inflammatory degree of gallbladder wall (#)	64.4(60 min)	21.5 (65 min) 28.1 (70 min) 29.5 (75 min)	18.9 (60 min)	27.8 (60 min)
4.	Subacute cholecystitis with cholecysto- lithiasis, cystic duct was obstructed. Inflammatory degree of gallbladder wall (#)	47.1 (58 min)	10.2 (54 min)	10.6 (58 min)	16.9 (58 min)

(bioassay)

Table 6. Cefclidin concentration in purulent ascites, infected appendiceal wall and others after intravenous bolus administration of 1g

Case	Diagnosis Remarks	cefclidin concentration			
		purulent ascites ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Appendiceal wall ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Pus in appendix ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Spinal fluid ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
5.	Acute localized peritonitis, catarrhal appendicitis	4.72 (290 min)	3.76 (290 min)		1.21 (260 min)
6.	Acute localized peritonitis, phlegmonous appendicitis	29.8 (110 min)	1.28 (120 min)		
7.	Acute localized peritonitis, phlegmonous appendicitis		24.3 (20 min)		
15.	Acute diffuse peritonitis, gangrenous perforative appendicitis	69.8 (15 min) 59.1 (30 min)	45.0 (30 min)		
16.	Acute localized peritonitis, phlegmonous empyemic appendicitis		2.92 (240 min)	6.81 (240 min)	

Table 7. Cefclidin concentration in drained pus from patients with periproctal abscess after intravenous drip in fusion of 2g

Case	Diagnosis Complications	Sampling date	cefclidin concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
10.	Periproctal abscess with advanced rectal cancer diabetes mellitus	Day 2	32.5 (180 min)
		Day 3	26.2 (180 min)
		Day 4	32.1 (180 min)
		Day 5	31.4 (180 min)

Table 8. Clinical efficacy after cefclidin administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Biliary tract infection	4		4			4/4
Localized peritonitis	3		3			2/3
Postoperative abdominal infection	2		2			2/2
Periproctal, perirectal abscess	2		2			2/2
Others						
Acute appendicitis	1	1				1/1
Abdominal abscess	1		1			1/1
Postoperative pneumonia	1		1			1/1
Total	14	1	13	0	0	14/14(100)

Table 9. Correlation of clinical effects and isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	2		2		
<i>A. calcoaceticus</i> + <i>P. maltophilia</i>	1		1		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1		1		
<i>K. oxytoca</i> + <i>C. freundii</i>	1		1		
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. coli</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> + <i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i> + <i>E. aerogenes</i>	1		1		
α - <i>Streptococcus</i> + <i>Staphylococcus</i>	1		1		
No growth or not tested	3	1	2		
Total strains	12				

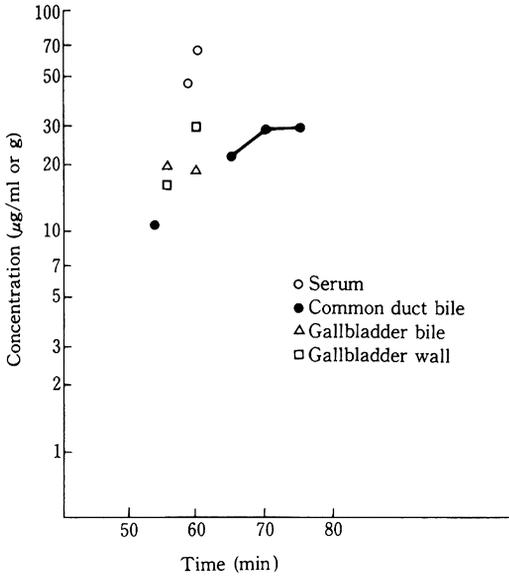


Fig. 1. Cefclidin concentration in serum, common duct bile, gallbladder bile, and gallbladder wall after intravenous bolus injection of 1g

micron (MIC 100 µg/ml 以上), *Eubacterium lentum* (MIC 3.13 µg/ml), *Streptococcus intermedius* (MIC 6.25 µg/ml) を得た。

症例16, 昭和63年10月11日, 膿腫性蜂窩織炎性虫垂炎による限局性腹膜炎にて手術を施行した。CFCL 1g 静注後240分の虫垂壁中濃度は2.92 µg/g, 虫垂内膿汁内濃度は6.81 µg/ml を認めた。虫垂内膿汁の培養により少量の *E. coli* (MIC 0.1 µg/ml), *Streptococcus milleri* (MIC 3.13 µg/ml), 中等量の *Peptostreptococcus anaerobius* (MIC 0.2 µg/ml), *Peptostreptococcus magnus* (MIC 3.13 µg/ml), *B. fragilis* (MIC 100 µg/ml 以上) を認めた。これらの病巣内濃度は, 一部を除いて, 起炎菌と考えられる菌種のMICを大幅に上回っていた。

6. 副作用と臨床検査値異常

2例において, 一時的にGOTあるいはGPT値の上昇を認めたが, 本剤との関連はないものと考えている。他にアレルギー, 消化器系, 循環器系, 泌尿器系における副作用はなく, 本剤は安全に使用出来るものと考えられる。また, 眼圧の亢進等がラット, ビーグルで報告されているが, われわれの症例では一例も眼科的な副作用は認めなかった。

III. 考 按

抗生剤の臨床効果を検討するに当って, 対象患者における起炎菌の分離同定, その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索を行うとともに, 患者に投与し

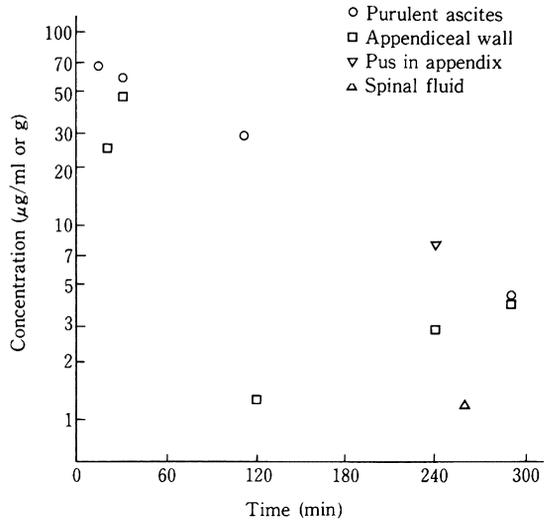


Fig. 2. Cefclidin concentration in purulent ascites, infected appendiceal wall and others after intravenous bolus administration of 1g

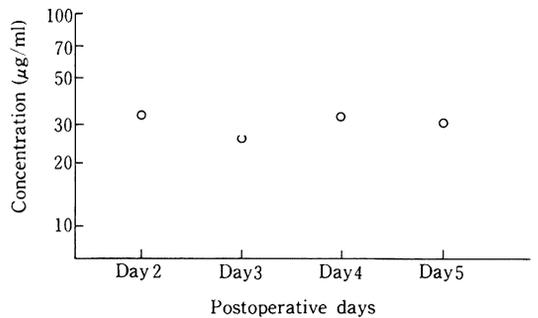


Fig. 3. Cefclidin concentration in drained pus from patients with periproctal abscess after intravenous drip infusion of 2g (drip infusion for 30 minutes)

て臨床効果の検討を行うのが通例であるが, この際その患者における吸収排泄の動態, 特に目的とする病巣における薬剤動態を検索出来れば極めて有意義である。

化学療法施行時の人体内における吸収, 排泄の動態は, 血中濃度の推移, 尿中よりの排泄動態について検索されているのが一般であるが, 抗生剤が感染症の治療を目的としている以上, 目標とする感染, 炎症病巣内の濃度, 特にその動態がより重要な意義を有する。しかし, これを人体内において検索することは殆ど不可能で, 投与後の一定時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく, これらの研究のひとつひとつが有意義であるといえよう⁶⁻⁷⁾。

CFCLは各種のβ-lactamaseに対しては極めて安定であるが, II型(OXA型)penicillinaseに幾分加水分解を受ける。またβ-lactamaseに対する結合親和性は極

めて小さく、 β -lactamase誘導能もCAZと同様低いとされている⁴⁾。血清蛋白結合率も極めて低く、ヒトでは3.2%の低率である⁴⁾。従って体内でほとんどが遊離体となって効果を発揮するといえる。

このような特長を有する薬剤であり、各種の外科的感染症特に緑膿菌との混合感染に有用であろうと期待出来る。

胆道感染症に関しては、胆汁移行の良好な薬剤が有用であるとされている²⁾。CFCLの胆汁内濃度は1g静注後約1時間で10.2~29.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。この数値は以前に検索したcefpiramide(CPM),CPZ,ceftriaxone(CTRX),CMX,cefotiam(CTM),cefuzonam(CZON)などに比較すると良好な薬剤とは云えない。しかし、不良な薬剤とされているアミノ配糖体などに比較すると良好で、CAZ⁶⁾,aztreonam(AZT),cefminox(CMNX)⁷⁾,CTXなどと同程度であり、予想される起炎菌のMICをはるかに越えている薬剤といえる。興味あることは、胆嚢壁内濃度も16.9 $\mu\text{g/g}$ ないし27.8 $\mu\text{g/g}$ と高濃度を示し、炎症組織移行性の良好なことを示しているのに対し、胆嚢胆汁への移行は10.6~18.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。この症例は2例とも結石による胆嚢管の閉塞があり、総胆管胆汁との交通はない症例である。従って、胆嚢胆汁へは胆嚢壁より移行したものと考えられ、本剤の胆嚢炎への適応が示唆される。

膿性腹水への移行も良好で、1g静注後15分で69.8 $\mu\text{g/ml}$,30分で59.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2時間例で29.8 $\mu\text{g/ml}$,約5時間後で4.72 $\mu\text{g/ml}$ を示した。静注後早い時間より高濃度に移行し、長時間腹水内に本剤はとどまる。CFCLの起炎菌に対するMICより考えても、本剤は腹膜炎に有用であるといえよう。

典型的な炎症組織である急性虫垂炎における虫垂への移行は、1g静注後20分で24.3 $\mu\text{g/g}$,30分で45.0 $\mu\text{g/g}$,2時間で1.28 $\mu\text{g/g}$,4時間で2.92 $\mu\text{g/g}$,約5時間で3.76 $\mu\text{g/g}$ を示した。興味ある例は4時間後の膿腫性虫垂で、虫垂壁は2.92 $\mu\text{g/g}$ を示したのに対して、虫垂内胆汁ではより高濃度の6.81 $\mu\text{g/ml}$ を認めたことである。虫垂壁への移行は炎症程度、特に局所の循環状態に影響され、直接血行のない内容の胆汁中への移行は少ないのが当然であろうが、本症例では倍以上の濃度を示し、治療上極めて有用なことと考えられる。この様な症例は、asproxicillin(ASPC)およびCMNX⁷⁾の一部の症例で認められたが、この両剤とも腹水移行が良好な薬剤であり、本剤も膿性腹水への移行が良好なことを示唆している。

直腸癌患者に併発した肛門周囲膿瘍例で、CFCL 2g,30分点滴静注を施行し、静注開始後3時間に穿刺排膿

した胆汁中の濃度を4日間に亘り連続測定した結果、32.5,26.2,32.1および31.4 $\mu\text{g/ml}$ の数値を得たが、本剤の胆汁移行の良好なことを示している。この患者は末期直腸癌のためもあり、排膿が続き切開を併用したが、切開後排膿は著明に減少し、臨床効果は有効と判定された。

起炎菌を分離同定し得たものは11例で、22株を得たが、2例を除き複数菌感染であった。そのMICは*E. faecalis*等の4株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*B. fragilis*が25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*B. fragilis*を除き全株が除菌された。臨床効果は全例有効以上であった。このことは、本剤の病巣移行性の良好なことが、臨床的にも証明されたものといえる。

本研究において、アレルギー、消化器症状、その他の副作用は全く認められず、臨床検査値において2例の一時的なGOT,GPT値の上昇が認められたが、本剤とは関連ないものと考えられた。

以上のことより、CFCLは胆道感染症、急性腹膜炎、皮膚軟部組織感染症などの外科領域の感染症に対して有用な薬剤である。

文 献

- 清水喜八郎,鳴田甚五郎編:これからの抗生物質の使い方(日常診療における抗生物質療法),抗生物質の使用に際して必要な基礎知識—適切な化学療法を行うための基礎的背景—(五島嶺智子).17-30,メディカルジャーナル社,1982
- 斧康雄,馬場ますみ,國井乙彦:胆道感染症—慢性感染巣.総合臨床 38:(10)2627-2632,1989
- 石引久弥 外科感染症の抗生物質療法と術後感染予防,抗生物質療法,日本医師会雑誌,94(8):166-177,1985
- 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
- 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会:最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について.Chemotherapy 29(1):76~79,1981
- Bekki E, Saitoh M, Tsujisaki M, Sawada Y, Hashimoto I, Nakamura T, Mikami J Cefazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. Proc. 13th Internat. Congr. Chemoth. Part 101, PS 4.2/4-9, Aug. 28-Sept. 2, 1983(Vienna)
- Nakamura T, Hashimoto I, Sawada Y, Mikami J, Saitoh M, Bekki E, Tsujisaki M Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13th Internat. Congr. Chemoth. Part 58, SE 4.2/5-6, Aug. 28-Sept. 2, 1983(Vienna)

CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN FOR SURGICAL APPLICATION

Yasuo Sawada, Ikuo Hashimoto and Takashi Nakamura

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
Sapporo, Japan
(Franciscan Missionaries of Mary)

Cefclidin (CFCL), a newly developed cephalosporin, was used with 13 hospitalized patients and 1 out patient 4 with acute or subacute biliary tract infections, 3 with localized peritonitis, 2 with periproctal abscess, 2 with postoperative abdominal wound infections, 1 with abdominal abscess, 1 with postoperative pneumonia and 1 out patient with acute appendicitis. CFCL at a dose of 1g to 2 g was administered once or twice a day for 3 to 25 days. Clinical response was excellent in 1 case, good in 13 cases and fair or poor in none. Organisms were isolated from 11 cases (22 strains) and were eradicated after CFCL treatment, except 6 strains (deceased).

Before surgery operation in some of them, CFCL at a dose of 1g was administered by intravenous bolus injection. The specimens were taken during the operation and CFCL concentration was measured by bioassay method. CFCL concentrations in common duct bile were $22.3 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$, gallbladder bile $14.8 \pm 7.4 \mu\text{g/ml}$, and in gallbladder wall $22.4 \pm 9.7 \mu\text{g/g}$. CFCL concentrations in purulent ascites were $40.9 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ respectively and those in the appendiceal wall were $15.7 \pm 18.8 \mu\text{g/g}$. CFCL concentrations in inflamed tissues and infected body fluids were higher than MICs of CFCL against the isolated organisms.

No adverse drug reactions were observed in these patients. Therefore, it was supported that CFCL could be used safely and usefully by intravenous administration to patients with biliary tract infection, acute peritonitis and other infectious diseases in the surgical field.