

## Cefclidinに関する基礎的・臨床的検討

小林 芳夫, 内田 博  
慶応義塾大学 中央臨床検査部\*

小川 哲平\*\*  
慶応義塾大学 内科  
(\*\*現東海大学健康開発学)

新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤であるcefclidin(CFCL)の1987年から1988年にかけての臨床材料由来主要菌種に対する最小発育阻止濃度を測定した。比較対照薬剤としてmethicillin(DMPPC), ceftazidime(CAZ)及びimipenem(IPM)を使用した。

その結果*Staphylococcus aureus*に対する本剤の抗菌力はDMPPC及びIPMのいずれにも劣っていた。しかし*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*及び*Pseudomonas aeruginosa*等のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CAZ及びIPMより優れているかほぼ同等であると言える成績であった。

敗血症が疑われた顆粒球減少の血液疾患患者にCFCLを投与した。1例で有効, 1例で無効であった。2例とも血液培養検査は陰性であったが, 抗菌力成績からも今後このような症例でさらに検討する価値のある薬剤であると考えられた。

**Key words** : cefclidin, CFCL, MIC, Unexplained fever

## はじめに

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生剤cefclidin(CFCL)はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にわたる幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤であり, 特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力は菌種にもよるが概ね既存の $\beta$ -ラクタム系抗生剤に比較して優れている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤の主要臨床材料由来菌種に対する最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)を測定し, 数ある $\beta$ -ラクタム系抗生剤が使用されている本邦<sup>2-4)</sup>において本剤の治療薬剤としての位置付けを検討し, さらに感染症が疑われた血液疾患を基礎疾患とする患者に投与し臨床的検討を加える機会を得たのでその成績を報告する。

## I. 材料と方法

CFCLの標準品はエーザイ株式会社より提供を受け使用した。比較対照薬剤としてペニシリン系抗生剤としてはmethicillin(DMPPC)を, セファロスポリン系抗生剤としてはceftazidime(CAZ)を, カルバペネム系抗生剤としてはimipenem(IPM)を使用した。DMPPC及びIPMの標準品は萬有製薬株式会社からまたCAZの標準品は日本グラクソ株式会社から各々提供を受け

て使用した。

供試菌株としては1987年から1988年にかけて慶応義塾大学病院中央検査部微生物及び関連2施設検査部細菌室に於いて各種臨床材料から分離同定した*Staphylococcus aureus* 52株, *Escherichia coli* 34株, *Klebsiella pneumoniae* 23株, *Enterobacter cloacae* 及び*Serratia marcescens*各々16株並びに*Pseudomonas aeruginosa* 15株を使用した。

MICの測定は日本化学療法学会標準法に従い平板倍数希釈法<sup>5)</sup>で行った。但し接種菌液はMueller Hinton Broth(BBL)による一昼夜培養菌液の100倍希釈菌液を使用した。平板培地の作成にはMueller Hinton Agar(BBL)を使用した。

## II. 結果(Table 1)

52株の*S.aureus*に対するDMPPCのMICは0.78 $\mu$ g/mlから100 $\mu$ g/ml以上に分布しMIC<sub>50</sub>は12.5 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は100 $\mu$ g/ml以上であった。DMPPCのMICが12.5 $\mu$ g/ml以上のmethicillin resistant *S.aureus* (MRSA)は27株であり, 3株に対し6.25 $\mu$ g/mlのMICであった。残る22株に対しては0.78から3.13 $\mu$ g/mlに分布していた。これら52株に対するCFCLのMICは6.25 $\mu$ g/mlから100 $\mu$ g/ml以上まで幅広く分布し

\*〒160 新宿区信濃町35

Table 1. Comparative MICs of 6 Organisms

Organism	Antibiotics	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
		μg/ml		
<i>Staphylococcus aureus</i> (52 strains)	Methicillin	0.78~100≤	12.5	100≤
	Cefclidin	6.25~100≤	25	100≤
	Ceftazidime	6.25~100≤	25	100
	Imipenem	0.05~100≤	0.1	100≤
<i>Escherichia coli</i> (34 strains)	Cefclidin	0.05~0.2	0.1	0.2
	Ceftazidime	0.05~0.39	0.1	0.39
	Imipenem	0.05~0.2	0.1	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (23 strains)	Cefclidin	0.1~3.13	0.1	0.1
	Ceftazidime	0.1~3.13	0.2	0.2
	Imipenem	0.1~0.78	0.1	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> (16 strains)	Cefclidin	0.1~1.56	0.2	1.56
	Ceftazidime	0.2~100	0.39	100
	Imipenem	0.2~1.56	0.39	1.56
<i>Serratia marcescens</i> (16 strains)	Cefclidin	0.1~12.5	0.39	6.25
	Ceftazidime	0.1~100	0.2	3.13
	Imipenem	0.2~1.56	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (15 strains)	Cefclidin	0.78~6.25	3.13	6.25
	Ceftazidime	1.56~6.25	3.13	6.25
	Imipenem	1.56~25	1.56	25

MIC<sub>50</sub>は25μg/mlでMIC<sub>90</sub>は100μg/ml以上であり、最も多数株の認められたMIC(modal MIC)は12.5μg/mlで12株であった。これら52株に対するCAZのMICは6.25μg/mlから100μg/ml以上、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は各々25μg/mlならびに100μg/mlであった。IPMのMICは0.05μg/mlから100μg/ml以上に分布しMIC<sub>50</sub>は0.1μg/ml、MIC<sub>90</sub>は100μg/ml以上であった。すなわち*S. aureus*に対するCFCLの抗菌力はCAZと同等ではあるがDMPPC及びIPMには劣る成績であった。

*E. coli*34株に対してはCFCLは0.05μg/mlから0.2μg/mlのMICで、MIC<sub>50</sub>は0.1μg/mlかつMIC<sub>90</sub>は0.2μg/ml又modal MICは0.05μg/mlで16株であった。これら34株に対するCAZ及びIPMのMICは各々0.05μg/mlから0.39μg/ml及び0.05μg/mlから0.2μg/mlでMIC<sub>50</sub>は何れも0.1μg/ml又MIC<sub>90</sub>は0.39μg/ml及び0.2μg/mlでありmodal MICは何れも0.1μg/mlで各々15株及び27株であった。すなわちCFCLは*E. coli*に対してCAZ及びIPMより優れた抗菌力を示していた。

*K. pneumoniae* 23株に対しては本剤のMICは0.1μg/mlに21株で残る2株に対しては各々0.2及び3.13μg/mlであり、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>、modal MICの何れも0.1μg/mlであった。CAZではMICは0.1μg/mlから3.13μg/mlに分布していたが22株に対して0.1μg/mlから0.2μg/mlのMICであり、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>共に0.2μg/mlかつmodal MICも0.2μg/mlで15株であった。IPMではMICは0.1μg/mlから0.78μg/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>は

0.1μg/mlかつMIC<sub>90</sub>は0.2μg/ml又modal MICは0.1μg/mlで15株であった。すなわちCFCLの*K. pneumoniae*に対する抗菌力はCAZより優れIPMと比較してはほぼ同等あるいは若干優れた抗菌力であった。

*E. cloacae*16株に対するCFCLのMICは0.1μg/mlから1.56μg/mlに幅広く分布しておりそのMIC<sub>50</sub>は0.2μg/ml、MIC<sub>90</sub>は1.56μg/mlであり、CAZは0.2μg/mlから0.78μg/mlに11株、25μg/mlから100μg/mlに5株分布しMIC<sub>50</sub>は0.39μg/ml、MIC<sub>90</sub>は100μg/mlであった。IPMでは0.2μg/mlから1.56μg/mlに分布しMIC<sub>50</sub>は0.39μg/ml、MIC<sub>90</sub>は1.56μg/mlであった。従ってCFCLの*E. cloacae*に対する抗菌力はCAZより優れIPMとほぼ同等の抗菌力であると考えられた。

*S. marcescens*16株に対するCFCLのMICは0.1μg/mlから12.5μg/mlに幅広く分布しておりMIC<sub>50</sub>は0.39μg/mlかつMIC<sub>90</sub>は6.25μg/mlであった。CAZでは0.1μg/mlから100μg/mlに分布しMIC<sub>50</sub>は0.2μg/mlでありMIC<sub>90</sub>は3.13μg/mlであった。IPMでは0.2μg/mlから1.56μg/mlに分布しておりMIC<sub>50</sub>は0.39μg/ml、MIC<sub>90</sub>は1.56μg/mlであった。すなわちCFCLはCAZとほぼ同等の抗菌力を示したがIPMとの抗菌力の優劣は論じがたい成績であった。

*P. aeruginosa*15株に対してCFCLは0.78μg/mlから6.25μg/mlのMICでMIC<sub>50</sub>は3.13μg/ml、MIC<sub>90</sub>は6.25μg/mlであった。この成績はCAZのMICが1.56μg/mlから6.25μg/mlに分布しMIC<sub>50</sub>が3.13μg/ml、

MIC<sub>90</sub>が6.25μg/mlであり、またIPMのMICが1.56 μg/mlから25μg/mlに分布しMIC<sub>50</sub>が1.56μg/ml、MIC<sub>90</sub>が25μg/mlであるのに比し優れた抗菌力と言える成績であった。

III. 症例

1. I. T. 55歳 男性 (Fig. 1)

成人T細胞性白血病にて慶応義塾大学病院内科にて入院加療中昭和63年8月16日38.1℃の発熱を認めた。末梢の白血球数は7,400/mm<sup>3</sup>であったが顆粒球数は0%であった。敗血症を疑い静脈血培養施行後CFCL 1gを輸液100mlに溶解し1時間かけて点滴静注1日

4回投与を開始した。17日より解熱傾向に入り19日には完全解熱を得たため同日にて投与を打ち切った。8月22日の白血球数は5,300/mm<sup>3</sup>で顆粒球は9%であった。なお血液培養の結果は陰性であった。

2. K. Y. 61歳 男性 (Fig. 2)

急性白血病にて慶応義塾大学病院内科にて入院加療中5月末より顆粒球減少状態が持続し38℃の発熱が出没するため敗血症を疑い血液培養施行後CFCL 1回1gを輸液100mlに溶解30分かけての点滴静注投与を開始した。投与後解熱傾向はみられず熱型に変化がみられない為無効と判定6月10日にて投与を中止した。血

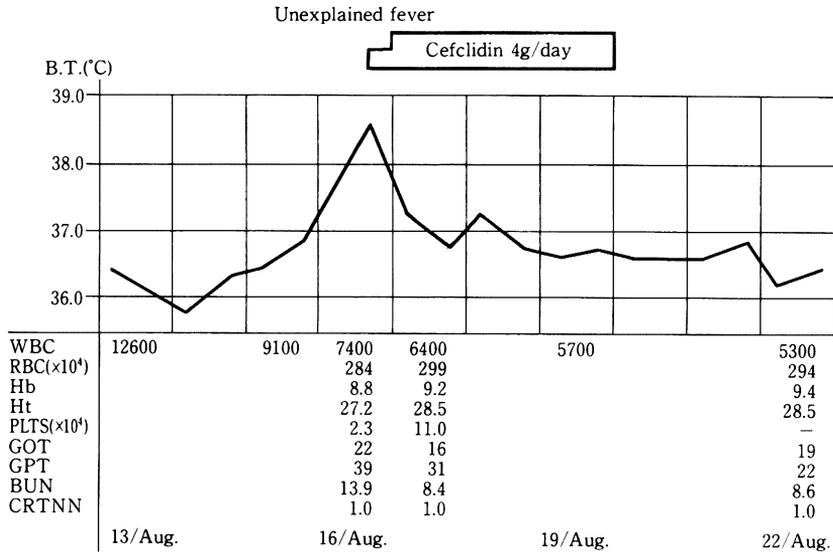


Fig. 1. I・T ♂ Age 55 Adult T-cell Leukemia

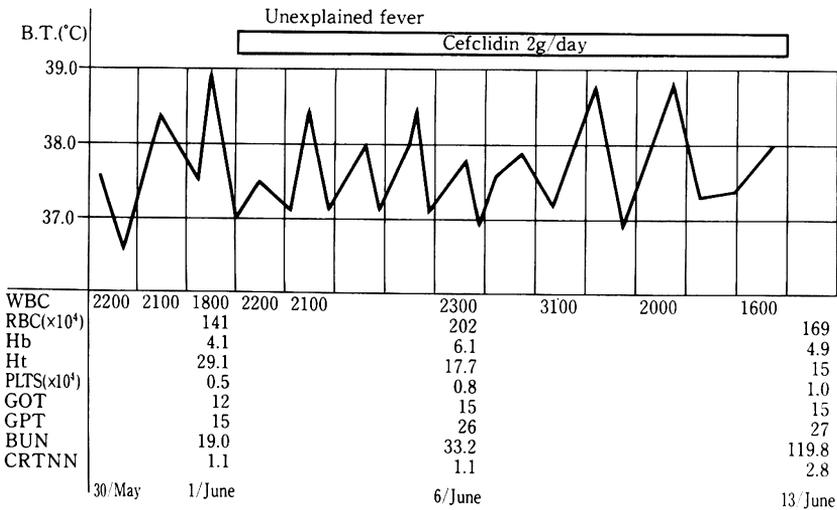


Fig. 2. K・Y ♂ Age 61 Acute Leukemia

液培養は陰性であった。

上記2症例に関してはCFCL投与によると考えられる臨床的な副作用あるいは臨床検査値異常は認めなかった。

#### IV. 考 察

新しく開発されたCFCLは*S.aureus*に対する抗菌力からは臨床的に期待し得る薬剤とは言いがたい成績であった。しかし*E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.marcescens*及び*P.aeruginosa*に対しては、比較対照薬剤として用いたCAZ及びIPMに菌種により匹敵するかより優れた抗菌力を示し、かかるグラム陰性桿菌を起因菌とする感染症の治療薬剤として臨床的検討を加える価値のある薬剤と考えられた。

今回の検討では顆粒球減少時の血液疾患患者で敗血症が疑われた2症例に使用し1例有効1例は無効と言う結果を得た。症例がわずか2例であり結論を提示する事は不可能である。しかし抗菌力の検討成績ならびに本剤によると考えられる副作用あるいは臨床検査値

異常も認められなかった事より今後さらにこのような症例に使用して検討する価値のある薬剤であると言えよう。

#### 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) 八木澤守正: 感染症の化学療法II. 抗微生物薬の進歩. I. 抗菌薬. a. 抗菌薬の分類. *日本臨床* 46(特別号) 27-34, 1988
- 3) 伊藤昌男 日米における抗菌薬の使用と開発状況 *最新医学* 44: 2458-2466, 1989
- 4) 橋本 一: 耐性菌出現との角逐はどうなるか *総合臨床* 37: 2157-2164, 1988
- 5) 日本化学療法学会: 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

## CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN AND COMPARATIVE *IN VITRO* ACTIVITIES OF CFCL, CEFTAZIDIME AND IMIPENEM AGAINST ORGANISMS ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

Yoshio Kobayashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Uchida<sup>1)</sup> & Tetsuhei Ogawa<sup>2)</sup>

1) Central Laboratories,

2) Dept. of Intern. Med. Keio University Hospital

35 Sinanomachi, sinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Minimum inhibitory concentration (MIC) of cefclidin (CFCL), a newly developed antibiotic, against 52 strains of *Staphylococcus aureus*, 34 of *Escherichia coli*, 23 of *Klebsiella pneumoniae*, 16 each of *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*, and 15 of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials between 1987 and 1988 were determined by the agar plate two-fold dilution method. The MICs of ceftazidime (CAZ) and imipenem (IPM) were also determined against these strains.

The antibacterial activity of CFCL was less than that of methicillin (DMPPC) against *S.aureus*.

The activities of CFCL against *E.cloacae* and *P.aeruginosa* were superior or equal to those of CAZ and IPM.

Out of 2 patients with unexplained fever complicated with hematological diseases, 1 patient was successfully treated with CFCL. No side effects were observed in these patients.