

外科領域における cefclidin の基礎的・臨床的検討

山本 博, 志村秀彦
福岡大学 外科第一*

新しい注射用セファロスポリン剤 cefclidin の外科的感染症に対する有用性を、基礎的、臨床的に検討した。

1) 2例について本剤1gを静脈内に注射し、経時的に胆汁中濃度を測定した。1例で2時間後30.5 μ g/ml, 他の1例で1時間後にピーク値5.7 μ g/mlがえられた。

2) 外科的感染症7例すなわち術後創感染5例, 術後腹腔内膿瘍1例および腹膜炎1例に使用した。総合臨床効果は有効6例, やや有効1例であった。

3) 細菌学的には *Pseudomonas aeruginosa* を4例, *Citrobacter freundii* を1例検出した。C. freundiiは除菌され, *P. aeruginosa* 4株では菌数の著しい減少をみた。

4) 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Cefclidin, 外科的感染症, 胆汁中移行

Cefclidin (CFCL) はエーザイ筑波研究所で新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。その特徴として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-carbamoyl quinuclidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基を配している。本剤は、各種細菌産生の β -lactamaseに対し安定であり、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。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活性が期待できるという報告もある^{1,2)}。我々は本剤の外科領域における基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1) 基礎的検討

福岡大学外科第一に入院中の2症例について胆汁中濃度を経時的に測定した。すなわち当科において胆道系手術後総胆管ドレーンを留置した症例に、本剤1gを3分間で静注し、本剤投与前、投与1,2,3,4,5,6時間後ドレーンから排泄される胆汁を採取して本剤の濃度を測定した。採取胆汁は直ちに凍結保存し、三菱油化ビニールでHPLC法にて測定した。

2) 臨床的検討

昭和63年9月から平成3年1月の間に福岡大学外科第一に入院した36歳~79歳の成人で男性2例, 女性5例の外科的感染症7例でその内訳は術後創感染5例, 術後腹腔内膿瘍1例および腹膜炎1例であった。

総合臨床効果判定は以下の基準に従った。

著効：自覚症状の消失, 他覚所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合。

有効：5日以内に上記3項目のうち2項目に改善あるいは正常化, 陰性化があった場合。

やや有効：5日以内に上記3項目のうち1項目に改善, 正常化, 陰性化があった場合。

無効：上記3項目のいずれにも改善がみられず, または増悪した場合。

II. 成績

1. 基礎的検討

測定値をTable 1に示した。

症例2においては投与2時間後にピーク値30.5 μ g/mlの値を示し、以後23.2 μ g/ml, 16.1 μ g/mlと減少したが6時間後で5.5 μ g/mlの値であった。症例1は投与1時間後にピーク値を示したが、その濃度は5.7 μ g/mlと低かった。時間とともに漸減し、投与5時間後で1.0 μ g/ml以下となった。

2) 臨床的検討

症例はTable 2に示した。以下、症例毎に供覧する。

[症例1] H.N. 47歳 男

昭和63年8月25日十二指腸癌のため臍頭十二指腸切

Table 1. Bile levels* of cefclidin and liver function tests of patients studied

| Case | Age | Sex | Body weight (kg) | Hours after administration | | | | | | |
|------|-----|-----|------------------|----------------------------|-----|------|------|------|------|------|
| | | | | Pre. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 32 | M | 58 | ≤1.0 | 5.7 | 4.9 | 2.8 | 1.0 | ≤1.0 | ≤1.0 |
| 2 | 30 | F | 61 | ≤1.0 | 7.2 | 30.5 | 23.2 | 16.1 | 7.2 | 5.5 |
| Mean | | | | | 6.5 | 17.7 | 13.0 | 8.6 | | |

*Values are in µg/ml.

| | GOT 40 IU/l ↓ | GPT 40 IU/l ↓ | Al-P 75-290 IU/l | LDH 200-250 IU/l | T-Bil 0.2-1.3 mg/dl | D-Bil 0.5 mg/l ↓ |
|--------|---------------------|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| Case 1 | 35 | 51 | 569 | 204 | 1.2 | 0.4 |
| Case 2 | 127 | 292 | 288 | 497 | 1.3 | 0.8 |

Table 2. Clinical efficacy of cefclidin

| No. | Case Age · Sex | Underlying disease | Diagnosis | Treatment · Term | Isolates | Clinical course | Cefclidin efficacy | Adverse reaction |
|-----|-----------------|-------------------------|--|------------------|--|--|--------------------|------------------|
| 1 | H. N. 47 · M | Duodenal cancer | Wound infection | 1g×2 5days | No growth | Fever 38.3°C→36.3°C WBC 11300→8300 CRP 5+→1+ | Good | (-) |
| 2 | Y. T. 79 · F | Sigmoidcolon cancer | Wound infection | 1g×2 5days | <i>P. aeruginosa</i> # CNS # <i>Enterobacter</i> a little <i>B. fragilis</i> # <i>E. faecalis</i> # <i>P. aeruginosa</i> a little <i>B. fragilis</i> # | Fever Slightly down WBC 5900→6800 CRP 3+→3+ | Fair | (-) |
| 3 | M. T. 36 · F | Rectal cancer | Wound infection (Perineum) | 2g×2 7days | <i>P. aeruginosa</i> # <i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i> + | Exudate ↓ Fever ↓ WBC 7400→4400 CRP ±→- | Good | (-) |
| 4 | M. N. 43 · M | Rectal cancer | Wound infection | 1g×2 5days | <i>P. aeruginosa</i> # <i>P. aeruginosa</i> + | Fever ↓ WBC 12000→7300 Pus +→± | Good | (-) |
| 5 | S. M. 57 · F | Transverse colon cancer | Wound infection | 1g×2 5days | <i>P. aeruginosa</i> # <i>P. aeruginosa</i> + | WBC 10200→4500 Exudate +→- CRP 2+→- Bacterial count ↓ | Good | (-) |
| 6 | F. H. 55 · F | Duodenal cancer | Postoperative intraabdominal infection | 1g×2 5days | <i>C. freundii</i> # <i>C. freundii</i> a little | Exudate ↓ WBC 8100→8300 CRP 4+→2+ | Good | (-) |
| 7 | Y. A. 39 · F | Appendicitis | Peritonitis | 2g×2 6days | No growth | Fever ↓ WBC 25500→8600 | Good | (-) |

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

除術を施行したが9月初旬、発熱、排膿を認めCRPも5(+)であった。9月8日より本剤1g 1日2回、5日間投与した。4日目には解熱、排膿も陰性化し、CRPは1(+)となり有効と判定したが、起炎菌は不明である。

[症例2] Y.T. 79歳 女

昭和63年10月13日S状結腸癌のため回腸と吻合術(バイパス手術)、および人工肛門造設術を施行した。11月10日腹部創より膿性分泌物の滲出を認め、flomoxef(FMOX)を1日4g、7日間投与したがCRP

値、白血球数、膿汁分泌に改善がみられず、本剤1回1g×2回/日に変更した。分離菌は*P.aeruginosa*, CNS, *Enterobacter* sp., *Bacteroides fragilis*であり、本剤投与後標的の*P.aeruginosa*は消失には至らなかったが著明減少し、熱もやや下降傾向であったが、CRP値、白血球数、膿汁分泌が不変のためやや有効とした。

[症例3] M.T. 36歳 女

平成元年1月31日直腸癌のためMiles'手術を施行した。術後11日目創感染症状を呈しIsepanamicin (ISP) 400mg/日 10日間投与したが改善せず、本剤2g×2回/日7日間に変更した。膿性分泌物から*P.aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*が分離され、本剤投与後*E. faecalis*は消失したが*P.aeruginosa*は減少にとどまった。しかし分泌物の減少、下熱傾向、白血球数、CRP値の正常化を示したので有効と判定した。

[症例4] M.N. 43歳 男

平成元年2月21日直腸癌のため直腸切除術を施行した。2月26日創部より淡膿性分泌物を認めastromicin (ASTM) 400mg/日 7日間投与したが改善傾向がみられず本剤1g×2回/日を5日間投与した。分泌物より*P.aeruginosa*が分離されたが、本剤投与後減少した。さらに分泌物減少、白血球数の正常化が認められたので有効と判定した。

[症例5] S.M. 57歳 女

近医にて便潜血陽性で、貧血のあることを指摘され当科受診。横行結腸癌にて平成2年12月25日横行結腸切除術を施行した。平成3年1月7日創部に感染症状を呈し、本剤1g×2回/日を5日間投与した結果、分離菌*P.aeruginosa*の減少、膿汁分泌の著明減少、白血球数、CRP値の正常化を認めたので有効とした。

[症例6] F.H. 55歳 女

十二指腸乳頭部癌にて昭和63年8月30日臍頭十二指腸切除術を施行。

9月17日腹腔内ドレーンより膿性分泌物を認めseftizoxime (CZX) 4g/日 4日間投与したが改善せず本剤に変更した。本剤1g×2回/日 5日間投与で分離菌の著明減少、下熱、分泌物減少を認め、CRPは4(+)から2(+)に改善したため有効と判定した。

[症例7] Y.A. 39歳 女

右下腹部痛と38℃の発熱が出現し近医を受診し、当科に紹介された。平成元年2月13日虫垂切除術を施行したが、限局性腹膜炎を併発しており、術後本剤2g×2回/日 6日間投与した。起炎菌の分離同定はなし得なかったが、膿性腹水の著明減少、白血球数の著明改善、下熱を認め有効と判定した。

III. 副作用および臨床検査値異常

今回我々が経験した臨床例7例および体内動態検索例2例について、特記すべき副作用および臨床検査値異常は全く認められなかった。

IV. 考 察

CFCLの体内動態検討の一環として胆汁中濃度を測定した。本剤は腎排泄型であり、尿中回収率が24時間後で90%を越え、血清蛋白結合率が極めて低いため胆汁中移行率は低く、ceftazidime (CAZ) とほぼ同等とされている。

今回著者らが測定した胆汁中移行濃度は、胆嚢炎・胆管炎の主たる起炎菌である*E.coli*, *K.pneumoniae*などのMICを十分に上回る成績であり、胆嚢炎・胆管炎に有用性が期待できると考える。

臨床的には、本剤は緑膿菌に対する抗菌力に優れていることから、緑膿菌感染に的をしぼって検討した。4菌種もの複数菌感染であり、さらに他剤無効例である症例2は臨床的にはやや有効であったが、緑膿菌そのものは著明に減少した。他の緑膿菌感染症例は全て有効であった。今回緑膿菌そのものは除菌できなかったが全て減少しており、投与期間を少し延ばせば除菌できたものと思われる。

7例中6例に対して有効であり、安全性にも全く問題なかったことから、CFCLは外科的感染症に有用性の期待できる薬剤であると考ええる。

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) 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

CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN

Hiroshi Yamamoto and Hidehiko Shimura

The First Department of surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, jyounan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

Cefclidin (CFCL), a new cephalosporin, was studied pharmacokinetically and for clinical efficacy and safety.

1. Two patients with choledochus drainage were intravenously administered 1g of CFCL and drug concentrations in bile were determined.

The peak bile concentration obtained were 30.5 μ g/ml after 2 hours at one case and 5.7 μ g/ml after 1hr. at another case.

2. The clinical evaluations were made in 7 cases, such as wound infections (5 cases), intra-abdominal abscess (1 case) and peritonitis (1 case). The clinical efficacy was good in 6 cases and fair in 1 case.

3. Bacteriologically, *Pseudomonas aeruginosa* and *Citrobacter freundii* were isolated from 4 and 1 patients, respectively. 1 strain of *C.frendii* was eradicated and 4 strains of *P.aeruginosa* were decreased markedly.

4. No adverse drug reactions were recognized in all cases administered with CFCL.