

## 重症基礎疾患を持つ重症感染症に対する cefclidinの臨床的検討

片平潤一, 菊地 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎  
東京女子医科大学 内科\*

毛利昌史

三井記念病院呼吸器センター 内科

急性白血病などを基礎疾患に持つ肺炎3例, 敗血症1例の感染症患者4症例に, cefclidinを点滴静注した, その結果, 著効が1例, 有効2例, やや有効1例であった。菌は*Pseudomonas aeruginosa*が1株, *Pseudomonas cepacia*が2株, *Enterococcus* sp.が1株検出され, *P.aeruginosa* 1株と*P.cepacia*の1株が消失した。副作用として1例で比較的重症の全身性紅斑を認めた。

**Key words** : 重症基礎疾患, 重症感染症, cefclidin

新しい半合成注射用セファロsporin剤cefclidin (CFCL)を重症基礎疾患を持つ比較的重症感染症に投与したので, その結果を報告する。

対象は東京女子医科大学病院内科と三井記念病院呼吸器科に入院した4例である。1例目は28歳急性骨髄性白血病の敗血症, 2例目は83歳急性心筋梗塞の肺炎例, 3例目は43歳肺癌の肺炎例, 4例目は44歳結節性動脈周囲炎の肺炎例であった。これらに, 皮内テスト陰性を確認後, 1回1gないし2gを1日1ないし3回, 計2から4gを生理的食塩液または5%糖液100mlに溶解して1時間かけて点滴静注した。投与期間は3日から8日間で, 総投与量は6から20gであった。

効果判定は以下のごとく行った。細菌学的に起炎菌が消失し, 臨床症状, 検査所見の改善が著しかったものを著効, 起炎菌が消失または著明に減少し, 臨床症状, 検査所見に改善が認められたものを有効, 起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状, 検査所見の改善が少なかったもの, あるいは起炎菌の消失は認められないが臨床症状, 検査所見に改善が認められたものをやや有効, 起炎菌および臨床症状, 検査所見に改善が認められなかったものを無効と判定した。結果の概要は表示する通りである (Table 1)。敗血症の1例は著効, 肺炎の2例は有効であった。細菌学的には*Pseudomonas aeruginosa* 1株は除菌され, *Pseudomonas cepacia*は1株除菌, 1株減少であった。副作用として, 1例で好酸球増多を伴った比較的重症の全身性紅斑がみられた。以下に各症例の概略を記す

(Table 1, 2)。症例1は急性骨髄性白血病への寛解導入療法中, 白血球数 $500/\mu\text{l}$ , 顆粒球数 $0/\mu\text{l}$ の時点で発熱した。tobramycin (TOB) 120mgを投与したが改善なく, 血液培養で*P.cepacia*が検出されたため, 敗血症と診断してCFCLを1回1g 1日2回点滴静注した。解熱してCRPも低下し, 著明な効果があったと思われるが, 白血球数は解熱翌々日に $1,000/\mu\text{l}$ , その3日後には $1,800/\mu\text{l}$ に回復している。つまり骨髄造血能の改善と平行して感染症が抑えられた。これからCFCLの効果が白血球数に依存していたことは否定できない。症例2は急性心筋梗塞による心不全で挿管中, 発熱, 胸部X-Pで右肺浸潤影あり, 喀痰培養から*P.cepacia*が検出された。この症例はimipenem/cilastatin (IPM/CS) とofloxacin (OFLX)にて改善せず, CFCLを1回1g 1日2回投与した。3日後にも改善不十分のため, 1回2g 1日2回に増量した。その結果, 解熱, 胸部X-Pでも陰影が縮小し, *P.cepacia*の菌数も減少した。しかし, その後はむしろ体温上昇, 白血球数増加を伴って改善なく, 菌も消失しなかった。その後, IPM/CS 750mgに変更したが改善なく, 呼吸不全により死亡した。症例3は肺癌, 糖尿病の患者で, 肺癌に対する化学療法中に, 白血球数 $300/\mu\text{l}$ , 顆粒球数 $3/\mu\text{l}$ となった時点で発熱, 胸部X-Pにて右肺浸潤陰影あり, 喀痰培養では正常菌叢であったが, 肺炎と診断した。CFCLを1回2g 1日1回投与した結果, 3日目より解熱, CRPの改善, 胸部異常陰影の縮小が得られ, 有効と考えられた。本剤は3日間のみで中止したが以後肺炎の再燃は無か

Table 1. Chemotherapeutic effects of cefclidin

No.	Age/Sex	Dx.	Underlying Disease	Isolated Organism	PreRx.	Dose/Days	Clinical Effect	Bacterial Efficacy	Adverse Effect
1	28/F	Sepsis	AML*	<i>P. cepacia</i>	TOB**	1g/6	Excellent	Eradicated	—
2	83/F	Pneumonia	AMI*	<i>P. cepacia</i>	IPM/OFLX**	1→2g/8	Good	Decreased	—
3	43/M	Pneumonia	LC*	N. F*	—	2g/3	Good	Unknown	—
4	44/F	Pneumonia	PN*	<i>Enterococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	IPM/PIPC** /AMK/CAZ	3g/7	Fair	Decreased	Eryth roderma

\* AML : acute myelogenous leukemia, AMI : acute myocardial infarction, LC : lung cancer, PN : periarteritis nodosa, N. F. : normal flora

\*\*TOB : Tobramycin, IPM : Imipenem/Cilastatin, OFLX : Ofloxacin,

PIPC : Piperacillin, AMK : Amikacin, CAZ : Ceftazidime

Table 2. Laboratory findings

No	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\mu\text{l}$ )	Eo (%)	Plt ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-p (KA)	BUN (mg/dl)	SCr (mg/dl)
1	206*	6.5	18.3	300	0	2.1	16	24	190	8	0.4
	208*	6.4	19.4	1800	0	24.6	34	25	209	7	0.4
2	294	9.2	29.5	13900	0.5	25.3	67	48	1058	79	3.6
	352	10.8	33.2	18400	0	44.7	65	31	897	44	2.0
3	420	11.0	34.3	300	0	8.6	24	29	350	8	0.8
	351	9.4	29.0	1100	0.5	14.3	29	30	337	10	0.9
4	ND*	8.2	25.2	21400	23	32.0	10	3	158	48	5.9
	ND	7.6	24.3	13700	46.5	45.5	ND	ND	ND	48	6.9

\* before/after, ND : not done

った。白血球数は投与翌日 $400/\mu\text{l}$ であったが、4日目には $1,100/\mu\text{l}$ 、顆粒球 $237/\mu\text{l}$ で、明らかに骨髄は回復してきている。従って、本剤の効果は白血球数の回復に依存していたのかも知れない。症例4は結節性動脈周囲炎と、それに伴う腎、心筋、神経障害の患者で、感冒症状から呼吸困難となり入院。Scr $9.6\text{mg/dl}$ の高度腎障害、胸部X-Pでうっ血を認めた。血液透析施行。発熱、CRP強陽性、白血球数増多などあり、喀痰から*P.aeruginosa*、*Enterococcus* sp.が検出され、肺炎としてcefotiam (CTM)、cefmetazole (CMZ)、piperacillin (PIPC)、amikacin (AMK)、IPM/CS、ceftazidime (CAZ)などが投与されていたが改善無く、CFCL 1回 $1\text{g}$  1日3回を投与した。4日目には喀痰培養では*Enterococcus* sp.は残存したが、*P.aeruginosa*が消失した。しかし、7日間の投与では胸部X-P、CRPの改善は得られなかった。さらに本剤投与2日目から5日目にかけて、好酸球の増多を伴って全身の皮疹がおこったため、本剤を中止した。しかし、その後も皮疹は増悪し、全身性紅斑となった。軟膏塗布などで発現後15~21日で改善し、好酸球数は10%まで減少した。この例は以前より金属アレルギーがあり、本剤投与前から好酸

球数は23%と増加していた。従って、なんらかの準備状態にあったものが本剤によって重症のアレルギー反応を起こしたものと考えられる。本剤の投与を続行可能であったならばより有効な治療効果を期待できたかも知れない。

CFCLの主な適応はグラム陰性菌の、それも*P.aeruginosa*が主体と考えられる<sup>1,2)</sup>。*P.cepacia*に対する抗菌力は一般にMIC<sub>90</sub>は25ないし $128\mu\text{g/ml}$ と良くないが、本検討では一定程度効果の見られたことは注目して良いであろう。本剤はマウスの実験的な全身的および肺感染症でも優れた効果を上げ、白血球減少状態でもかなり有効な結果が報告されている<sup>3)</sup>。本検討での効果は骨髄の回復時と重なってみられていることから、白血球数に依存していることが考えられる。しかし、いずれも重篤な基礎疾患で、免疫不全状態における肺炎や敗血症などの重症感染症であることから、これらの条件下で有用性が期待される抗生物質と思われる。症例4で、金属アレルギーの既往があったものの、比較的重症な全身紅皮症が出現したことは注目すべきであり、今後アレルギーの既往のある例などでは十分な観察が必要である。

## 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) Neu H C, Chin N, and Novelli A: *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666~1675, 1988
- 3) 斎藤 玲, 島田 肇: 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

## CLINICAL STUDY OF CEFCLIDIN ON SEVERE INFECTIONS WITH SEVERE UNDERLYING DISEASES

Junichi Katahira, Ken Kikuchi, Kyoichi Totsuka and Kihachiro Shimizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College  
8-1 Kawada-cho, Sinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Masashi Mouri

Department of Respiratory disease, Mitsui Memorial Hospital

Cefclidin (CFCL), a new semi-synthesized cephalosporin, was investigated for treatment of relatively severe infections with severe underlying diseases.

The age of patients was 28 to 83 y.o. and the ratio of males to females was one to three. CFCL was administered to 3 cases with pneumonia and 1 case with sepsis at a dose of 1-2g once to three times a day by intravenous infusion for 3-8 days. The underlying diseases consisted of 1 case of acute myelogenous leukemia, 1 case of myocardial infarction, 1 case of lung cancer, and 1 case of periarteritis nodosa. Its efficacy and safety were examined.

The therapeutic results were excellent for 1, good for 2 and fair for 1. The clinical organisms isolated and eradicated were 1 strain of *Pseudomonas aeruginosa*, 2 strains of *Pseudomonas cepacia* and 1 strain of *Enterococcus* sp., and 1 strain of *P.aeruginosa* and 1 strain of *P.cepacia*.

Side effects were systemic erythema in 1 case.