

外科領域における cefclidin の基礎的・臨床的検討

横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 沖田光昭,
檜山英三, 今村祐司, 村上義昭, 津村裕昭,
宮本勝也, 平田敏明, 松浦雄一郎
広島大学医学部 総合診療部, 第一外科*

三好信和, 中井隼雄
呉共済病院 外科

岸 明宏, 武沢 巖
加計町立病院 外科

新しく開発されたセファロsporin系注射用抗生物質である cefclidin (CFCL) について、主として消化器外科患者病巣から分離した各種細菌に対する抗菌力を検討するとともに消化器外科感染症に投与し、臨床効果、安全性について検討した。

各種細菌に対する CFCL の最小発育阻止濃度 (MIC) について検討した結果は次の通りであった。グラム陽性球菌では methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* については MIC のピーク値は各々 6.25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp. では MIC のピーク値はともに 100 $\mu\text{g/ml}$ と高い MIC 値を示した。グラム陽性球菌全体としてみると、CFCL は弱い抗菌力であった。

グラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* は全株 MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CFCL は極めて優れた抗菌力を示した。*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* も 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、CFCL は良好な抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* では 85%, *Acinetobacter anitratus* では全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC に分布し、良好な抗菌力を示した。*Serratia marcescens*, *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia* は各々 MIC のピーク値が 12.5, 25, 25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC 値を示した。

消化器外科感染症 26 例に CFCL を投与して検討した。1 例は予防投与のため除外とした。その結果、臨床効果は著効 1 例、有効 20 例、やや有効 4 例と有効以上の有効率 84% と優れた臨床効果を認めた。投与前に細菌を検出し得た 18 例中 14 例、77.8% に菌の消失を認めた。副作用としては全例認めなかったが、投与前後の臨床検査値の異常として 1 例に好酸球増多、1 例に GOT, GPT, ALP, γ -GTP, LAP の上昇が認められ、本剤との因果関係が疑われた。

以上のように CFCL はとくにグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、臨床効果も優れ、安全性も高い優れた抗生物質と考えられた。

Key words : Cefclidin, 消化器外科感染症, MIC, 臨床的検討

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社にて開発された新しい注射用セファロsporin 剤であり、その特徴としてグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性桿菌、

中でも各種抗菌剤が効果を発揮しがたい *Pseudomonas aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌作用を有する。その抗菌作用は殺菌的であるとされ、最小発育阻止濃度

(MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) がほぼ一致している¹⁾。

現在、最も治療に難渋する外科領域の術後感染病巣分離菌を検討するとグラム陽性球菌では methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus* sp. とグラム陰性桿菌では *P.aeruginosa*, *Enterobacter* sp. などが主体を占める²⁾。*Enterococcus* sp. の病原性は低いので大きな問題とはならないが、MRSA と *P.aeruginosa* は術後感染で大きな問題となる。このような観点からすると、抗菌力で *P.aeruginosa* を中心とするグラム陰性桿菌に強い殺菌力を有する CFCL を外科感染症の治療剤として、外科病巣分離菌に対する抗菌力、臨床使用における効果と安全性を検討することは意義があるものと思われる。そこでわれわれは本剤の供与を受け、主として消化器外科感染症を対象として検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料および方法

広島大学第一外科に入院、加療を行った主として消化器外科患者病巣から分離した *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter anitratus*, *Proteus vulgaris*, *Xanthomonas maltophilia* について CFCL および比較のために若干の β -ラクタム系抗生物質についての最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会、MIC 小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml、使用した培地は感受性測定用培地 (栄研) である。また *S.aureus* については methicillin (DMPPC) の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の菌を MRSA とし、その他の菌を methicillin sensitive *S.aureus* (MSSA) とした。

2. 成績

グラム陽性球菌では MIC の分布を Table 1 に示した。すなわち MSSA 14 株では MIC のピーク値は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、他剤と比較すると latamoxef (LMOX) とほぼ同等と劣っていた。MRSA 18 株では MIC のピーク値は $100\mu\text{g/ml}$ で、他剤も同じ様な傾向であり、単剤での臨床効果は望めないと考えられた。CNS 44 株の MIC 分布をみると MIC のピーク値は $3.13\mu\text{g/ml}$ であったが、他剤と比較すると高い値であった。全般的に *Staphylococcus* sp. では CFCL の MIC は高いものが多く認められ、他剤と比較して多くのものに劣っていると思

われたが、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が少ない印象を受けた。

Enterococcus sp. 63 株の MIC 分布をみると MIC のピーク値は $100\mu\text{g/ml}$ であり、臨床効果は期待できないと考えられた。他剤と比較すると imipenem (IPM), cefuzonam (CZON) より劣り、LMOX より優っていた。

グラム陰性桿菌の MIC 分布は Table 2-1, 2 に示した。*E.coli* 45 株では MIC のピーク値は $0.10\mu\text{g/ml}$ 、全株 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、極めて良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ) より格段に優れていた。

K.pneumoniae 15 株、*K.oxytoca* 7 株ではいずれも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり、極めて優れた抗菌力を有していた。他剤と比較すると、 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以上の株が認められないという意味でどの薬剤より優れていた。

E.cloacae 14 株の MIC 分布をみるとピーク値は $0.39\mu\text{g/ml}$ 、全株 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて良好な抗菌力であった。他剤と比較すると IPM とほぼ同等、他剤より優れていた。

E.aerogenes 7 株の MIC もピーク値 $0.39\mu\text{g/ml}$ 、全株 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力を有していた。他剤と比較すると IPM と同等またはやや優れ、他の薬剤より優れた抗菌力であった。

C.freundii 9 株でも全株 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると IPM よりやや劣っていたが、その他の薬剤より優れていた。

M.morganii 17 株の MIC はピーク値 $0.10\mu\text{g/ml}$ 、全株 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて優れた抗菌力であった。比較した他のどの薬剤より優れていた。

S.marcescens 9 株の MIC をみるとピーク値は $12.5\mu\text{g/ml}$ と比較的高い値であった。他剤と比較すると IPM より劣るものの他の薬剤よりは優れていた。

P.aeruginosa 47 株の MIC 分布をみると MIC のピーク値は $0.78\mu\text{g/ml}$ 、全株 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下と薬剤耐性菌の本菌に対して極めて良好な抗菌力を有していた。比較した他のどの薬剤より優れており、本菌による感染症に対して有力な武器になるものと考えられた。

P.cepacia は 4 株と少数であったが、その MIC は全株 $25\mu\text{g/ml}$ に分布していた。他剤と比較すると IPM より劣るものの、他の薬剤より優れていた。

A.anitratus 15 株の MIC 分布は全株 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下と比較的優れた抗菌力を有していた。他剤と比較すると IPM より劣るものの他の薬剤より優れていた。

P.vulgaris 5 株の MIC は全株 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて優れた抗菌力を有していた。比較した他の薬剤では LMOX とほぼ同等、他の薬剤より優れていた。

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates (GPC)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (14 strains)	Cefclidin					2	7	3	8	6				
	Methicillin								2					
	Cefazolin				4	5	2		1	2				
	Cefmetazole					11		1		2				
	Cefotiam		2	6	2	2		2						
	Cefoperazone					1	9	1	3					
	Latamoxef							6	5		1	2		
	Cefuzonam			2	1	8	1	2						
	Flomoxef			7	4				1	2				
	Imipenem	11	1						2					
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (18 strains)	Cefclidin									1	2	2	13	
	Methicillin									2	1	2	1	12
	Cefazolin								2			1	1	14
	Cefmetazole								1		5	9	2	
	Cefotiam						1	1		1		2	9	4
	Cefoperazone									1	1			16
	Latamoxef											3	1	14
	Cefuzonam							1	1			2	9	5
	Flomoxef							1	1			3	8	5
	Imipenem				1			1			3	2	11	
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (44 strains)	Cefclidin							19	16	1	2	1	3	2
	Methicillin				1		4	11	8	2	5	7	3	3
	Cefazolin				4	3	14	14	2	2		2	2	1
	Cefmetazole					4		2	18	9	5	4	1	1
	Cefotiam				4	21	13	2	1	2			1	
	Cefoperazone					2	14	19	3	2	1		1	2
	Latamoxef								3	1	9	16	9	6
	Cefuzonam		2	2	2	8	19	5	1	1		4		
	Flomoxef				2	1	1	5	13	15	3	3	1	
	Imipenem	5	4	5	4	8	2	1	4	4	1	5	1	
<i>Enterococcus</i> sp. (63 strains)	Cefclidin										1	7	38	17
	Cefazolin							1	2	2	30	15	3	10
	Cefmetazole									1	5	1	2	54
	Cefotiam									1	2	13	20	27
	Cefoperazone									7	23	23	1	9
	Latamoxef											1	3	59
	Cefuzonam				2		16	8	9	2	9	5	4	8
	Flomoxef								1	3	3	3	20	33
Imipenem				3	45	5	2	1			2	5		

GPC : gram positive cocci

X. maltophilia 9株のMICは3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示した。本菌には多くの薬剤が耐性であるが、LMOXとほぼ同等、他の薬剤より優れた抗菌力であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

広島大学第一外科および関連病院外科に入院、加療を行った消化器外科患者で本治験の同意の得られた26例にCFCLを投与して、予防投与1例を除く25例に対し臨床効果、安全性などを検討した。なお除外とした1例の安全性には何等問題はなかった。CFCLの投与

法は5%ブドウ糖または生理的食塩水に本剤0.5~2.0gを溶解して、主として30分ないし60分かけて(1例のみ10分)点滴静注した。1日の投与回数は2~3回で、投与期間は4~17日、総投与量は5~34gであった。投与の対象となった疾患をみると術後創感染10例、腹膜炎9例(虫垂穿孔4例、十二指腸穿孔3例、胃穿孔1例、小腸穿孔1例)、術後皮下膿瘍2例、胆嚢炎2例、胆管炎1例、術後腹腔内膿瘍1例で、その重症度をみると軽症9例、中等症11例、重症5例であった。投与前または投与後24時間以内の検出菌をみると18例に検出され、検出されなかった症例が7例であった。菌検出例

Table 2-1. Susceptibility distribution of clinical isolates (GNR)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Escherichia coli</i> (45 strains)	Cefclidin	5	25	13	2									
	Cefazolin					7	16	16	4				1	1
	Cefmetazole				9	27	4	2	1	2				
	Cefotiam	15	18	7	3									
	Cefoperazone	24	11	4	3	3								
	Latamoxef	5	18	16	1	4	1							
	Cefuzonam	10	14	6	12	2	1							
	Flomoxef Imipenem	3 43	33 2	6 2		3								
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15 strains)	Cefclidin		3	12										
	Cefazolin					4	8	1						2
	Cefmetazole				4	4	3	2						2
	Cefotiam		6	8										1
	Cefoperazone	1	6	4	2		1	1						
	Latamoxef		10	4					1					
	Cefuzonam	5	9					1						
	Flomoxef Imipenem	1 1	8 1	5 8	3	2	1					1		
<i>Klebsiella oxytoca</i> (7 strains)	Cefclidin			7										
	Cefazolin						1	3	1		1			1
	Cefmetazole				6									1
	Cefotiam			5	1									
	Cefoperazone			1			5	1					1	
	Latamoxef	2	4							1				
	Cefuzonam		6		1									
	Flomoxef Imipenem		5 5	1 5	2								1	
<i>Enterobacter cloacae</i> (14 strains)	Cefclidin		1	5	6		2							
	Cefazolin													14
	Cefmetazole									1	1		4	8
	Cefotiam						1	2				2	1	8
	Cefoperazone		1	1		2	6	2					2	
	Latamoxef			2			1	7	1	2	1		2	
	Cefuzonam				3	1	2	2	4			2	5	3
	Flomoxef Imipenem			7	4	1	2	1	2			2		
<i>Enterobacter aerogenes</i> (7 strains)	Cefclidin			2	5									
	Cefazolin													7
	Cefmetazole												1	6
	Cefotiam				1					1		1		5
	Cefoperazone							2	3	1	1			
	Latamoxef			1						2				
	Cefuzonam				1				1	4	1		3	
	Flomoxef Imipenem				7							3	3	1
<i>Citrobacter freundii</i> (9 strains)	Cefclidin			4		4	1							
	Cefazolin						1						1	7
	Cefmetazole					1							1	5
	Cefotiam			2				1					2	4
	Cefoperazone		1	2	1							2	2	1
	Latamoxef		3	1					2	3				
	Cefuzonam	1	2	1						1	3		1	
	Flomoxef Imipenem		1	2 7	1	1		1					2	3
<i>Morganella morganii</i> (17 strains)	Cefclidin	2	12	3										
	Cefazolin												2	15
	Cefmetazole			1				9	2			1	3	1
	Cefotiam			1	1	2	1	1	2	1	1	1	4	6
	Cefoperazone				1		8	2			1		1	
	Latamoxef			1	6		1	5		5				
	Cefuzonam	2	9					1						
	Flomoxef Imipenem		1		1	4	7	6	3	3	3	2	3	

GNR : gram negative rod

Table 2-2. Susceptibility distribution of clinical isolates (GNR)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Serratia marcescens</i> (9 strains)	Cefclidin			1			1			5	2			9
	Cefazolin										1		8	
	Cefmetazole											1	8	
	Cefotiam											1	7	
	Cefoperazone						1	1					7	
	Latamoxef				1		1	1	1					7
	Cefuzonam				1		1	1	1	4	1			7
	Flomoxef						1		1					7
	Imipenem			1	1	5	1	1						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (47 strains)	Cefclidin			2	4	21	7	6	6	1	4	8	4	8
	Piperacillin						1	11	10	1	8	3	5	8
	Cefoperazone							5	15	3	8	3	5	8
	Ceftazidime				1		4	3	17	3	9	8	1	1
	Cefsulodin					4	4	14	10	4	5	3	2	1
	Aztreonam						5	10	6	9	11	5		1
	Imipenem				3	8	10	9	8	6	3			
	Cefclidin										4			4
	Cefazolin										3			1
Cefmetazole													4	
Cefotiam													1	
Cefoperazone											2	1	4	
Latamoxef									1	1	1	1	1	
Cefuzonam									1	2	1	1	1	
Flomoxef										1	1	1	1	
Imipenem								4						1
<i>Acinetobacter anitratus</i> (15 strains)	Cefclidin				1	4	5	5						15
	Cefazolin													6
	Cefmetazole						1				2	1	5	2
	Cefotiam						1				9	4	2	3
	Cefoperazone									3	2	6	2	3
	Latamoxef				1				1	2	3	6	2	3
	Cefuzonam				1					2	3	4	2	3
	Flomoxef						1			2	6	4	2	3
	Imipenem		7	6	1					2		7	1	
<i>Proteus vulgaris</i> (5 strains)	Cefclidin		1	4										4
	Cefazolin													
	Cefmetazole						1	3		1				
	Cefotiam		2	3										
	Cefoperazone			1										4
	Latamoxef	1		4										
	Cefuzonam				1	1	2		1					
	Flomoxef				4	1								
	Imipenem			1				4						
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (9 strains)	Cefclidin							2	1	2	4			9
	Cefazolin													8
	Cefmetazole													9
	Cefotiam													1
	Cefoperazone											6		
	Latamoxef						3	1	1	1	2	5	2	
	Cefuzonam								1	1				7
	Flomoxef									1				9
	Imipenem										1			

GNR : gram negative rod

のうち *Candida* の混合感染例 1 例, 単独検出例が 1 例認められた。分離された菌種をみるとグラム陽性球菌では *E. faecalis* 5 株, *Eubacterium lentum* 1 株, *Streptococcus* sp. 2 株, グラム陰性桿菌では *E. coli* 4 株, *K. pneumoniae* 3 株, *E. cloacae* 3 株, *P. aeruginosa* 3 株, *E. aerogenes* 1 株, *C. freundii* 1 株, *P. vulgaris* 1 株, *Proteus* sp. 1 株, 嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* 3 株, *Peptococcus* sp. 1 株であった。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い, 次のごとく定めた。

著効 (卍) : 投与後 2 日以内に著しい炎症症状の改善を認めたもの。

有効 (卍) : 投与後次第に症状の改善を認めたもの。

やや有効 (+) : 投与後次第に症状の改善を認めるも抗菌剤以外の他の因子が関与し, 薬剤のみの効果は

Table 3. Clinical results of cefclidin administration

No.	Age & Sex	Infectious disease (Severity)	Basic disease	Isolated organisms Pre () MIC Post () µg/ml	Cefclidin administration		Clinical course	Clinical effects*	Side effects	Remarks
					g × times × days	Total dose				
1	36 ♀	Cholecystitis (Mild)	Gall stone	(-) not done	1g × 2 × 7days	12g	Clinical symptoms improved	(+)	(-)	(-)
2	78 ♀	Cholecystitis (Moderate)	(-)	(-) (-)	1g × 2 × 8days	16g	Clinical symptoms improved	(+)	(-)	(-)
3	71 ♂	Cholangitis (Moderate)	Chronic pulmonary disease	<i>E. coli</i> (0.05) <i>E. aerogenes</i> (0.2) <i>E. faecalis</i> (100) <i>V. parahaemolyticus</i> (3.13) <i>E. faecalis</i> (100<)	1g × 2 × 5days 1g × 3 × 3days	19g	Fever dropped gradually	(+)	(-)	(-)
4	17 ♂	Panperitonitis (Severe)	Appendicitis (Perforation)	<i>S. milleri</i> (1.56) <i>B. fragilis</i> (25) <i>E. lentum</i> (100<) (-)	1g × 2 × 6.5days	13g	Fever dropped CRP improved but abscess continued	(+)	(-)	(-)
5	45 ♂	Panperitonitis due to intestinal perforation (Severe)	(-)	<i>E. coli</i> (0.1) <i>P. vulgaris</i> (0.2) <i>K. pneumoniae</i> (0.1) (-)	1g × 2 × 17days	34g	CRP improved General condition became good	(+)	(-)	(-)
6	61 ♂	Panperitonitis (Moderate)	Appendicitis (Perforation)	<i>E. coli</i> (0.1) (-)	1g × 2 × 9days	18g	Fever dropped Inflammation sign improved	(+)	(-)	(-)
7	45 ♂	Panperitonitis (Severe)	Duodenal ulcer (Perforation)	(-) (-)	1g × 2 × 8days	16g	WBC improved Clinical symptoms improved	(+)	(-)	Eos. ↑
8	32 ♂	Panperitonitis (Moderate)	Duodenal ulcer (Perforation)	(-) (-)	1g × 2 × 4days	8g	CRP improved Leukocytosis improved	(+)	(-)	(-)
9	29 ♂	Panperitonitis due to stomach rupture (Moderate)	Trauma	(-) <i>E. faecalis</i>	1g × 2 × 11days	20g	CRP improved General condition improved	(+)	(-)	(-)
10	21 ♂	Panperitonitis (Severe)	Duodenal ulcer (Perforation)	(-) <i>E. faecalis</i>	1g × 2 × 6days	12g	General condition improved	(+)	(-)	(-)
11	57 ♂	Peritonitis (Moderate)	Appendicitis (Perforation)	<i>S. mitis</i> <i>B. fragilis</i> <i>Peptococcus</i> sp. (-)	1g × 2 × 5days	10g	Organisms eradicated Discharge became clear	(+)	(-)	(-)
12	58 ♀	Local peritonitis (Moderate)	Appendicitis (Perforation)	<i>E. coli</i> (0.05) (-)	1g × 2 × 12days	24g	Clinical symptoms improved	(+)	(-)	(-)
13	47 ♂	Intraabdominal abscess (Severe)	Thrombosis of SMA	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	2g × 1 × 2days 2g × 2 × 7days	32g	Pus discharge decreased	(+)	(-)	(-)
14	68 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Strangulating ileus	<i>E. faecalis</i> (-)	0.5g × 2 × 6days	5g	Local findings improved rapidly	(+)	(-)	(-)
15	66 ♂	Postoperative wound infection (Mild)	Ileus due to colon cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	1g × 2 × 6days	12g	Local findings improved gradually	(+)	(-)	(-)
16	45 ♂	Postoperative wound infection (Mild)	Panperitonitis due to cancer ulcer	<i>E. cloacae</i> (0.1) (-)	0.5g × 2 × 5days	5g	Local findings improved	(+)	(-)	(-)
17	66 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Panperitonitis due to colon perforation	<i>E. faecalis</i> not done	1g × 2 × 11days	22g	Local findings improved CRP improved	(+)	(-)	(-)
18	51 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Rectal cancer	<i>E. faecalis</i> <i>Proteus</i> sp. (-)	1g × 2 × 6days	10g	Local findings improved Pus discharge decreased	(+)	(-)	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑
19	66 ♂	Postoperative wound infection (Moderate)	Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>Candida</i> sp. (-)	1g × 2 × 10days	19g	Local findings improved	(+)	(-)	(-)
20	59 ♂	Postoperative wound infection (Moderate)	Panperitonitis due to colon perforation	<i>Candida albicans</i> (-)	1g × 2 × 8days	16g	Leukocytosis improved Local findings improved	(+)	(-)	(-)
21	56 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Ileus due to cancer invasion	(-) (-)	1g × 2 × 7days	14g	Wound healed good	(+)	(-)	(-)
22	83 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Choledochal stone Cholecystitis	<i>C. freundii</i> (0.78) (-)	1g × 2 × 4days	8g	Local findings improved Leukocytosis improved	(+)	(-)	(-)
23	41 ♂	Postoperative subcutaneous abscess (Moderate)	Acute appendicitis	<i>E. cloacae</i> (0.78) <i>P. aeruginosa</i> (50) <i>B. fragilis</i> (50) (-)	1g × 1 × 1day 1g × 2 × 6days	13g	Fever fell Pus discharge disappeared	(+)	(-)	(-)
24	79 ♂	Postoperative subcutaneous abscess (Moderate)	Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> (-)	1g × 3 × 7days	21g	Pus discharge disappeared	(#)	(-)	(-)
25	80 ♀	Postoperative wound infection (Mild)	Mucinous cancer of appendix	<i>E. faecalis</i> (100<) (-)	1g × 2 × 5days	10g	Pus discharge disappeared	(+)	(-)	(-)

* #: Excellent # : Good + : Fair - : Poor
SMA : superior mesenteric artery

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefclidin

No.		RBC ($\times 10^4/\mu\text{m}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{m}$)	WBC (/mm ³)	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)	LA-P (U/l)	γ -GTP (U/l)	T. Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	BUN (mg/dl)	Creati nine (mg/dl)	Serum mineral (mEq/l)			CRP (mg/dl)	Remarks	
																Na	K	Cl			
1	Before	409	12.2	36.5	27.0	4900	16	7	* 5.4	62	10	0.3	244	12.3	1.0	141	3.7	103		Anemia due to operation	
	After	336	9.7	29.8	27.7	3290	14	10	* 3.2	52	9	0.3	201	10.5	0.7						
2	Before	429	12.9	40.0	24.4	7020	14	11	* 8.9	74	9	0.5	299	14.3	0.7	147	3.9	109			
	After	418	12.1	39.0	28.4	7230	17	15	* 8.2	80	10	0.3	325	12.7	0.6	147	3.6	112			
3	Before	312	10.1	31.0	12.9	4700	15	10	74	35	19	0.3	184	14	0.74	141	3.8	94	0.6		
	After	320	10.4	32.0	12.0	4100	16	5	74	30	12	0.5	242	8	0.7	143	4.0	95	1.2		
4	Before	453	13.2	39.5	16.1	11550	17	9	* 2.9	67	7	1.2	336	19.7	1.3	138	3.3	101			
	After	464	13.2	39.8	24.2	10520	17	30	* 5.3	77	17	0.7	263	12.8	1.0	141	4.4	105			
5	Before	519	16.6	48.2	24.0	15600	24	20	* 4.6	197	16	1.4	323	16	1.0	143	4.9	100	24.1		
	After	429	13.9	39.1	22.7	4900	16	22	* 4.5	220	13	0.7	237	15	0.7	142	4.2	103			
6	Before	402	13.0	36.0	22.0	14200	20	11	* 7.0	216	36	1.4	378	8	0.5	137	4.3	98	19.1		
	After	398	13.1	36.2	30.0	6100	24	20	* 6.4	213	29	0.2	310	12	0.6	137	4.6	100			
7	Before	405	13.1	37.9	31.8	12200	36	35				1.1		9.6	0.6	139	3.9	103	1.2	Eosinophilia	
	After	419	13.0	38.9	47.2	6500	17	15	* 2.5	64	10	0.3	324	11.3	0.7	138	4.6	101	0.5		
8	Before	500	15.8	47.1	23.4	15900	12	12	71			9	0.4	224	9	0.89	142	3.8	105	10.8	ALP ↑
	After	437	13.5	40.9	35.5	6300	18	16	167		14	0.3	258	7	0.91	144	4.5	108	1.2		
9	Before	336	10.5	31.8	8.8	12100	55	49	36	28	16	1.0	663	16	1.14	137	3.9	105		T. Bil, GOT, GPT, ALP elevation due to trauma	
	After	366	11.3	34.1	47.4	11200	76	172	326			1.9	411	30	0.88	148	4.3	104			
10	Before	464	14.5	44.4	18.0	19300	20	15	49		7	0.9	247		0.9	134	3.95		1.6		
	After	417	13.0	38.8	25.8	6500	21	27	49			0.5	260	18	1.23	145	4.1	106			
11	Before	561	16.9	53.7	6.7	6100	16	8	76	36	9	0.9	349	13	0.72	149	4.0	105			
	After	412	12.3	38.1		8900	15	15	170	16	9	0.3	231	14.9	0.9	142	5.2	104			
12	Before	405	13.2	37.4	15.6	9200	16	10	* 5.1	148	10	1.4	471	18	0.7	138	4.2	101	8.8		
	After	383	12.4	35.6	34.4	5000	25	21	* 4.2	151	12	0.5	346	13	0.6	143	4.6	106			
13	Before	346	11.0	30.4	26.8	13300	43	53	* 28	486	89	1.1	360	15	0.6	131	4.6	90	7.1	Anemia due to basic disease	
	After	292	9.7	26.2	42.0	13300	31	38	* 21.4	394	62	0.5	352	8	0.5	134	4.4	99			
14	Before	385	10.9	33.5	53.2	6200	26	67	* 7.4	100	46	0.9	243	15.1	0.7	140	4.4	106	1.0		
	After	387	11.2	34.5	37.5	4270	31	42	* 6.1	85	27	0.6	280	12.7	0.9				0.3		
15	Before	442	11.4	35.0	19.3	10960								17.0	0.7				5.5		
	After	381	10.3	31.5	24.5	9660	20	40	* 14.2	129	7	0.7	286	10.6	0.7	134	3.7	97.8			
16	Before	411	13.2	38.9	39.6	12730	19	14	* 10.2	127	86	0.5	264	8.6	0.8						
	After	339	10.4	31.9	19.4	4480	23	38	* 4.7	88	32	0.7	229	8.2	0.8	142	4.5	107			
17	Before	301	10.0	30.6	45.2	10650	39	41	* 7.9	95	35	0.8	412	14.1	0.8				11.6		
	After	302	9.8	28.3	31.5	4300	18	16	* 6.6	82	20	0.4	349	7.7	0.5				3.1		
18	Before	367	12.1	36.5	15.4	9700	21	13	54	17	11	0.3	360	9	0.42	136	4.1	97	1.5	GOT, GPT, ALP, γ -GTP, LAP elevation	
	After	330	12.0	31.0	36.4	7400	97	149	180	72	112	0.5	472	16	0.76	142	4.5	101	0.9		
19	Before	345	10.8	32.4	40.5	6000	34	65	191	66	62	1.1	371	19	0.62	135	4.7	93	2.2		
	After	330	10.6	32.3	30.0	7900	26	36	116	54	41	0.5	306	22	0.63	144	4.6	100	1.5		
20	Before	418	13.9	38.6	37.8	12300	21	40	* 6.7	75	48	0.9	131	8.9	0.7	137	3.9	100	10.4		
	After	380	11.7	35.5	49.7	7300	23	34	* 6.6	84	50	0.4	119	4.0	0.7				6.3		
21	Before	328	10.0	30.6	10.4	6120	16	5	* 5.3	68	10	0.5	222	7.4	0.3	139	3.0	96	0.5		
	After	319	10.1	30.5	10.4	3660	17	6	* 4.8	68	8	0.4	246	6.8	0.4				0.3		
22	Before	361	10.2	31.5	45.3	12900	14	11	* 6.3	71	17	0.3	302	17.1	0.8	141	3.9	103	12.3		
	After	384	10.2	30.2	47.4	7930	16	11	* 6.4	62	18	0.3	290	15.0	0.8	143	4.4	105	1.0		
23	Before	452	15.1	43.6	38.6	17600	21	26	* 7.5	219	121	0.5	296	13	0.9	139	4.8	99	10.2		
	After	464	15.5	43.8	44.8	9000	20	33	* 6.7	215	86	0.4	276	11	1.1	139	4.7	98	1.0		
24	Before	325	10.5	30.9	34.4	8700	27	31	* 7.6	179	70	0.6	308	13	0.5	137	4.3	103	1.7		
	After	320	10.5	30.3	29.3	6300	17	19	* 5.4	156	31	0.9	204	16	0.4	138	4.5	101	0.1		
25	Before	336	11.0	31.5	37.5	9700	21	15	* 5.9	176	13	0.3	275	22	0.6	133	5.2	97	1.1	BUN elevated	
	After	341	10.7	32.2	32.2	6300	16	10	* 5.1	169	11	0.4	282	32	0.7	133	5.2	95			

* KAUL

少ないと思われるもの。

無効(一)：症状の不変、もしくは増悪をきたしたものの。

なお、副作用については投与中の自覚的所見により判定し、臨床検査値についても投与前後に採血して検討した。

2. 成績

Table 3に示すように総合臨床効果は著効1例、有効20例、やや有効4例で、有効以上の有効率は84%と優れた臨床効果を認めた。細菌学的効果のみと投与時に真菌の単独感染を除く細菌検出例17例中、投与終了時に細菌が消失したものと及び感染創が完全に治癒したため排膿の消失したものは13例であった。投与後にも検出された菌としては*E. faecalis* 4株、*P. aeruginosa* 2株、*Vibrio parahaemolyticus* 1株で、CFCLの抗菌力の弱い*Enterococcus*が最も多く検出された。

やや有効症例について検討すると、症例3は重症の拘束性換気障害を伴う胆嚢結石、総胆管結石患者であり、その経過中に胆道感染を起こしたもので、部分的な胆汁流出障害を伴っていたために抗生剤の移行に問題があり十分な臨床効果が認められなかったものと思われた。症例4は虫垂穿孔性腹膜炎患者で投与後に速やかに解熱、排膿も消失したが、本剤投与中止後に遺残膿瘍を形成したためにやや有効と判定した。ドレナージが有効でなかったとも考えられるが、検出菌に対する本剤のMICが比較的高く、十分に菌の発育を阻止できなかった可能性が強い。症例15は下行結腸腫瘍術後の創感染で、本剤を投与した。6日間投与後に治癒したが、創の炎症症状の消失が遅く、やや有効と判定した。縫合糸を中心とした膿瘍で本剤の効果よりも創のドレナージが治癒に大きく関与したものと思われた。症例25は虫垂腫瘍の術後、創から挿入していたドレナージ抜去後に感染を認めたもので、本剤投与後に速やかに治癒したが、ドレナージの状態が良く治癒にこれが関与したと考えやや有効とした。

自覚的所見を検討すると、投与中には本剤に起因すると思われる症状は認めなかった。

臨床検査値の変動を投与前後に検討するとTable 4のとおりであった。すなわち症例1では投与終了時の血液検査において貧血を認めたが、これは手術による影響と考えられた。症例7では投与中および投与終了時の血液検査において好酸球がそれぞれ6.1, 8.5%とやや高値を示した。投与前値を検査していないために詳細不明であるが、500/mm³以上であり⁴⁾、本剤との因果関係を否定できなかった。症例8では投与後の肝機能検査でALP値の上昇を認めたが、他の検査値に異常を認めず、また追跡調査で正常に復していた。手術の

影響の可能性もあり、関連ない可能性が強いものと思われた。症例9ではGOT, GPT, ALP, T-Bilの上昇が認められたが、これらのうちGOT, GPT, ALPは投与前から高値を示しており、また術後に肺炎を起こしたことから、本剤とは関連ないものと推定された。症例13では投与後の検査において貧血を認めたが、これは重篤な原疾患に起因するもので、本剤の投与とは関連ないものと考えられた。症例18ではGOT, GPT, ALP, γ -GTP, LAPの上昇が投与中、後に認められたが、手術後10日頃の上昇であり、手術、麻酔の影響の可能性も考えられ、本剤の影響とは断定できなかった。症例25では投与後にBUNの軽度の上昇を認めた。しかし本例は高齢でもあり、またクレアチニン値は正常であったことから本剤に起因するものではないと考えられた。以上、臨床検査値からみて本剤と因果関係が否定できなかったのは症例7および18であった。

III. 考 案

最近の外科感染症における問題点は、宿主側因子では手術適応の拡大や根治性を追求するために手術侵襲が大きくなることによる感染防御能の低下症例の増加であり⁵⁾、細菌側因子では多剤耐性菌であるMRSAや*P. aeruginosa*を中心とするブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の増加である。術後の感染巣分離菌をみるとMRSA, *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa*の3菌種で60%以上を占めている²⁾。*Enterococcus* sp.は多くが複数菌感染例であり⁶⁾、単独菌感染ではMRSAと*P. aeruginosa*が最も多くを占めていることから、この2菌種が病原性が強いものと考えられる。このような現状の中で、全ての菌種に有効な薬剤の開発が最も望まれるがそれは困難であり、むしろ特徴を有する薬剤が開発され、その特徴を熟知して使用するのが良いと考えられる⁵⁾。CFCLは外科感染巣分離菌に対する抗菌力の検討で、*P. aeruginosa*をはじめ、グラム陰性桿菌に極めて優れた抗菌力を有していた。また、臨床例の検討でも*P. aeruginosa*の感染例で菌消失率33.3%、有効率66.7%と極めて優れた成績であり、本剤の特徴と考えられた。また、臨床効果と安全性についての検討でも25例中有効以上の有効例が21例、副作用は認めず、臨床検査値の異常も少数例であったことから安全性も高い薬剤と考えられた。

以上のことから、本剤は現在の外科感染症、特に難治の重症感染症の治療に優れた特性を有するものと考えられる。

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) 児玉 節, 横山 隆, 竹末芳生, 中光篤志, 山東敬

- 弘, 津村裕昭, 松浦雄一郎: 術後感染症における背景因子の検討。日外会誌92: 1284-1287, 1991
- 3) 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
- 4) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687-689, 1991
- 5) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 檜山英三, 村上義昭, 宮本勝也: 抗菌剤の作用機序と選択基準。消化器外科13: 537-545, 1991
- 6) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節: 術後腹腔内感染, 外科感染症。(坂井克治編), p216-228, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN FOR SURGICAL APPLICATION

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Mitsuaki Okita, Eiso Hiyama, Yuji Imamura, Yoshiaki Murakami, Hiroaki Tsumura, Katsunari Miyamoto, Toshiaki Hirata and Yuichiro Matsuura

Department of General Medicine, First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University
1-2-3 kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Nobukazu Miyoshi and Hayao Nakai
Department of Surgery, Kure Kyouzai Hospital

Akihiro Kishi and Gan Takezawa
Department of Surgery, Kake Town Hospital

The antibacterial activity, clinical efficacy and safety of cefclidin (CFCL), a newly developed injectable cephalosporin, was evaluated in patients with gastroenterological infections.

The peak MIC of CFCL was 6.25 for methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, 3.13 for coagulase negative *Staphylococcus* and 100 µg/ml for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* sp..

The MICs of CFCL against *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, and *Proteus vulgaris* were below 0.39 µg/ml. MICs of CFCL against *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* were below 1.56 µg/ml. Susceptibility distributions of 85% of *Pseudomonas aeruginosa* and 100% of *Acinetobacter anitratus* were below 3.13 µg/ml. The peak MICs of CFCL against *Serratia marcescens*, *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* were 12.5, 25 and 25 µg/ml, respectively.

In 25 cases with gastrosurgical infections, clinical efficacy was excellent for 1, good for 20, fair for 4 and unevaluable for 1 case, showing the efficacy rate of 84%.

Bacteriological eradication was 14 for 17 cases, with the eradication rate of 82.4%.

No adverse drug reaction was noted.

Eosinocytosis was noted in 1 case and an elevation in GOT, GPT, ALP, γ-GTP and LAP was noted in 1 case.

In conclusion, CFCL exhibited potent activity against gram negative rods and manifested prominent usefulness owing to its high clinical efficacy and safety.