

外科領域における cefclidin の基礎的並びに臨床的検討

小野成夫, 田中豊治, 竹中能文, 加藤繁次

東京歯科大学 外科学教室*

エーザイ (株) で開発されたセファロスポリン系抗生物質である cefclidin (CFCL) の血清中濃度推移, 胆汁ならびに術後の腹腔内滲出液への移行を検討するとともに臨床検討を行った。

本剤の血清中濃度半減期は約 1.8 時間と比較的長く, 胆汁中へは投与 1 ~ 3 時間後に 8 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$, 腹腔内滲出液へは投与 3 時間後に 15 ~ 30 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を得た。

7 例に対する臨床検討では全て有効であった。本剤投与前に 5 症例より 13 株が起炎菌として同定され, それらは全て消失した。自他覚的な副作用はなく, 臨床検査値異常は好酸球軽度増多 1 例であった。

Key words : Cefclidin, 血中濃度, 胆汁移行, 腹腔内滲出液移行, 外科感染症

Cefclidin (CFCL) はエーザイ (株) で合成, 開発された注射用セファロスポリン系抗生物質で, 3 位および 7 位側鎖にそれぞれ 4-carbamoylquinuclidine 基および 5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino 基を導入した構造を有している。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで, 広い抗菌スペクトルを有しており, β -lactamase に対し極めて安定である¹⁾。

今回, 本剤の血清中濃度推移並びに胆汁および術後の腹腔内滲出液への移行, さらにこれらの経日変化を測定し, 併せて外科領域感染に対する臨床検討を行った。

I. 研究方法

本剤の胆汁移行を検討した対象症例は, 昭和 63 年 5 月より 11 月までに東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術, 総胆管切開採石後 T-tube を挿入した総胆管結石症の女性 4 例で, 年齢は 18 歳より 72 歳であった。投与は術後 3 週間以上経過し, 肝機能が正常化した時期に本剤 1g を 20ml の生理食塩水に溶解し約 3 分かけて静注し, 1, 3, 6, 24 時間後に T-tube より胆汁を採取すると同時に, 対側の肘静脈より採血した。

さらに, 1 例 (72 歳, 女性) において 1, 3 日後にも同様な方法で胆汁および血液を採取し, 胆汁移行の経日変化を検討した。

本剤の術後腹腔内滲出液への移行を検討した対象症例は 2 例とも年齢 60 歳の女性の胆石症で, 本剤の投与法は胆汁移行を検討した場合と同様に, 1g を 20ml の生理食塩水に溶解し, 術当日の夜 9 時, 術翌日からは朝 9 時, 夜 9 時の 12 時間ごとに静注した。腹腔内滲出液の

採取は, 胆嚢摘出後肝床部に先端をおいたシリコーンドレーンを通じて, 投与前及び投与後 1, 3, 6 時間目に行った。同時に対側肘静脈より採血した。腹腔内滲出液の性状は, 術翌日はごく淡い血性で, その後は淡黄色透明液であった。

1 例においては術翌日のみしか腹腔内滲出液が採取できなかったが, もう 1 例においては 3 日後の投与時まで検討し得た。

血清, 胆汁, 腹腔内滲出液の本剤の濃度測定は, Nucleosil C₁₈ 5 μm による逆相液体クロマトグラフィー法あるいは *Escherichia coli* E01174 を用いる薄層ディスク法により行った。

本剤の臨床効果を検討した症例は, 昭和 63 年 9 月より昭和 63 年 11 月までに, 東京歯科大学外科にて入院加療を施行した腹壁膿瘍 2 例, 肛門周囲膿瘍 2 例, 皮膚軟部組織の蜂巣炎 1 例, 急性膵炎 1 例, 急性胆嚢炎 1 例の計 7 例 (男性 6 例, 女性 1 例) であり, 年齢は 20 歳 ~ 55 歳であった。

本剤投与法は, 100ml の生理食塩水に 1g を溶解し, 30 分かけて 1 日 2 回点滴静注した。

細菌学的検討は, 感染巣より採取した膿をただちにケンキポーター® に入れ, 速やかに好気性並びに嫌気性培養にて行った。嫌気性培養にはガスパック法を採用した。

臨床効果は, 外科的処置の有無にかかわらず, 本剤投与後 3 日以内に感染症に関する自他覚症状, 所見の改善が見られたものを著効 (Excellent), 4 日以上 7 日以内を要したものを有効 (Good), 8 日以上を要したものをやや有効 (Fair) ならびに本剤投与にもかかわらず

*〒272 千葉県市川市菅野 5-11-13

不変または増悪したものを無効(Poor)と判定した。

副作用の検討に関しては、投与前後の末梢血の血清 GOT, GPT, ALP, BUN, Creatinine などの変動およびその他の自己覚所見を観察し判定した。

II. 成績

総胆管結石症で T-tube を総胆管に挿入し、経時的に採取された胆汁中濃度は、同時に採取した血清中濃度と共に Table 1 に示すように、静注 1 時間後の血清中濃度が $46.2 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$ と peak 値を示し、胆汁中濃度も静注 1 時間後には $8.4 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、その値は血清中濃度の約 1/5 であった。また、血清中濃度の $T_{1/2}$ は $1.82 \pm 0.31 \text{ hr}$ であった。経日的変化を検討した 72 歳の症例における初回投与日、1 日後、3 日後の胆汁中濃度、血清中濃度の経日的変化は Fig. 1 に示すように、血清中濃度は、当日、1 日後、3 日後において蓄積性は認められず、胆汁中濃度は 1 日後最高値で $7.95 \mu\text{g/ml}$ 、3 日後のそれは $20.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

胆石術後の腹腔内滲出液中濃度を経時的、経日的に測定した結果は、Fig. 2 に示すように、投与後の腹腔内の滲出液の最高値はいずれも投与後 3 時間後で、1 例においては 1 日目 $29.2 \mu\text{g/ml}$ 、3 日目 $28.4 \mu\text{g/ml}$ 、他の 1 例においては 1 日目 $15.3 \mu\text{g/ml}$ であった。また各採取時の投与前値において、腹腔滲出液中の本剤濃度がそれぞれ $4.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $9.0 \mu\text{g/ml}$ あるいは $1.8 \mu\text{g/ml}$ と認められたが、いずれも 12 時間前の本剤投与に起因するものと考えられ、このことより、腹腔内滲出液中は 1 g を 12 時間毎に投与することにより $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持しうると推察できた。

本剤の外科的感染症に対する臨床検討を 7 例に対し施行した。その患者背景、投与量、投与期間、分離菌、細菌学的並びに臨床的效果を一括して Table 2 に示した。

症例 1 は左大腿部蜂巣炎で、4 日目に炎症の諸所見が改善し、有効と判定した。

症例 2 は急性肺炎で、切開排膿後本剤を投与し、5 日目に排膿停止、また炎症の諸所見も改善したので、有効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが、排膿停止により細菌学的効果は消失と判定した。

症例 3 は腹壁膿瘍で、切開排膿、本剤使用後 6 日目に炎症の諸所見改善、8 日目に排膿停止し、有効と判定した。投与前の膿より *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたが、細菌学的効果は消失と判定した。

症例 4 も腹壁膿瘍で、切開排膿後、本剤を使用し、3 日目に排膿停止、5 日目に炎症の諸所見改善し、有効と判定した。投与前の膿より *Klebsiella pneumoniae*,

Escherichia coli が検出されたが、この症例も細菌学的効果は消失と判定した。

症例 5 は肛門周囲膿瘍で、他院で投薬(薬剤名不明)を受けていたが軽快せず、当院を受診、切開排膿後、本剤を使用し 7 日目に排膿停止、また炎症の諸所見も改善したので有効と判定した。投与前の膿より *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, γ -*Streptococcus*, *Bacteroides fragilis* が検出されたが、同様に、細菌学的効果は消失と判定した。

症例 6 も肛門周囲膿瘍で、切開排膿後、本剤を使用し 4 日目に排膿停止、また炎症の諸所見も改善したので有効と判定した。投与前の膿より *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros* が検出されたが、細菌学的効果は消失と判定した。

症例 7 は胆嚢炎で、6 日目に炎症の諸所見が改善したので有効と判定した。

臨床的検討での分離菌 13 株についての細菌学的効果は Table 3 に示すように、全株消失であった。

胆汁移行 4 例、腹腔滲出液中移行 2 例、臨床検討例 7 例の計 13 例ともに、本剤投与に関連すると思われる副作用はなかった。臨床検討例 7 例に対し、本剤投与前後の末梢血、血清 GOT, GPT, ALP, BUN, Creatinine などの変動を検討したが、臨床症例 4 で好酸球の軽度増多(前 4% → 後 10%)が見られ、本剤との関連性が疑われた以外、本剤投与によると思われる異常値は認めなかった。

III. 考 察

Cefclidin(CFCL)は、セファロsporin 骨格の 3 位、7 位にそれぞれ他のセファロsporin 系抗生物質に見られぬ側鎖を導入した、比較的長い半減期を有する抗生物質である。本剤は、健康成人を対象とした臨床第 I 相試験結果から、投与後 24 時間の尿中排泄率が 85% 以上²⁾であることが知られており、また、プロベネシドの併用により尿中排泄率に変化が認められないこと³⁾より、糸球体濾過型の抗生剤と考えられる。

今回の検討においても、腎機能異常例はなく、排泄経路としての胆汁中排泄は予想されたように比較的少なかったが、本剤の抗菌力、特にグラム陰性桿菌に対する MIC 値が低値であること¹⁾から判断すると、胆道系感染症に対しても有効な抗生物質になり得と考えられ、今回我々の臨床検討でも胆嚢炎に有効であった。

更に、腹腔内滲出液中では 1 回 1 g 1 日 2 回の投与により、長時間に亘り有効濃度を維持する結果が得られた。

また、今回の臨床検討においても軽度の好酸球増多

Table 1. Serum and bile levels of cefclidin after 1g i. v. administration

Patient (sex)	Age		Concentration of cefclidin ($\mu\text{g/ml}$)			
			1hr	3hr	6hr	24hr
T. A. (F)	72	serum	46.2	14.6	4.4	<0.2
		bile	1.9	8.0	3.2	<1.0
N. O. (F)	60	serum	63.1	27.1	9.5	<0.2
		bile	3.6	2.2	<1.0	<1.0
M. S. (F)	32	serum	40.8	13.8	3.9	<0.2
		bile	<1.0	10.6	2.6	<1.0
J. M. (F)	18	serum	34.7	12.5	4.5	<0.2
		bile	19.6	5.4	2.2	<1.0
Mean $\pm$ S. D.	45.5 $\pm$ 24.8	serum	46.2 $\pm$ 12.2	17.0 $\pm$ 6.8	5.6 $\pm$ 2.6	
		bile	8.4 $\pm$ 9.8	6.6 $\pm$ 3.6	2.7 $\pm$ 0.5	

Table 2. Clinical summary of surgical infection treated with cefclidin

Case No. Initial	Age Sex	Diagnosis (severity)	Pre-treatment	Dosage of cefclidin				Isolates before $\downarrow$ after	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect Remarks
		Underlying disease (severity)		Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route				
1 T. K.	40 M	(I)-Femoral phlegmon (moderate) —	—	1 $\times$ 2	7	14	d. i.	N. T. $\downarrow$ N. T.	unknown	good	—
2 M. O.	23 M	acute omphalitis (moderate) —	—	1 $\times$ 2	7	14	d. i.	<i>S. epidermidis</i> (+) $\downarrow$ —	eradicated	good	—
3 T. K.	47 M	abdominal abscess (moderate) —	—	1 $\times$ 2	9	18	d. i.	<i>P. aeruginosa</i> (+) $\downarrow$ —	eradicated	good	—
4 K. K.	20 M	abdominal abscess (moderate) —	—	1 $\times$ 2	5	10	d. i.	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>E. coli</i> (+) $\downarrow$ —	eradicated	good	Eos. 4-10
5 H. F.	38 M	Periproctal abscess (moderate) —	unknown	1 $\times$ 2	8	16	d. i.	<i>E. coli</i> (##) <i>E. faecalis</i> (##) <i>γ-Streptococcus</i> (##) <i>B. fragilis</i> (##) $\downarrow$ —	eradicated	good	—
6 H. K.	35 M	Periproctal abscess (moderate) —	—	1 $\times$ 2	6	12	d. i.	<i>E. coli</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (##) <i>B. fragilis</i> (##) <i>P. anaerobius</i> (##) <i>P. micros</i> (##) $\downarrow$ —	eradicated	good	—
7 K. H.	55 F	Cholecystitis (moderate) Cholelithiasis	—	1 $\times$ 2	8	16	d. i.	N. T. $\downarrow$ N. T.	unknown	good	—

N. T. : Not tested

Table 3. Bacteriological response of cefclidin on clinically isolated organisms

Isolates			No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobes	GPC	<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
		<i>γ-Streptococcus</i>	1	1		1/1
		<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
		Sub total	3	3	0	3/3
	GNZ	<i>E. coli</i>	3	3		3/3
		<i>K. pneumoniae</i>	2	2		2/2
		<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1
		Sub total	6	6	0	6/6
Anaerobes		<i>B. fragilis</i>	2	2		2/2
		<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
		<i>P. micros</i>	1	1		1/1
		Sub total	4	4		4/4
Total			13	13	0	13/13(100)

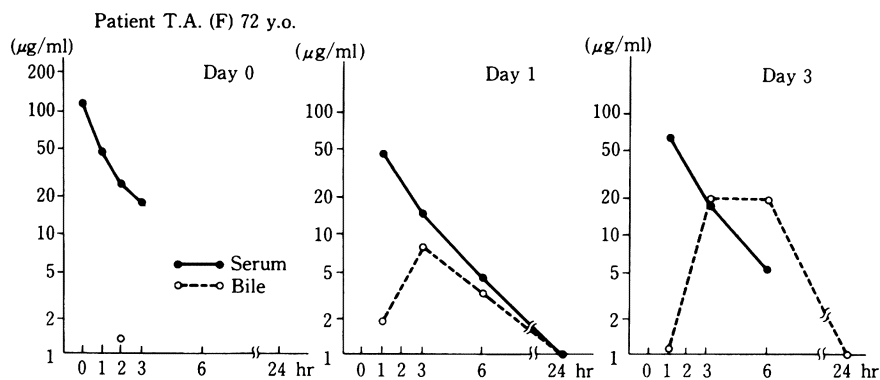


Fig. 1. Daily variation of serum and bile levels of cefclidin after consecutive 1g i.v. administration

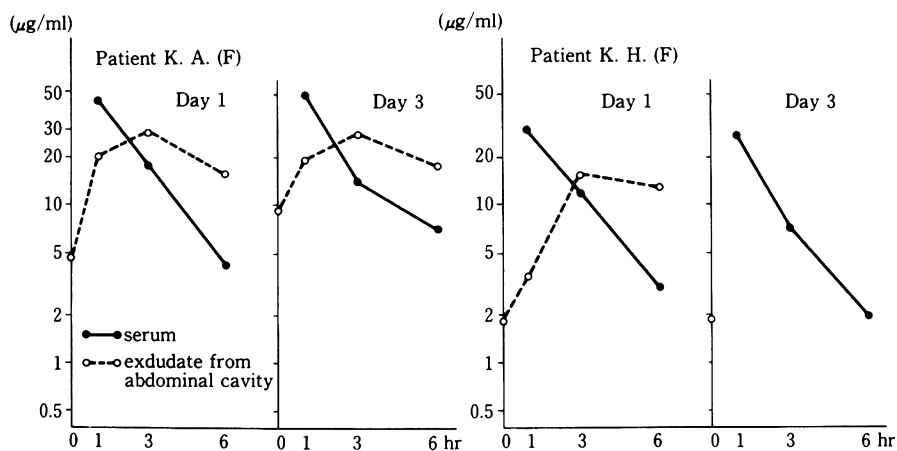


Fig. 2. Daily variation of serum and exudate from abdominal cavity levels of cefclidin after consecutive 1g i.v. administration

が見られた以外、重篤なものはみられず、本剤の安全性は高いと判断され、外科領域における感染症に対しても、その有用性が認められたと考える。

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
- 3) 嶋田甚五郎他 : Cefclidinに関する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-4) 298~307, 1992

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN IN THE SURGICAL APPLICATION

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka, Yoshifumi Takenaka and Shigetsugu Kato

Department of Surgery, Tokyo Dental College

5-11-13 Sugano Itikawa, Chiba 272, Japan

Cefclidin (CFCL), a new cephalosporin antibiotic developed by Eisai Co. Ltd., was evaluated in terms of its serum levels, bile and abdominal exudate disposition and clinical effects.

The serum half-life of this drug was about 1.8 hr. The peak level in bile was $8.4 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ at 1 hr after dosing and about a fifth to peak serum level.

On other hand, the peak level in abdominal exudate obtained from the abdominal cavity reached to $15.3 \sim 29.2 \mu\text{g/ml}$ at 3hr after dosing.

Furthermore, CFCL was evaluated in 7 patients with surgical infections.

All clinical responses were good. No side effects occurred, but one case of eosinophilia was recognized.

Our studies on CFCL confirmed the usefulness of this drug in the surgical field.