

Cefclidinの緑膿菌呼吸器感染症に対する臨床的検討

有岡 仁, 可部順三郎

国立病院医療センター 呼吸器科*

Cefclidinを6例の緑膿菌呼吸器感染症患者に使用した。基礎疾患は慢性気管支炎, 気管支拡張症それぞれ3例であった。いずれも喀痰中に緑膿菌を認め, 3例ではムコイド型であった。

臨床効果は全例で有効であり, 2例では喀痰が消失し, 2例で喀痰量の減少がみられた。細菌学的には5例で緑膿菌が消失した。

副作用は, 臨床検査所見で末梢血好酸球の増加, 血清LDH, 血清GPTの上昇がそれぞれ1例に認められた。

以上により本剤は緑膿菌呼吸器感染症の治療において有用な薬剤であることが示された。

Key words : Cefclidin (CFCL), 半合成セファロsporin剤, 緑膿菌呼吸器感染症

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社で開発された半合成の注射用セファロsporin剤で, 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-thiadiazolylmethoxyimino基を導入している。 β -lactamaseに対して安定であり, 抗菌スペクトルを広範囲に有し, 殺菌的に作用する。特に*Pseudomonas aeruginosa*に対してはMIC₉₀ 3.13 μ g/mlと優れた抗菌力を持っている。

今回我々は緑膿菌呼吸器感染症患者に対しCFCLを使用する機会を得たのでその結果をここに報告する。

対象は1988年9月~12月の間に国立病院医療センター呼吸器科に入院した慢性気道疾患の緑膿菌感染による急性増悪の患者である。年齢は49歳~82歳(平均69歳), 男性・女性それぞれ3例ずつであった。基礎疾患の内訳は慢性気管支炎3例, 気管支拡張症3例であった。気管支拡張症の1例が中等症であり, 他の5例は軽症であった。いずれの例も喀痰中に*P. aeruginosa*が検出された。CFCL投与量は1回1ないし2gを1日2回投与し, 総投与量は28~58gであった。

効果判定は臨床効果と細菌学的効果にわけて検討した。

臨床効果は胸部X線, 体温, 咳嗽, 喀痰の量や性状, 白血球数, 血沈値, CRPなどの自他覚所見の改善度から著効, 有効, やや有効と無効, さらに判定不能の5つの段階で評価した。著効は投与開始後3日以内に症状の改善がみられた場合, 有効は3日以降に症状の改善がみられた症例, やや有効は一部の症状のみに改善のみみられた症例とし, 1週目あるいは2週目にも改善がみ

られない例を無効とした。

細菌学的効果は半定量法による*P. aeruginosa*の消長により, 消失, 減少, 不変, 菌交代および不明に判定した。

副作用は自覚的なものに加え, 臨床検査値の異常の有無を日本化学療法学会の抗菌薬による治験症例の副作用, 臨床検査値異常の判定基準案に基づいて判定した。各症例の一覧表をTable 1に示す。

CFCLの投与された6例には脱落例や不適格例はなく, 全例に対して治療効果の判定が可能であった。いずれの例においても臨床効果は有効であった。以下に*P. aeruginosa*の消失した1例(Case 6)の経過を示す。49歳女性。気管支拡張症により当院外来通院中, 1988年3月より発熱, 湿性咳嗽の増悪改善を繰り返していたが, 同年10月に入り呼吸困難も加わり, ofloxacin (OFLX)を投与されるも無効のため入院となった。入院後CFCLの1回2g 1日2回投与を開始したところ, 投与前には3+だったムコイド型*P. aeruginosa*が次第に減少し, 投与終了時には消失し, 血沈値やCRPの改善が認められた。臨床検査値異常としてGPTの軽度上昇が認められた。

Case 5は*P. aeruginosa*と*Staphylococcus aureus*の両者がそれぞれ少数, 極少数検出されたが, いずれも7日目には消失している。これ以外の5例においては, *P. aeruginosa*のみが起因菌と考えられ, このうち4例が菌の消失を見ており, うち3例はムコイド型であった。残りの1例は*P. aeruginosa*が2+から, 投与9日目には極少数に減少していたが, その後喀痰が消失した

Table 1. Clinical and bacteriological effect of cefclidin

| No. | Name Age Sex B.W. | Underlying disease | Severity | Dose (Days) Total | Isolated organism | B. T. (°C) | Sputum | | WBC (/mm ³) | CRP | ESR (mm/hr) | Evaluation | | | Side effect Remarks |
|-----|----------------------|---------------------------------------|----------|-------------------------|---|---------------|-----------|----------|----------------------------|--------|----------------|------------|----------|---------------------|------------------------|
| | | | | | | | Volume | Property | | | | Bacterial | Clinical | Safety | |
| 1 | K. S. 67 M 52 | Chronic bronchitis | Mild | 1g×2 (15) 28g | <i>P. aeruginosa</i> *(2+) ↓ N. F. | 37.1 | 120ml | M | 10,800 | 2+ | 83 | Eradicated | Good | Un- questionable | (-) |
| | | | | | | ↓ 36.1 | ↓ 60ml | ↓ M | ↓ 7,000 | ↓ - | ↓ 52 | | | | |
| 2* | T. F. 74 F 37 | Chronic bronchitis | Mild | 1g×2 (15) 29g | <i>P. aeruginosa</i> *(1+) ↓ N. F. | 36.3 | # | PM | 13,400 | 2+ | 85 | Eradicated | Good | Un- questionable | (-) |
| | | | | | | ↓ 36.0 | - | - | ↓ 10,600 | ↓ - | ↓ 24 | | | | |
| 3* | S. K. 73 M 34 | Chronic bronchitis | Mild | 2g×2 (15) 58g | <i>P. aeruginosa</i> *(3+) ↓ N. F. | 37.4 | + | M | 5,200 | ± | 42 | Eradicated | Good | Un- questionable | Eosino. ↑ |
| | | | | | | ↓ 36.6 | # | M | ↓ 5,900 | ↓ + | ↓ 62 | | | | |
| 4 | Y. T. 69 F 49 | Bronchiectasis | Mild | 1g×2 (15) 29g | <i>P. aeruginosa</i> (2+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (very few) | 36.6 | # | PM | 13,500 | + | 68 | Decreased | Good | Un- questionable | (-) |
| | | | | | | ↓ 36.8 | - | - | ↓ 7,200 | ↓ ± | ↓ 45 | | | | |
| 5* | S. S. 82 M 47 | Bronchiectasis Pulmonary emphysema | Mild | 1g×2 (15) 28g | <i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>S. aureus</i> (very few) →N. F. | 37.0 | # | P | 8,300 | ± | 67 | Eradicated | Good | Un- questionable | LDH ↑ |
| | | | | | | ↓ 36.8 | + | ↓ M | ↓ 4,400 | ↓ ± | ↓ 22 | | | | |
| 6 | T. O. 49 F 40 | Bronchiectasis | Moderate | 2g×2 (15) 58g | <i>P. aeruginosa</i> *(3+) ↓ N. F. | 36.5 | # | PM | 6,600 | + | 122 | Eradicated | Good | Un- questionable | GPT ↑ |
| | | | | | | ↓ 36.4 | # | PM | ↓ 5,100 | ↓ - | ↓ 85 | | | | |

* : dose finding study * : mucoid type N. F. : normal flora

Table 2. Laboratory findings before and after administration of cefclidin

| Case | B/A | WBC (/mm ³) | RBC (10 ⁴ /mm ³) | Ht (%) | Hb (g/dl) | Platelet (10 ⁴ /mm ³) | Eosino. (%) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | Al-P (IU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|------|-----|----------------------------|--|-----------|--------------|---|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| 1 | B | 10,800 | 431 | 39.7 | 13.1 | 46.3 | 0 | 20 | 13 | 83 | 7 | 1.1 |
| | A | 7,000 | 438 | 40.1 | 13.1 | 27.4 | 0 | 20 | 16 | 91 | 11 | 1.1 |
| 2* | B | 13,400 | 342 | 33.6 | 11.4 | 29.8 | 0 | 18 | 14 | 80 | 18 | 1.0 |
| | A | 10,600 | 363 | 35.6 | 11.8 | 30.2 | 0 | 20 | 14 | 25 | 20 | 0.8 |
| 3* | B | 5,200 | 301 | 31.9 | 10.4 | 26.6 | 5 | 14 | 17 | 121 | 13 | 0.6 |
| | A | 5,900 | 302 | 32.1 | 10.6 | 24.8 | 10 | 14 | 12 | 106 | 15 | 0.7 |
| 4 | B | 13,500 | 439 | 38.1 | 12.6 | 31.7 | 1 | 20 | 13 | 123 | 14 | 0.8 |
| | A | 7,200 | 412 | 39.0 | 13.0 | 19.5 | 7 | 19 | 19 | 121 | 16 | 0.7 |
| 5* | B | 8,300 | 457 | 40.3 | 13.5 | 29.4 | 5 | 25 | 22 | 121 | 24 | 2.2 |
| | A | 4,400 | 468 | 41.8 | 13.6 | 17.8 | 7 | 27 | 17 | 96 | 21 | 1.6 |
| 6 | B | 6,600 | 283 | 28.8 | 9.9 | 32.0 | 1 | 15 | 5 | 79 | 11 | 0.7 |
| | A | 5,100 | 315 | 32.1 | 11.2 | 30.8 | 0 | 37 | 43 | 75 | 13 | 0.7 |

* : dose finding study B : before A : after

ために細菌検査が行ない得なかった。

自覚的な副作用は特に認めなかった。臨床検査値では、投与終了時に好酸球増多を1例に認めたが、投与終了後無処置で正常に復し、本剤との関連が疑われた。血清GPTの上昇、また最高値283IU/lまでの血清LDHの上昇をそれぞれ1例ずつに認め、これらはいずれも一過性であったが、本剤との関連が疑われた。各症例のCFCL投与前後の臨床検査値をTable 2に示す。

CFCLは新しい半合成セファロスポリン剤であり、優れた抗菌力を有することが知られている。特に*P.*

aeruginosa に対する作用は *in vitro* で ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS) の4から8倍強力である¹⁾。さらに *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* などに対しても良好な抗菌作用を示す²⁾。また β -lactamase に対して安定である、血清蛋白結合率が極めて低いためにそのほとんどが遊離体として存在する、肺への組織移行が良好である、等の特徴を有している。

今回我々は *P. aeruginosa* による呼吸器感染症例6例に対してCFCLを使用する機会を得た。基礎疾患は慢

性気管支炎 3 例, 気管支拡張症 3 例で, 気管支拡張症の 1 例が中等症であり, 他の例は軽症であった。4 例に前治療があり, うち 3 例にはニューキノロン系抗菌剤が使用されていたが, 無効ないしは効果不十分であった。これらの例に CFCL を 15 日間使用した。臨床効果はいずれも有効であり, 喀痰中の *P. aeruginosa* は 1 例で減少し, ムコイド型の出現していた 3 例を含む他の 5 例では投与後 3 ~ 14 日の間に消失した。

副作用は自覚的なものはなく, 末梢血好酸球の軽度増加, 血清 LDH および血清 GPT の上昇がそれぞれ 1 例に認められたが, いずれも軽度で一過性であった。

以上, 緑膿菌呼吸器感染症例に対する CFCL の使用経験を提示した。今回の結果は本剤の *in vitro* でみられ

る抗菌活性が *in vivo* でも認められることを示し, 本剤が緑膿菌呼吸器感染症において有用な薬剤であると考えられた。

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

CLINICAL EFFECT OF CEFCLIDIN ON *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESPIRATORY INFECTION

Hitoshi Arioka and Junzaburo Kabe

Department of Chest Medicine, National Medical Center
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku Tokyo 162, Japan

Six patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection were treated with cefclidin (CFCL). CFCL was effective in all cases. Semiquantitative examination of sputum showed that *P. aeruginosa* was eradicated in 5 cases and decreased in the other one.

Blood eosinophilia and mild elevation of serum LDH and serum GPT were observed in 1 patient, respectively.