

外科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

由良二郎, 品川長夫, 石川周, 水野章,
 真下啓二, 保里恵一, 鈴井勝也, 桜井敏
 村元雅行, 中村司, 石原博
 名古屋市立大学 第一外科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefclidin について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*に対する MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) はそれぞれ 12.5/100, 0.1/0.78, 0.1/0.39, 3.13/12.5 であり、 *S.aureus* に対しては ceftazidime(CAZ) と同程度で、 cefazolin, cefotiam, cefmenoxime(CMX) に比べ劣るが、 *E.coli*, *K.pneumoniae* に対しては CAZ, CMX と同等以上の抗菌活性を示し、 *P.aeruginosa* に対しては aztreonam を含めた比較薬剤の中で最も優れていた。

(2) 胆汁および腹水中移行：1g 静注後の胆汁中濃度は 6 例の平均で投与 1 時間後に $17.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ のピークに達した。反復投与では胆汁中の蓄積傾向は認められなかった。また 5 例における 1g 静注後の腹水中濃度の平均値のピークは $30.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症 24 例に使用し、著効 3 例、有効 11 例、やや有効 6 例、無効 3 例、判定不能 1 例で、有効率は 61% であった。また、細菌学的には消失 4 例、部分消失 4 例、不变 2 例、菌交代 5 例で消失率は 60% であった。副作用の発現はなく、臨床検査値の異常変動は 6 例に認められたが、いずれも投与終了後には改善しており、臨床的に問題となることはなかった。

Key words : Cefclidin, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

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ェム系抗生物質であり、セファロスポリン骨格の 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 基を導入している。本剤の特徴は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示し、特にグラム陰性菌のうち、ブドウ糖非醸酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や、第 3 世代セフェムに高度耐性を示す *Enterobacter* や *Citrobacter* に対して優れた抗菌力を示すことである。また、各種の β -lactamase に対して安定であること、さらには血清蛋白結合率が極めて小さいことなどから、優れた生体内効果が期待できる。本剤は急性、亜急性の毒性試験、生殖試験、抗原性試験、変異原性試験等がすでに実行され、さらに臨床第一相試験の成績などより、安全性について特に問題のないことが確認されている¹⁾。

今回われわれは本剤の外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

教室保存の病巣分離菌のうち、 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa* の各 20 株について、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、 ceftazidime(CAZ)²⁾, cefmenoxime(CMX)³⁾, cefotiam(CTM)⁴⁾, cefazolin (CEZ)⁵⁾, aztreonam(AZT)⁶⁾ における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は MIC 2000 システムによる Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり、最終接種菌量は 10^5 個/ml である。

2. 胆汁および腹水中移行

胆石症術後の 3 例と、消化器癌再発による閉塞性黄疸で PTCD チューブを留置した 3 例を対象として本剤

*〒467名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

の胆汁中移行を検討した。投与方法は本剤1gを生理的食塩水20mlに溶解して緩徐に静注し、投与前から8時間後までの胆汁中濃度を経時的に測定した。また、胆石症術後の1例では、反復投与(1g×2/日、静注)における胆汁中の濃度変化を経日的に3日間検討した。

腹水への移行については、胆石症で胆囊摘出術施行後の4例と、胃癌の穿孔による腹膜炎で緊急手術を施行した1例を対象として、手術直後より腹水中濃度を本剤の投与後8時間まで経時的に検討した。薬剤の投与方法は胆汁中移行と同様に本剤1gを静注とし、腹水の採取は、腹腔内に留置したサンプドレーンに持続吸引器を接続して規定時間までに得られた全量の腹水を回収し、測定に供した。

胆汁と腹水および血漿中の本剤の濃度は、*E. coli* E01174を検定菌とする薄層ディスク法によるbioassay法にて測定した。

3. 臨床的検討

教室ならびにその関連施設である名古屋市立緑市民病院外科とNTT東海総合病院外科において治験参加の同意を得られた外科の感染症24例にCFCLを使用し、その臨床効果、安全性、有用性について検討した。なお、試験に先立ち患者にペニシリン系およびセフェム系に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。投与方法は本剤1gを生理食塩水100mlに溶解し、30分から60分かけて点滴静注した。

臨床効果の判定は原則として教室の判定基準によった。すなわち、著効とは主要症状の2/3以上が3日以内に消失または軽快したもの、有効とは主要症状の2/3以上が5日以内に消失または軽快したもの、やや有効とはなんらかの症状の改善のみられたもの、無効とはなんら症状の改善をみないものまたは悪化したものとした。細菌学的效果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、減少、不变、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

S. aureus 20株では本剤のMICは3.13~100μg/mlに分布し、そのピークは12.5μg/ml、MIC₅₀/MIC₉₀(μg/ml)は12.5/100であった。これはCAZとはほぼ同等の抗菌力で、CEZ、CTM、CMXに比べ劣っている。AZTは全株100μg/ml以上の耐性を示した。

E. coli 20株では本剤は0.1μg/mlにMICのピークを認め、MIC₅₀/MIC₉₀(μg/ml)は0.1/0.78で、かつ全株が1.56μg/ml以下で発育が阻止されるという極めて

優れた結果であった。これはCEZに大きく優り、CTM、CAZより2~4倍優れた抗菌力で、CMX、AZTとはほぼ同等の成績であるが、CEZ、CTM、CAZ、AZTには50μg/ml以上の耐性菌がそれぞれ2~6株認められた。

K. pneumoniae 20株では本剤のMICは全株3.13μg/ml以下で、そのピークは0.1μg/ml、MIC₅₀/MIC₉₀(μg/ml)は0.1/0.39であった。AZTはわずかであるが本剤よりも優れた抗菌力を示し、CMX、CAZはやや劣っていた。CTMは本剤より2~8倍大きなMICを示し、CEZに対しても本剤は大きく優っていた。

P. aeruginosa 20株に対しては本剤は6剤の中で最も優れた抗菌力を示し、MIC₅₀/MIC₉₀(μg/ml)は3.13/12.5であった。これに対しCAZ、AZTでは25μg/ml以上の耐性株がほぼ半数をしめており、CMXはさらに劣っていた。また、CEZ、CTMに対しては全株が100μg/ml以上の耐性を示した。

2. 胆汁および腹水中移行

胆汁中移行 (Fig.1)：本剤1gを静注した際の血漿中濃度は6例の平均で1時間後53.1μg/ml、2時間後34.6μg/ml、3時間後28.1μg/ml、4時間後19.4μg/ml、6時間後12.3μg/mlであった。これに対し胆汁中濃度は1時間後に17.4μg/mlのピークに達し、以後2時間後12.7μg/ml、3時間後10.3μg/ml、4時間後7.3μg/ml、6時間後5.2μg/ml、8時間後3.6μg/mlと漸減した。血漿中濃度との比較では約1/3の濃度で推移しており、本剤は胆汁中へは低濃度移行の薬剤と考えられた。6例における最高胆汁中濃度は9.1μg/mlから31.2μg/mlまで約3倍の格差があるが、各症例の背景因子を検討した結果では基礎疾患の良・悪性別、黄疸の有無、トランスマニナーゼの上昇程度、胆汁酸製剤の投与等と本剤の胆汁中移行との間には明らかな関係を見出しえなかった。また、本剤の反復投与による3日間の経日的な観察では、投与2時間後に10.9から15.8μg/mlの濃度を示し、胆汁中での明かな蓄積傾向は認められなかった (Fig.2)。

腹水中移行 (Fig.3)：5例における本剤1g静注時の腹水中濃度の平均は投与後1時間までが30.6μg/ml、1時間から2時間後までが同じく30.6μg/mlで、以後漸減し、6時間から8時間後までの濃度は4.3μg/mlであった。これらの結果は血漿中濃度とほぼ同程度の値であった。また、穿孔性腹膜炎1例と胆石症4例との比較では、本剤の腹水中移行に異なった傾向は見出せなかった。なお、同時に検討した尿中排泄は、3例の平均で投与後8時間までの累積排泄率は78.5%であった。

3. 臨床使用成績

Table 1. Antimicrobial activity of cefclidin and other antibiotic agents

Isolate (no. of strains)	Drug	range	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
			50%	90%	peak value
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	Cefclidin	3.13~100	12.5	100	12.5
	Ceftazidime	3.13~>100	12.5	50	12.5
	Cefmenoxime	0.78~100	3.13	100	1.56
	Cefotiam	0.2~>100	1.56	>100	0.78
	Cefazolin	0.1~>100	0.78	>100	0.39
	Aztreonam	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (20)	Cefclidin	≤0.05~1.56	0.1	0.78	0.1
	Ceftazidime	0.1~50	0.39	1.56	0.2
	Cefmenoxime	≤0.05~3.13	0.2	0.78	0.1
	Cefotiam	0.1~>100	0.78	6.25	0.78
	Cefazolin	0.78~>100	3.13	>100	1.56
	Aztreonam	≤0.05~50	0.2	0.78	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	Cefclidin	≤0.05~3.13	0.1	0.39	0.1
	Ceftazidime	≤0.05~12.5	0.39	0.78	0.39
	Cefmenoxime	≤0.05~0.78	0.2	0.78	0.78
	Cefotiam	≤0.05~25	0.39	25	0.2
	Cefazolin	0.78~>100	1.56	100	1.56
	Aztreonam	≤0.05~1.56	0.1	0.2	≤0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	Cefclidin	0.78~>100	3.13	12.5	1.56, 12.5
	Ceftazidime	0.78~>100	6.25	100	100
	Cefmenoxime	1.56~>100	100	>100	>100
	Cefotiam	>100	>100	>100	>100
	Cefazolin	>100	>100	>100	>100
	Aztreonam	0.39~>100	25	>100	3.13, 12.5, 50, 100, >100

Table 2. Distribution of patients classified by age and sex

Age	Female	Male	Total
≤29	0	2	2
30~39	0	4	4
40~49	4	2	6
50~59	1	5	6
60~69	2	2	4
70≤	1	1	2
Total	8	16	24

対象症例は22歳から76歳まで（平均49.1歳）の男性16例と女性8例であり（Table 2），疾患の内訳は腹膜炎10例，腹腔内膿瘍8例，腹壁膿瘍3例，肛門周囲膿瘍，急性胆嚢炎，創感染がおのおの1例ずつであった。また，本剤の投与回数は1日2回が21例，1日3回が2例，1日3回から2回へ変更したものが1例であり，投与日数は3日から13日まで（平均7.3日），1回投与量は全例1gであり，総投与量は6gから26gまで（平均14.7g）であった。

Table 3にこれら24例の概要を示した。全体を通しての臨床効果は著効3例，有効11例，やや有効6例，無効3例，判定不能1例で，有効率は61%であった。判定不能の1例は十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎の症例で，本剤投与開始3日後に腹部ドレーン周囲より小腸の脱出・壞死を来たし，再開腹術となり，以後の抗生物質は他剤へ変更したため脱落例とした。

疾患別（Table 4）にみると著効または有効例は腹腔

内膿瘍が8例中4例，腹壁膿瘍が3例中1例とこれらの疾患における効果が，残る他の疾患に比べ有意の差ではないが不良な傾向にあり，そのうち無効あるいはやや有効であった症例にはいずれも，縫合不全，胆汁漏，脾液漏，急性脾炎，腫瘍の中心壞死・腹壁浸潤などの難治となる背景が存在した。また，病巣からの分離菌別に臨床効果を検討すると（Table 5），単独菌感染の5例ではグラム陽性球菌，グラム陰性桿菌のいずれの分離症例においても有効の結果が得られた。これに対し複数菌分離の10例では有効以上は3例にとどまった。分離菌別での細菌学的効果の比較でも（Table 6），単独菌感染では消失あるいは菌交代が5例中4例を占めるのに対し，複数菌分離例では10例中5例に留まった。全体では15例中9例（60%）の細菌消失率（菌消失例数+菌交代例数/検索例数）であった。

本剤の投与に伴う自他覚的副作用の発現は認められなかった。臨床検査値の異常変動は6例に認められ

Table 3. Clinical summary of infectious patients treated with cefclidin

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis and Severity	Underlying disease and Severity	Daily dose (/day)	Term (day)	Total dose (g)	Clinical effects	Bacteriological effects	Isolates (before) ↓ (after)	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Pre-therapy	Adverse reactions	Laboratory findings
1	A. A.	61	F	Panperitonitis Severe	Uterine cancer proctitis Radiation proctitis Ileus Severe	1g × 3	7	21	Poor	Persisted	<i>S. milleri</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. lentum</i> ↓ <i>S. avium</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>C. innocuum</i>	1.56 100< 100< 100< 100< 50	(-)	None	GOT 12-37-53
2	T. I.	50	M	Panperitonitis Severe	Gastric cancer Severe	1g × 3 1g × 2	1 7	17	Good	Unknown	<i>T. glabrata</i> <i>C. albicans</i> ↓ <i>T. glabrata</i> ↓ <i>X. malophilia</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	6.25 50	(-)	None	GOT 16-65-25 GPT 9-115-48 ALP 114-612-405 γ -GTP 15-358-103 LAP 36-278-112
3	K. K.	27	M	Perforative panperitonitis (Duodenal ulcer) Severe	(-)	1g × 2	9	17	Fair	Eradicated	<i>S. sanguis</i> <i>P. micros</i> <i>C. albicans</i> ↓ <i>C. albicans</i>	0.78 0.2	Unknown	None	None
4	Y. T.	22	M	Perforative peritonitis (Duodenal ulcer) Moderate	(-)	1g × 2	8	16	Excellent	Unknown	(-) ↓ (-)		(-)	None	Eosino (%) 0-3-9-4 γ -GTP 19-36-68-43
5	I. K.	43	M	Perforative peritonitis (Duodenal ulcer) Moderate	(-)	1g × 2	3	6	Un-evaluable	Unknown	<i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ Not examined	100<	(-)	None	None
6	S. K.	49	F	Perforative peritonitis (Acute appendicitis) Moderate	(-)	1g × 2	10	19	Good	Replaced	<i>C. freundii</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.1 100	(-)	None	None
7	T. Y.	33	M	Perforative peritonitis (Acute appendicitis) Moderate	(-)	1g × 2	8	15	Good	Unknown	(-) ↓ (-)		(-)	None	None
8	N. M.	39	M	Perforative peritonitis (Acute appendicitis) Severe	(-)	1g × 2	10	19	Excellent	Eradicated	<i>E. equinus</i> <i>S. milleri</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. lentum</i> ↓ (-)	1.56 1.56 100< 100< (-)	Cefazolin	None	None
9	T. E.	46	F	Local peritonitis (Acute appendicitis) Moderate	(-)	1g × 2	7	14	Good	Unknown	(-) ↓ Not examined		(-)	None	None
10	S. Y.	45	F	Local peritonitis (Acute appendicitis) Moderate	(-)	1g × 2	5	10	Good	Unknown	(-) ↓ (-)		(-)	None	None
11	T. H.	57	F	Abscess (Abdominal wall) Moderate	Gastric cancer Severe	1g × 2	9	18	Fair	Replaced	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. perfringens</i> <i>T. glabrata</i> <i>C. albicans</i> ↓ <i>Serratia</i> sp.	0.1 0.78	Cefmenoxime Piperacillin	None	None
12	T. H.	34	M	Abscess (Abdominal wall) Mild	Crohn's disease Moderate	1g × 2	7	14	Good	Unknown	(-) ↓ <i>C. albicans</i>		Unknown	None	None
13	M. S.	52	M	Phlegmon (Abdominal wall) Mild	Rectal cancer Liver metastasis Obstructive jaundice Severe	1g × 2	6	11	Fair	Partially eradicated	<i>S. mitis</i> <i>S. sicuri</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. parapsilosis</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	1.56 6.25 100 1.56 6.25 >100	(-)	None	None

CHEMOTHERAPY

SEPT. 1992

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis and Severity	Underlying disease and Severity	Daily dose (/day)	Term (day)	Total dose (g)	Clinical effects	Bacteriological effects	Isolates (before) ↓ (after)	MIC	Pre-therapy	Adverse reactions	Laboratory findings
14	K. I.	32	M	Periprosthetic abscess Moderate	(-)	1g×2	8	15	Good	Replaced	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>S. constellatus</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	0.1 100 0.2 3.13 100c	(-)	None	None
15	H. T.	62	F	Acute cholecystitis Severe	(-)	1g×2	5	9	Fair	Unknown	Not examined ↓ <i>E. cloacae</i>	0.1	(-)	None	None
16	M. A.	65	M	Postoperative intraabdominal abscess Moderate	Gall bladder cancer Leakage of hepatic-jejunojejunostomy Moderate	1g×2	13	26	Fair	Replaced	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>B. capillosus</i> ↓ <i>A. xylosoxydans</i>	0.05 0.39 3.13 12.5 >100	(-)	None	WBC 5,800-2,900
17	K. Y.	76	M	Postoperative intraabdominal abscess Mild	Gastric cancer Mild	1g×2	7	14	Good	Eradicated	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	1.56	(-)	None	None
18	K. K.	52	M	Postoperative intraabdominal abscess Moderate	Acute pancreatitis Bile leakage Moderate	1g×2	6	11	Poor	Partially eradicated	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i> ↓ <i>K. oxytoca</i> <i>Enterococcus sp.</i>	0.1 0.1	Forfomycin Minocyclin	None	None
19	M. K.	61	M	Postoperative intraabdominal abscess Moderate	(-)	1g×2	5	10	Good	Replaced	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. hominis</i>	0.78 6.25	Oflloxacin	None	None
20	Y. Y.	41	M	Postoperative intraabdominal abscess Severe	Diabetes mellitus Mild Bile leakage Moderate	1g×2	7	14	Fair	Partially eradicated	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. ureolyticus</i> <i>C. albicans</i>	3.13 0.78 3.13 100c 0.1 25	Céfoxime	None	None
21	H. K.	48	F	Intraabdominal abscess Moderate	Ascending colon cancer Severe	1g×3	6	16	Poor	Unknown	Not examined ↓ <i>S. equinus</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>Peptostreptococcus sp</i>	1.56 100 100c 12.5	(-)	None	GOT 9-64-34 GPT 11-56-62
22	F. M.	70	F	Postoperative intraabdominal abscess Moderate	Gastric cancer Moderate	1g×2	7	14	Good	Persisted	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	6.25 6.25	(-)	None	GOT 35-123-241 GPT 70-148-309 ALP 217-283-374 LDH 144-186-234 γ-GTP 72-147-209 LAP 55-83-107
23	S. T.	59	M	Postoperative intrapelvic abscess Mild	Metastatic liver tumor Rectal cancer Moderate	1g×2	8	16	Good	Eradicated	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	100	Latamoxef	None	None
24	M. K.	54	M	Postoperative wound infection Mild	Intrapelvic recurrence of rectal cancer Moderate	1g×2	6	11	Excellent	Partially eradicated	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i>	6.25 0.05 6.25 100	Cefotetan	None	None

Table 4. Clinical efficacy of cefclidin classified by infections

Diagnosis	Total Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate
Peritonitis	10	2	5	1	1	1	7/9
Abscess (Abdominal wall)	3		1	2			1/3
Perirectal abscess	1		1				1/1
Acute cholecystitis	1			1			0/1
Intraabdominal abscess	8		4	2	2		4/8
Wound infection	1	1					1/1
Total	24	3	11	6	3	1	14 /23(61%)

Table 5. Clinical efficacy of cefclidin classified by isolates

	Isolates	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
monomicrobial infection	Aerobic gram positive cocci <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>		2			2
			1			1
	subtotal		3			3
polymicrobial infection	Aerobic gram negative rods <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>		1			1
			1			1
	subtotal		2			2
	2 strains	1		3	1	5
	3 strains				1	1
	4 strains	1	1	2		4
subtotal		2	1	5	2	10
Total		2	6	5	2	15

Table 6. Bacteriological effects of cefclidin classified by isolates

	Isolates	Eradicated	Partially eradicated	Persisted	Replaced	Total
monomicrobial infection	Gram positive cocci <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	1		1		2
		1				1
	subtotal	2		1		3
	Gram negative rods <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>				1	1
					1	1
	subtotal				2	2
polymicrobial infection	2 strains	1	3		1	5
	3 strains			1		1
	4 strains	1	1		2	4
subtotal		2	4	1	3	10
Total		4	4	2	5	15(60%)

Table 7. Abnormal laboratory findings

Case		Items	Before	During	After	Follow up
No.	Name					
1	A.A.	S-GOT (U/l)	12	32	37	53
2	T.I.	S-GOT (U/l)	16	15	65	25
		S-GPT (U/l)	9	21	115	48
		ALP (U/l)	114	153	612	405
		γ -GTP (U/l)	15	33	358	103
		LAP (U/l)	36	58	278	112
4	Y.T.	Eosino (%)	0	3	9	4
		γ -GTP (U/l)	19	63	68	43
16	M.A.	WBC (/mm ³)	5,800	5,000	2,900	3,400
21	H.K.	S-GOT (U/l)	9	18	64	34
		S-GPT (U/l)	—	11	56	62
22	F.M.	S-GOT (U/l)	35	123	241	56
		S-GPT (U/l)	70	148	309	61
		ALP (U/l)	217	283	374	129
		LDH (U/l)	144	186	234	138
		γ -GTP (U/l)	72	147	209	52
		LAP (U/l)	55	83	107	50

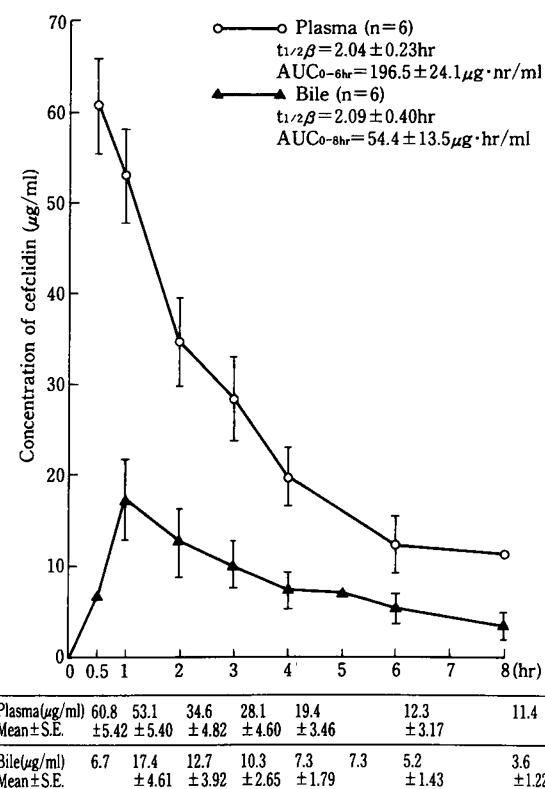


Fig. 1. Mean plasma concentration and biliary excretion of cefclidin after intravenous injection of 1g in patients

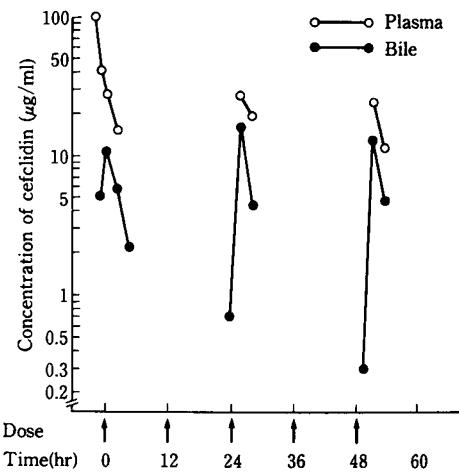


Fig. 2. Plasma and bile concentrations following the intravenous administration at equal time intervals of five doses of cefclidin

(Table 7), その主なものはトランスマニナーゼの上昇をはじめとする肝機能異常であった。症例22では GOT : 241, GPT : 309と高度の上昇を来し、たぶん本剤と関連有りと判定されたが、薬剤の投与中止により軽快改善した。他の5例では変動の程度は比較的軽度であり、本剤の投与終了後には改善傾向を示した。

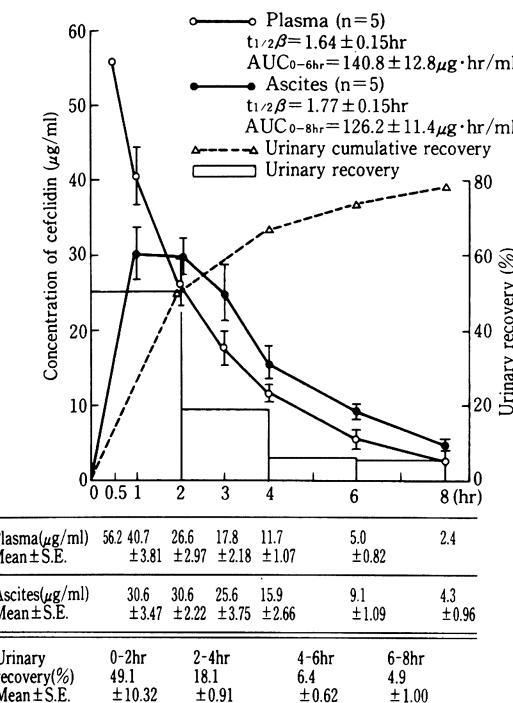


Fig. 3. Mean plasma and ascites concentrations and urinary recovery of cefclidin after intravenous injection of 1g in patients

IV. 考 察

本剤は *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌に対しては非常に優れた抗菌力を示し、CAZに優っていた。とくに *P.aeruginosa* に対しては MIC_{50}/MIC_{90} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) が 3.13/12.5 と比較薬剤の内で最も優れており、良好な臨床成績が期待された。これに対し、*S.aureus* に対しては CAZ と同様十分な抗菌力は認められなかった。

一方、胆汁中移行は蛋白結合率が小さいことから予想されるように、血漿レベルに比較し低濃度で移行する。しかしながら 1g 静注時にそのピークは 6 例の平均で $17.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達する。胆汁中細菌の主体は *Enterococcus group* を除けばほとんどがグラム陰性桿菌であることを考慮すれば、本剤のグラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力により、胆道感染時にも十分効果が期待できるものと推察された。また、腹水中濃度は 1g 静注時に最高 $30.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、グラム陰性桿菌を主体とする腹膜炎の治療には十分な濃度と考えられた。

以上の抗菌力および体内動態の結果から、本剤は腹

部を主とする外科領域感染症において良好な臨床成績が期待されたが、我々の施設における 24 例の検討の結果は有効率 61%、菌の消失率 60% と比較的低い数値にとどまった。これは今回の検討症例のうち、末期癌、放射線・抗癌剤治療後、縫合不全、術直後からの胆汁・脇液漏と急性膀胱炎、腫瘍の中心壊死や腹壁浸潤への感染合併等、重症あるいは難治性と考えられる症例が 7 例と比較的多く、その臨床効果がいずれも無効あるいはやや有効の結果になったためと考えられる。細菌学的にもこれらの症例においては、薬剤投与前の菌検索ができなかった 1 例を除いては、いずれも複数菌感染であり、消失あるいは菌交代を得たものは 6 例中 2 例に過ぎなかった。これに対し、その他の症例では有効以上が 16 例中 14 例 (88%)、菌の消失あるいは菌交代が 9 例中 7 例等、満足できる結果が得られている。検討症例の構成が臨床効果ならびに細菌学的效果に大きな影響を及ぼしたものと推察される。

本剤の投与に際しての自他覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動は 6 例に認められたが、いずれも投与中止後には改善しており、安全性についてはとくに問題ないものと考えられた。

以上の基礎的・臨床的検討の結果から本剤は外科感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 斎藤 玲, 島田 騰: 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) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 真下啓二, 中村明茂, 三宅 孝, 林宇多子: 外科領域における ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3) : 710-716, 1983
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 松垣啓司, 花井拓美, 早川義秋, 柴田清人: 外科領域における cefmenoxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1) : 632-640, 1981
- 4) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における cefotiam の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27(S-3) : 427-433, 1979
- 5) 柴田清人, 伊藤忠夫, 藤井修照, 品川長夫, 高橋英城: 外科領域における cefazolin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 18 : 714-723, 1970
- 6) 由良二郎, 他: 外科領域における aztreonam の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-1) : 611-626, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN FOR SURGICAL APPLICATION

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno,
Keiji Mashita, Keiichi Hori, Katsuya Suzui, Satoshi Sakurai,
Masayuki Muramoto, Tsukasa Nakamura and Hiroshi Ishihara

The 1st. Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School
1 Kawazumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Tokyo

Basic and clinical studies on cefclidin (CFCL), a newly developed injectable cephem antibiotic, were carried out in the field of surgery, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity MIC_{50}/MIC_{90} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) of CFCL against clinical isolates from surgical infections, of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, were 12.5/100, 0.1/0.78, 0.1/0.39, and 3.13/12.5, respectively. Antibacterial activity of CFCL against *S.aureus* was as strong as those of ceftazidime (CAZ). However, the activity of CFCL against *E.coli* and *K.pneumoniae*, was equal or superior to activities of CAZ, and CFCL showed the most powerful activity against *P.aeruginosa* among all drugs tested.

2. Penetration into bile and ascites : Biliary levels of CFCL were determined in 6 patients. The mean peak level of CFCL after the administration at 1 hour after dosing of 1g (i.v.) was $17.4\mu\text{g}/\text{ml}$. No accumulation of CFCL was recognized in bile after the repeat administration. Meanwhile, the mean peak level of CFCL in ascites on for 5 patients reached $30.6\mu\text{g}/\text{ml}$ after the dosing of 1g (i.v.)

3. Clinical results : CFCL was administered to 24 patients with surgical infections. The clinical responses were excellent in 3 cases, good in 11, fair in 6, poor in 3, unevaluable in 1 and the overall efficacy rate was 61%. Bacteriological responses were eradicated in 4 cases, partially eradicated in 4, persisted in 2, replaced in 5 and the overall eradicated rate was 60%.

No adverse reaction was noted. Abnormal laboratory findings were recognized in 6 cases but these abnormal changes returned to normal ranges after the termination of dosing.