

呼吸器感染症におけるcefclidinの臨床的検討

小田切繁樹, 鈴木周雄, 高橋 宏, 高橋健一,
芦莉靖彦, 吉岡照晃, 小山 泉
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科*

Cefclidinを呼吸器感染症8例に投与し臨床的検討を行った。全例1日2g・分2の点滴静注で5~16日間投与した。臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効1例であった。分離原因菌3株はいずれも緑膿菌で, その細菌学的効果は消失1株, 減少1株, 不変1株であった。副作用は特に認められず, 臨床検査値異常は末梢血好酸球の軽度一過性上昇を1例に認めた。

Key words : 呼吸器感染症, Cefclidin

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社により開発された新規な半合成の注射用セファロsporin系抗生物質で, 3位および7位に新規側鎖の4-carbamoyl-quinolidine基及び5-amino 1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino基を導入している。本剤はグラム陽性・陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有するが, かかる構造により特に緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対する抗菌活性が強い^{1,2)}。その作用は殺菌的であり, 各種病原菌による感染治療実験でも優れた効果を認めている。本剤1gの60分点滴静注後のCmaxは $66.1 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ で, 明かなdose-dependencyを有し, 血中半減期は約1.8時間であり, 体内動態的には良好な喀痰への移行を認め, ラットにおける放射活性の組織内分布でも気道・肺に良好な移行を示している³⁾。

今回, 我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い, その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

対象は昭和63年7月~平成元年2月の8カ月間に当科に入院し, 本治療に同意の得られた呼吸器感染症患者8名で, 疾患の内訳は肺実質感染4例(肺炎3例, 肺化膿症1例), 慢性気道感染症4例(気管支拡張症2例, びまん性汎細気管支炎1例, 感染を伴った肺線維症1例)であった。本剤の1日用量は全例2g・分2の点滴静注で, 使用日数は5~16日間であった。臨床効果判定は自・他覚症状, 臨床検査値および胸部レ線像などの改善を基準とし, 本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」, 速やかではないが, 確実に改善を認めたものを「有効」, やや改善を認めたものを「やや有効」, まったく改善を認めなかったものを「無効」と判定した。細菌学的効果については, 分離原因菌の

消長により消失, 減少, 不変, 交代, 不明と判定した。また, 安全性の検討は, 自覚症状と末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能検査などの臨床検査値から, 副作用と臨床検査値異常の有無を判定することで行った。症例の概要一覧をTable 1に示した。臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効1例であった。細菌学的には, 口腔を経て喀出された喀痰より原因菌3株を特定したが, いずれも緑膿菌であった。これら3株に対する本剤の細菌学的効果は消失1株, 減少1株, 不変1株であった。副作用は特に認められず, 臨床検査値異常は末梢血好酸球の一過性の軽度上昇(2.5→5.5→13.5→4.0)が1例に認められたのみであった。

CFCLは冒頭で述べた如く, 広域抗菌スペクトルを有し, 特に緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対する抗菌活性は強く, 緑膿菌に対しては現在上市下のセフェム第三世代の中で最も強い抗菌力を有するceftazidime(CAZ)をも凌駕し, 各種細菌の産生する β -lactamaseに対しても安定である。本剤投与後の血中濃度とその推移は同系のCAZとほぼ同様であり, 気道・肺への移行も良好であることから, 呼吸器感染症, 就中, 緑膿菌に因る慢性気道感染の多い当施設には使い易い薬剤と考えられ, これが実際の臨床の場でのように反映されるか興味を持たれた。

今回, 我々は既述の8例の呼吸器感染症に本剤を使用し, このうち慢性気道感染症は4例であったが, 残る4例の肺実質感染もcase No.1とcase No.7の肺炎, case No.5の肺化膿症の3例はいずれも基礎に肺結核症に因る既存構造の器質的変化を有し, これより肺実質感染が続発したものである。従って, 実質的には8例中7例を慢性気道感染としてとらえて差し支えない

*〒236 横浜市金沢区富岡東6-16-1

Table 1 Summary of cases treated with ceftidion

Case No.	Name (y) Sex Weight	Diagnosis		Initial clinical condition	Daily dose (g x times) Duration (days)	Causative Organisms before ↓ after	X-ray-photo before - after	Clinical effect	Basis of judgement	Adverse drug reaction		Usefulness
		Underlying disease	Complication							Laboratory abnormality		
1	K. T. 77 M 45	Pneumonia		1 week before administration Fever ↑ Mucopurulent sputum volume ↑	1.0 x 2 5	Normal flora ↓ Normal flora	infiltrative shadow  Unchanged	Fair	Afebrile Cough-Sputum unchanged X-P unchanged WBC ↓ (17400 - 6500) CRP (6+ - 5+)	(-)	Slightly useful	
		Bronchiectasis (secondary) Pulmonary tuberculosis(V)		4 days before administration WBC ↓ Acute exacerbation of bronchiectasis T3262 regimen : inadequate effect								
		(-)		Date started on WBC ↑ X-P: infiltrative shadow								
2	F. I. 77 F 28	Bronchiectasis (secondary)		Past history Oxygen therapy at home	1.0 x 2 16	Normal flora ↓ Normal flora	 Unchanged	Good	Sputum property (P - M) volume (+ - a little) WBC ↓ (7700 - 5200) N (%) 94.5 - 83.0 CRP (2+ - +)	(-)	Useful	
		Pulmonary tuberculosis (V)		3 days before administration Purulent sputum Appetite ↓ -Somnolence -Urgent hospitalization								
		Chronic respiratory failure Anemia										
3	T. M. 60 M 40	Diffuse panbronchiolitis		Diffuse panbronchiolitis -Chronic respiratory failure Suffered from acute exacerbation in hospital frequently	1.0 x 2 15	Pseudomonas aeruginosa (#) ↓ (+)	 Improved	Good	Afebrile Sputum property (P - PM) volume (450 - 250) WBC ↓ (12400 - 8300) CRP (2+ - ±) Causative organism decreased	(-)	Useful	
		(-)		2 days before administration Purulent sputum ↑ Increased dyspnea WBC 12400								
		Chronic respiratory failure										
4	Y. O. 58 F 39	Pneumonia		2 weeks before administration Slight fever ↑ Diagnosis by practitioner: pneumonia Enoxacin : not improved	1.0 x 2 14	Normal flora ↓ Normal flora	infiltrative shadow  Improved	Good	Afebrile Cough (-) Pulmonary infiltrative shadow almost disappeared WBC ↓ (15100 - 4700)	(-)	Useful	
		(-)		1 day before administration Slight fever ↑ appeared again Increased dyspnea								
		Hypertention		On consultation : X-P : infiltrative shadow - Prompt hospitalization								
5	H. S. 61 M 40	Pulmonary abscess (secondary)		2 weeks before administration Appetite ↓ Short of breath (in working)	1.0 x 2 13	Normal flora ↓ Normal flora	Niveau  Unchanged	Poor	Not afebrile No improvement of sputum X-P unchanged CRP not improved	(-)	Unuseful	
		Pulmonary tuberculosis (V) Pulmonary atypical mycobacteriosis disease		On consultation : Fever ↑ WBC ↑ X-P : niveau - Prompt hospitalization								
		Chronic respiratory failure										
6	K. K. 77 F 30	Pulmonary fibrosis with infection		3 days before administration purulent sputum volume ↑	1.0 x 2 12	Pseudomonas aeruginosa (#) ↓ (-)	 Unchanged	Good	Purulent sputum volume ↓ (50 - 5ml) N (%) 80.5 - 71.5 Causative organism eradicated	(-)	Useful	
		Articular rheumatism		On consultation : WBC ↑								
		Chronic respiratory failure										
7	K. S. 72 M 39	Pneumonia		A few days before administration Fever ↑ Purulent sputum	1.0 x 2 9.5	Normal flora ↓ Normal flora	infiltrative shadow  Bulla Markedly improved	Good	Afebrile Pulmonary infiltrative shadow disappeared WBC ↓ (9500 - 5300) CRP (4+ - ±) Sputum improved property (P - M) volume (# - +)	(-)	Useful	
		Pulmonary tuberculosis (V)		On consultation : X-P : infiltrative shadow WBC ↑ - prompt hospitalization								
		Pulmonary cyst										
8	M. U. 70 M 51	Bronchiectasis		Bronchiectasis - Consulting a doctor continually 2 months before administration Fever ↑ Dyspnea ↑ - Hospitalization Chemotherapy + Respiration control with respirator : improved - Physical therapy only in hospital	1.0 x 2 12.5	Pseudomonas aeruginosa (#) ↓ (#)	 improved	Good	Afebrile Sputum improved property (P - PM) volume (100 - 70ml) WBC ↓ (9400 - 6700) CRP (11.69 - 0.11) X-P improved	(-)	Useful	
		(-)		A few days before administration Sputum - purulent Slight fever ↑ WBC ↑								
		Chronic respiratory failure										

わけである。もとより慢性気道感染症は気道の器質的変化を基盤として感染が持続性に反復し、この修復による線維化の進展により全身投与では十分な薬剤病巣濃度が得られ難い疾患背景があり、陳旧化に伴い漸次インフルエンザ菌などから緑膿菌へと菌交代が進むものである。一般に本感染における慢性呼吸不全の存在は、かかる器質的変化の広範かつ高度な進展を示唆するが、これが7例中5例と7割強に存在し、これと相関して緑膿菌感染も3例と半数弱にみられた。かかる難治例の多い背景にも拘らず、この7例の臨床効果は有効5例、やや有効1例、無効1例と7割以上の有効率(症例数が10例未満のためrateを示すべきではないが)は第38回日本化学療法学会東日本支部総会の本剤のシンポジウム³⁾における慢性気道感染症の集計成績78.7% (122/155)より数値的には若干下回るも有意差はなく、我々の症例群(例数は少ないが)に慢性呼吸不全と緑膿菌感染の割合が多い背景を考慮すれば、これを上回る成績といえよう。細菌学的には、分離原因菌は緑膿菌3株のみで、その細菌学的効果は消失、減少、不変各1株(臨床効果は3例全て有効)であり、例数が少ないが、この成績そのものは良好といえる。症例背景を考慮した以上の治療成績は数値が示す以上の意味があり、むしろ極めて良好な成績と言うべきで、これは、まさに本剤の*in vitro*の優れた抗菌力の*in vivo*への反映と理解できる。尚、case No.4の肺炎は基礎疾患もなく、謂わゆる市中肺炎である。この原因菌

は不明であったが、本肺炎の原因菌は肺炎球菌を中心とするグラム陽性球菌が多いこと、先行抗菌剤enoxacin(ENX)では除菌が得られなかった可能性が高いこと等から推論すると、本症例の原因菌は肺炎球菌の可能性が高く、本剤はこれに好感性を有するので、本例も*in vitro*が*in vivo*へ反映され、有効したと考えられる。副作用は全く認められず、臨床検査値異常も既述の如くで、臨床的には何ら問題となるものではなかった。

以上より、少数例のため明言は差し控えるべきではあるが、本剤は慢性気道感染症に対してはfirst choiceに適した有用な薬剤の一つであると言ってよく、就中、緑膿菌による同感染では同系他剤に比してより優れた薬剤であろうと思われる。

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 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

CLINICAL STUDY ON CEFCLIDIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi, Kenichi Takahashi,
Yasuhiko Ashikari, Teruaki Yoshioka and Izumi Koyama

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

Eight patients with respiratory infections were studied for clinical evaluation of cefclidin (CFCL), which was administered as a 2g dose daily for 5 to 16 days. The clinical therapeutic effect was good for 6 cases, fair for 1, and poor for 1. Causative organisms were 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa* of which the bacteriological effect was eradicated in 1 strain, decreased in 1, and persisted in 1. No side effect was observed, but as for abnormal laboratory findings, eosinophile in 1 case increased transiently.