

外科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

横山 勲, 納賀克彦
川崎市立川崎病院 外科*

新しい注射用セファロsporin系抗生物質cefclidin(CFCL)の外科領域における基礎的(創滲出液, 胆汁中への移行性), 臨床的検討を行い, 以下の成績を得た。

術後総胆管結石症創滲出液中のCFCLの経時的移行濃度検討では(1g, d.i. 30分, n=3)投与後15分でピーク値 $21.1 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ であり6時間後で $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。胆汁中への経時的移行濃度検討では(1g, d.i. 30分, n=2)1例のピーク値は3時間後 $13.8 \mu\text{g/ml}$ で, 6時間後まで $7 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示し, 他の1例のピーク値は3時間後 $27.5 \mu\text{g/ml}$ であり7時間後まで $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。

外科的感染症23例に対する本剤の効果は著効6例, 有効10例, やや有効3例, 無効3例, 判定不能1例で, その有効率は72.7%(16/22)であった。特に胆道感染症では77.8%(7/9), 浅在性化膿性疾患では100%(7/7)の高い有効率が得られた。

10例より分離された13株の細菌学的検討ではグラム陽性菌4/4, グラム陰性菌3/6, 嫌気性菌3/3, 合計10/13(76.9%)の菌消失率が得られた。

副作用として23例中1例に発疹が発現した。臨床検査値異常は1例にヘモグロビン値およびヘマトクリット値の減少が, また1例にLDH上昇が認められた。

Key words: Cefclidin, 創液中移行, 胆汁中移行外科感染症, 臨床的検討

Cefclidin(CFCL)はエーザイ筑波研究所で開発された新しい注射用セファロsporin剤である。その特徴としてセファロsporin骨格の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基を配した化学構造を有している。

本剤は, 各種細菌産性の β -lactamaseに対して安定であり, グラム陽性菌からグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルを有し殺菌的に作用する¹⁾。特にグラム陰性菌のうち, ブドウ糖非醗酵菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*や第3世代セフェム剤に高度耐性を示す*Enterobacter*属および*Citrobacter*属に対しceftazidime(CAZ)より抗菌力が優れているという特徴がある。さらに血清蛋白結合率が極めて低く優れた生体内効果が期待できる²⁾。

今回我々は本剤の総胆管結石症術後患者における本剤および胆汁中移行の検討を行うとともに, 外科的感染症23例を対象に本剤の臨床効果, 安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

1) 総胆管結石症のため手術を行った3例に対し, CFCL 1gを100mlの生食水に溶解し30分かけて点滴静注後, 5分, 15分, 30分, 60分, 120分, 180分, 240分, 300分, 360分, 420分, 480分に, 経時的に創内に直径6mm(重量 $10.0\text{mg} \pm 10\%$)のpaper discをピンセットで挿入固定し, 創内の滲出液をdiscにしみこませた。摂取後は, 可及的早く -20°C 以下に凍結した。又, 同時に採血し, 血清中への濃度推移も検討した。測定は*Escherichia coli* E01174を検定菌とし, Bio-assay paper disc法³⁾を用い, 東京総合臨床検査センター研究部で行った。

2) 総胆管結石症術後Tチューブドレナージ中の2例に対し, 術後20日目の肝機能安定後本剤1gを点滴静注(100ml, 30分)し, 胆汁中移行濃度を経時的に測定した。測定は三菱油化ビーシーエルにてHPLC法で行った。

2. 臨床的検討

外科的感染症23例を対象に本剤の臨床効果および安全性を検討した。

臨床効果の判定基準は, 本剤投与開始後3日以内に

*〒210 川崎市川崎区新川通12-1

Table 1. Concentration of cefclidin in serum and wound exudate after administration of 1g d. i.

No.	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
					5 min	15	30	60	120	180	240	300	360	420	480
1	F	70	44.5	Serum	75.0	65.6	50.0	25.0	23.4	18.0	10.9	9.8	6.1	4.7	3.5
				Wound exudate	22.7	24.2	22.7	18.0	14.9	10.2	8.6	5.9	3.3	2.8	2.4
2	F	68	61.0	Serum	81.3	65.6	56.3	34.4	22.7	15.6	12.5	11.0	7.0	5.7	3.9
				Wound exudate	13.3	17.2	14.1	13.3	12.1	10.2	9.0	6.7	6.3	5.9	5.3
3	F	38	50.0	Serum	NT	84.4	50.0	25.0	21.9	12.5	8.6	6.3	5.9	NT	NT
				Wound exudate	NT	21.9	23.4	25.0	21.9	14.9	5.9	3.9	2.3	NT	NT
Mean \pm S. E.				Serum	78.2	71.9 \pm 5.1	52.1 \pm 1.7	28.1 \pm 2.6	22.7 \pm 0.4	15.4 \pm 1.3	10.7 \pm 0.9	9.0 \pm 1.2	6.3 \pm 0.3	5.2	3.7
				Wound exudate	18.0	21.1 \pm 1.7	20.1 \pm 2.4	18.8 \pm 2.8	16.3 \pm 2.4	11.8 \pm 1.3	7.8 \pm 0.8	5.5 \pm 0.7	4.0 \pm 1.0	4.4	3.9

NT: not tested

Table 2. Concentration of cefclidin in serum and bile after administration of 1g d. i.

No.	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Specimen	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)										Laboratory findings			
					5 min	15	30	60	120	180	240	300	360	420	480			
1	F	68	61	Serum	52.4	38.4	32.1	27.6	19.1	17.1	11.8	9.08	6.2	5.86	4.03	T-Bil (mg/dl)	NO.1 0.87	NO.2 0.57
				Bile	9.27	11.1	12.8	12.8	13.1	13.8	10.7	9.61	7.44	5.37	4.87	S-GOT (IU/l)	29	24
2	F	70	44.5	Serum	52.1	46.4	41.7	31.2	18.3	12.8	9.14	6.27	3.81	2.74	2.52	S-GPT (IU/l)	24	24
				Bile	12.4	16.0	21.8	22.5	23.0	27.5	22.7	20.3	14.8	10.9	8.3	ALP (IU/l)	208	277
Mean				Serum	32.4	42.4	36.9	29.4	18.7	15.0	10.5	9.68	5.00	4.30	3.28	LDH (IU/l)	318	338
				Bile	10.8	13.6	17.7	17.6	20.1	20.7	16.7	15.0	11.1	8.14	6.59	WBC (/mm ³)	4800	3300
															CRP (mg/dl)	<0.25	<0.25	

自他覚所見の緩解を認めたものを有効、自他覚所見の緩解に4日以上を要したものをやや有効、自他覚所見が不変または増悪したものを無効とした。ただし外科的処置なしで有効の症例は著効と判定した。

自他覚的な副作用と臨床検査値異常につき検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討

1) 術後創滲出液中濃度と同時に肘静脈より採血した血清中濃度はFig.1, Table 1に示した。症例1では創滲出液中濃度は投与15分後にピーク値24.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間経過とともに漸減した。症例2では同様に投与15分後にピーク値17.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間経過とともに漸減した。症例3は投与1時間後にピーク値25.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減した。3例の平均では投与15分後に21.1 \pm 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後20.1 \pm 2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し4時間後にも7.8 \pm 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 胆汁中移行濃度推移はFig.2, Table 2に示した。症例1では投与3時間後にピーク値13.8 $\mu\text{g/ml}$ であり4時間後でも10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値が得られた。症例2では投与15分後16.0 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後21.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後

22.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後23.0 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後ピーク値27.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下4時間後、5時間後、6時間後にそれぞれ22.7 $\mu\text{g/ml}$ 、20.3 $\mu\text{g/ml}$ 、14.8 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

2. 臨床的検討

Table 3に症例を示した。性別は男9例、女14例で、年齢は13歳~75歳、平均49.5歳、体重は37~85kg、平均57.8kgであった。投与量は1g \times 2/日が11例、1g \times 3/日1例、2g \times 2/日11例であった。投与期間は4~18日間、平均8.3日間で、総投与量は8~70g、平均24.0gであった。

疾患別の臨床効果判定をTable 4に示した。肝・胆道感染症9例では著効3例、有効4例、無効2例であった。腹腔内感染症2例ではともにやや有効、肛門周囲膿瘍、リンパ管炎、蜂巣炎、節の浅在性化膿性疾患7例では著効3例、有効4例で全例有効以上、創感染4例では有効2例、やや有効1例、無効1例であった。従って、23例中効果判定前に急性虫垂炎で虫垂切除術を施行した判定不能の1例を除いた22例での全体の有効率は72.7%であった。Table 5の如く、細菌学的効果は菌の消長を追跡し得た10例からグラム陽性菌4株、

Table 3. Surgical infection treated with cefclidin

No.	Name	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Pretherapy	Cefclidin administration				Surgical treatment	Isolates (before) ↓ (after)	Bacteri- ological response	Clinical efficacy	Adverse reactions	Laboratory findings
					Daily dose(g)	Term (day)	Total dose(g)	Route						
1	S. Y.	M 57	Cholecystitis Gallbladder cancer Diabetes mellitus		1×2	8	15	d. i.		N. T.	Unknown	Excellent	—	
2	M. T.	F 61	Cholecystitis Cholelithiasis		1×2	14	27	d. i.		N. T.	Unknown	Excellent		
3	C. K.	F 29	Acute cholecystitis —		2×2	9	34	d. i.		N. T.	Unknown	Excellent		—
4	M. N.	F 57	Acute cholecystitis —		2×2	7	28	d. i.	Cholecystectomy (after treatment)	(—)	Unknown	Poor		
5	K. I.	M 64	Acute cholecystitis Cholelithiasis		1×2	10	20	d. i.	Cholecystectomy (after treatment)	N. T.	Unknown	Good		
6	S. S.	F 73	Acute cholecystitis Cholelithiasis	Fosfomycin	2×2	5	20	d. i.	PTGBD	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	Persisted	Poor		Hb 11.2–10.0 Ht 33.6–30.5
7	Y. M.	F 56	Chronic cholecystitis —	Piperacillin	2×2	5	20	d. i.	PTGBD	(—)	Unknown	Good		
8	K. G.	F 50	Acute cholangitis Cholelithiasis	—	2×2	7	28	d. i.		N. T.	Unknown	Good		
9	Y. K.	M 63	Liver abscess —		2×2	18	70	d. i.	Incision and drainage	<i>E. corrodens</i> ↓ <i>Pseudomonas</i> sp.	Replaced	Good		—
10	N. S.	F 24	Wound infection Infections sacral pilonidal cyst	Fosfomycin	1×2	7	13	d. i.	Incision and drainage	<i>S. epidermidis</i> ↓ (—)	Eradicated	Good	—	—
11	H. Y.	F 70	Wound infection Cholelithiasis	Fosfomycin	2×2	7	28	d. i.	Cholecystectomy Choledochotomy	<i>Enterococcus</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. ↓ (—)	Eradicated	Good		—
12	T. S.	M 33	Burn wound infection Liver cirrhosis	Cefmetazole	1×2	6	11	d. i.	—	(—)	Unknown	Fair		
13	T. D.	F 42	Burn wound infection —	Fosfomycin Piperacillin Amikacin	1×3	5	15	d. i.	Skin graft	(—)	Unknown	Poor		—
14	C. K.	F 29	Panperitonitis : perforation of appendix —		1×2	10	19	d. i.	Appendectomy	<i>E. coli</i> ↓ (—)	Eradicated	Fair		
15	M. S.	F 75	Abdominal abscess Cecum cancer	Fosfomycin	1×2	15	29	d. i.		<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	Partially eradicated	Fair	—	LDH 364–511
16	T. A.	F 63	Periproctal abscess Rectum cancer		2×2	11	44	d. i.	Incision and drainage	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ (—)	Eradicated	Good		
17	M. K.	M 39	Periproctal abscess —		2×2	7	28	d. i.	Incision and drainage	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> sp. ↓ N. T.	Unknown	Good	—	
18	K. K.	M 45	Periproctal abscess —		1×2	8	15	d. i.	Incision and drainage	<i>E. coli</i> ↓ (—)	Eradicated	Good	—	—
19	M. G.	M 37	Periproctal abscess —		1×2	7	14	d. i.		N. T.	Unknown	Good	—	
20	T. S.	F 70	Lymphangitis Lymphedema		2×2	7	26	d. i.		<i>S. aureus</i> ↓ (—)	Eradicated	Excellent		
21	S. T.	M 41	Phlegmon —		2×2	5	20	d. i.		N. T.	Unknown	Excellent		
22	T. M.	M 48	Furuncle —		1×2	4	8	d. i.	—	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	Eradicated	Excellent		
23	M. S.	F 13	Acute appendicitis —	—	1×2	10	19	d. i.	Appendectomy	(—)	Unknown	Un- evaluable	Eruption	

N. T. : not tested PTGBD : percutaneous transhepatic gallbladder drainage

グラム陰性菌 6 株, 嫌気性菌 3 株の計 13 株で検討した。グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* 2 株, *Staphylococcus epidermidis* 1 株, *Enterococcus* sp. 1 株の計 4 株は全て消失した。グラム陰性菌では *Escherichia coli* 4 株中 2 株消失, 2 株存続, *Klebsiella pneumoniae* 1 株は存続, *Klebsiella* sp. 1 株は消失し, 計 6 株中 3 株が消失した。嫌気性菌 3 株は全て消失し, 合計 13 株中 10 株が消失し 76.9% の消失率であった。副作用として Table 3 で示した如く発疹が 1 例に発現し, 臨床検査値異常として Table 6 の如く 1 例にヘモグロビン値減少, ヘマトクリット値減少が, また 1 例に LDH 値の上昇が認められた。

III. 考 案

CFCL の創滲出液移行はまだ十分に検討されていない。これは創部の滲出液が創腔滲出液に比して極めて微量であることが障害になっている。今回我々は出口の方法²⁾ (Bioassay paper disc method) を用いて, 総胆管結石症術直後の 3 例に測定した。1g d.i. 後, 15 分のピーク濃度は $21.1 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ であり, 5 時間後には $5.5 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ が得られた。5 時間にわたって $5 \mu\text{g/}$

ml 以上の創滲出液濃度が得られることは *S.aureus* (5.08), *E.coli* (0.15), *P.aeruginosa* (2.08) 等による創感染に対する本剤の有用性が示唆される (カッコ内は本剤の MIC を示す)。又, CFCL を cefodizime (CDZM) 及び cefpirome (CPR) の創滲出液移行^{3,4)} と比較すると, CDZM と CPR のピーク濃度と 5 時間値は, 各々 CDZM で 1 時間値で $12.5 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$, $5.0 \mu\text{g/ml}$, CPR で 2 時間値で $20.9 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$, $7.28 \pm 3.83 \mu\text{g/ml}$ であり, CFCL は CDZM, CPR より創滲出液中への移行性が良好と思われる。

次に本剤の胆汁中移行について検討する。検討症例は 2 例ではあるが, 1 例目は 6 時間後 $7 \mu\text{g/ml}$ 以上, 2 例目は 7 時間後 $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が得られ, 一般に見られる胆道感染症の起炎菌⁵⁾ に対する本剤の MIC が *E.coli* (0.15), *E.cloacae* (0.59), *P.aeruginosa* (2.08) であることから¹⁾, 本剤の胆道感染症に対する有用性が示唆される。今回の臨床的検討において, 総合的臨床効果は 72.7% であった。すなわち, 胆道感染症では 9 例中 7 例に, 熱傷, 創感染等の浅在性感染疾患では 11 例中 9 例に有効以上の効果が得られ, 本剤の新薬シ

Table 4. Efficacy of cefclidin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholecystitis	7	3	2		2	7/9
Cholangitis	1		1			
Liver abscess	1		1			
Wound infection	4		2	1	1	2/4
Panperitonitis	1			1		0/2
Abdominal abscess	1			1		
Periproctal abscess	4		4			7/7
Lymphangitis	1	1				
Phlegmon	1	1				
Furuncle	1	1				
Total	22	6	10	3	3	72.7

Table 5. Bacteriological response of cefclidin

Isolates		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
G P C	<i>S. aureus</i>	2	2		
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		
	sub total	4	4		
G N R	<i>E. coli</i>	4	2	2	
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	1		
	sub total	6	3	3	
Anaerobes		3	3		
Total		13	10	3	76.9

GPC : gram positive cocci GNR : gram negative rods

ンポジウム¹⁾の外科領域での総合的臨床効果とほぼ同様の効果を示した。

副作用として、総量19g使用した13歳の急性虫垂炎の症例に、全身に発疹が生じた。中止後急速に消失した事は、本剤との関係が強く示唆された。又、臨床検査値異常として1例、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の減少が認められた。この症例は胆石症による急性胆嚢炎の症例で、経皮経肝的胆嚢ドレナージ施行したため血性胆汁が認められた事が原因と思われる、本剤投与と関係無いと思われる。更にもう1例にLDHの軽度上昇が認められている。盲腸癌の腹壁穿孔の症例で、他の肝機能に変化なく投与終了後2週間後には正常化している点、多分本剤と関係あるものと考えられる。

以上より、本剤の創部滲出液、胆汁への移行性は良

好であり、本剤の抗菌力を考え合わせると、副作用、臨床検査値異常は軽度であり、創感染、胆道系感染症を含め、外科領域への本剤の有効性は高いものと推測される。

文 献

- 1) 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
- 2) 出口浩一: 東京臨床検査センター研究部 私信
- 3) 横山 勲, 露木 建, 新井健之, 中津喬義: 外科領域における cefodizime (THR-221) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-5): 811~818, 1988
- 4) 横山 勲, 納賀克彦: 外科領域における cefpirome (CPR) の胆汁, 胆嚢壁, 創部及び創腔滲出液への移行性. *Chemotherapy* 39(S-1): 361~366, 1991
- 5) 斧 康雄, 西谷 肇, 國井乙彦: 難治性胆道感染症. *日本臨床* 46(1988年特別号): 373~382, 1988

PENETRATION OF CEFCLIDIN INTO WOUND EXUDATE AND BILE, AND CLINICAL STUDIES OF CEFCLIDIN FOR SURGICAL APPLICATION

Isao Yokoyama and Katsuhiko Nohga

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,
12-1 shinkawadori, kawasaki-ku, kawasaki 210, Japan

We investigated the clinical efficacy of cefclidin (CFCL), a newly developed injectable antibiotic, against various surgical infections. We also studied the drug distribution into wound exudate and bile.

The CFCL concentrations in exudate were $21.1 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ after 15 min. and $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ after 6 hours. The concentration of CFCL in bile was $26.7 \mu\text{g/ml}$ after 3 hours with 30 min. drip infusion of 1g of CFCL.

The clinical efficacy of CFCL was evaluated in 23 cases cholecystitis (7), wound infection (4), periproctal abscess (4), cholangitis (1), liver abscess (1), panperitonitis (1), abdominal abscess (1), lymphangitis (1), phlegmon (1), furuncle (1) and an unevaluable case (1) with appendicitis. There was seen excellent in 6 cases, good in 10 cases, fair in 3 cases, poor in 3 cases and unevaluated 1 case showing 72.7% efficacy rate. The bacteriological response was investigated in 13 strains Gram-positive bacteria (4 strains), Gram-negative bacteria (6 strains), and anaerobes (3 strains) exhibiting 76.9% of the eradication rate. Adverse drug reactions were recognized 1 case with eruption and mild abnormal laboratory findings were noted in 2 cases.