

呼吸器感染症に対する cefclidin の臨床的検討

倉澤卓也, 久世文幸, 久保嘉朗
京都大学胸部疾患研究所 第一内科*

梅田文一, 浅野佳秀
神戸市立中央市民病院 呼吸器内科

坂東憲司
済生会中津病院 呼吸器内科

前川暢夫, 西山秀樹
和歌山赤十字病院 呼吸器内科

望月吉郎, 中原保治, 久保明美, 国部伸也
国立姫路病院 内科

Cefclidin を各種下気道感染症16例に単独投与した。2例は投与後に対象疾患外であることが判明したため安全性のみ検討した。臨床効果は、著効5例、有効4例、やや有効3例、無効1例、判定不能1例で、有効率（著効＋有効）は13例中9例（69.2%）であった。細菌学的効果は、起炎菌と思われる細菌を分離し得た6例7株はすべて消失した。副作用は微熱1例、発疹5例に認められたが、いずれも軽症であり、投与継続にて軽快した発疹の1例を除き、中止により数日で軽快した。本剤投与後の臨床検査値の異常として、貧血・CRP陽性1例、GOT・GPT上昇2例、末梢血好酸球増多7例が認められたが、いずれも軽く、終了ないし中止後回復した。発疹の出現や末梢血好酸球増多例がやや高いが、慢性下気道感染症の急性悪化や他剤無効の感染症に対し、本剤が有用であると思われる。

Key words : Cefclidin, 呼吸器感染症

エーザイ株式会社で新たに開発された半合成注射用セファロsporin 剤である cefclidin (CFCL) は、3位と7位の側鎖に4-carbamoylquinolidine 基および5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino 基をそれぞれ有し、

1. グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。特に、ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌に対する抗菌力に優れている。

2. 各種細菌産生の β -lactamase に対し安定で、かつ結合親和性が極めて小さい。

3. 各種実験的感染症に対して、*in vitro* 効果を反映した優れた生体内効果が認められる。

4. 血清蛋白結合率が極めて小さく、そのほとんどが遊離体として存在する。

5. 肺への組織移行も良好で、そのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄される。などの特徴を有するとされている¹⁾。

今回、私どもは16例の各種呼吸器疾患患者に本剤を投与する機会を得たので、本剤の臨床効果、副作用などの成績を報告する。

臨床的に下気道感染症の疑われた21歳から78歳まで16例の入院患者（男性12例、女性4例）を対象に、本剤を投与した（Table 1）。重篤な患者や顕著な肝機能、腎機能障害の認められる患者、妊婦、授乳中の女性、セフェム系抗生剤に過敏性を有する患者、緑内障発症

*〒606 京都市左京区聖護院川原町53

Table 1. Results of clinical trial with cefclidin

Case No.	Age and Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease and complications	Isolated organism	Dose			Bacteriological response	Clinical response	Side effect	Preceding chemotherapy	Following chemotherapy
						daily (g×t)	days	total (g)					
1	70 M	41	Broncho-pneumonia	Old tb Hemoptysis	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>B. catarrhalis</i> (#)	1×2	7	13	eradicated	excellent	(-)	PIPC 2g×10days OFLX 300mg×4days MINO 200mg×8days	(-)
2	78 M	64	Pneumonia	DM	n. f.	1×2	14	28	n. f.	excellent	(-)		(-)
3	21 M	58	Pneumonia	(-)	(-)	1×2	28	56	<i>S. aureus</i> (#) ↓ n. f.	excellent	Eruption	CEZ 2g×1day CCL 750mg×1day CFIX 200mg×8days	(-)
4	64 F	56.5	Pneumonia	(-)	n. f.	1×1	1	1	?	unknown	Eruption	(-)	CZON 2g×8days
5	59 F	46	Pneumonia	(-)	<i>Serratia</i> : few yeast: few	1×2	27	53	<i>H. parainfluenzae</i> (+)	effective	(-)	AMPC 1g×15days	(-)
6	44 M	60.5	Lung abscess	(-)	n. f.	1×2	14	28	n. f.	excellent	(-)	(-)	CAZ 2g×9days
7	26 M	57	Lung abscess	(-)	(-)	1×2	14	28	n. f.	effective	(-)	(-)	CAZ 2g×7days +4g×6days
8	53 M	?	Acute exacerbation	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (#)	1×2	7	14	eradicated	effective	Urticaria	IPM/CS 1g×2days	(-)
9	65 M	47	Pneumonia	DPB	<i>B. catarrhalis</i> (#)	1×2	20	39	eradicated	effective	fever	(-)	(-)
10	49 M	49	Acute exacerbation	DPB	<i>H. influenzae</i> (#)	1×2	9	17	eradicated	excellent	Urticaria	(-)	EM 400mg×11days
11	73 M	35	Pneumonia	Emphysema	n. f.	1×2	3	5	n. f.	fair	Eruption	(-)	CAZ 2g×7days
12	73 F	37	Acute exacerbation	Emphysema	n. f.	1×2	27	53	<i>S. pneumoniae</i> (10 ³) n. f.	fair	(-)	(-)	CZX 2g×14days
13	67 M	70	Acute exacerbation	Emphysema	n. f.	1×2	5	10	n. f.	ineffective	(-)	(-)	IPM/CS 2g×13days
14	71 M	60	Acute exacerbation	Emphysema	n. f.	1×2	24	48	n. f.	fair	(-)	OFLX 600mg×3days	CAZ 2g×7days
15	36 F	58	Mycoplasma pneumonia	(-)	(-)	1×2	9	16	n. f.	unevaluable	(-)	(-)	MINO200mg×13days
16	56 M	63	Pleuritis(I)	(-)	(-)	1×2	6	10	n. f.	unevaluable	(-)	(-)	SM, INH, RFP

TB: tuberculosis
PIPC: piperacillin
CZON: cefuzonam

DM: diabetes mellitus
OFLX: ofloxacin
CAZ: ceftazidime

DPB: diffuse panbronchiolitis
MINO: minocycline
EM: erythromycin

n. f.: normal flora
CCL: cefaclor
SM: streptomycin

CFIX: cefixime
RFP: ritampicin

AMPC: amoxicillin
CZX: ceftizoxime

IPM/CS: imipenem/cilastain

の恐れのある患者および利尿剤投与中の患者などは予め対象から除外した。

対象とした感染症は、基礎疾患のない肺炎3例、肺化膿症2例、糖尿病に合併した肺炎、陳旧性肺結核に合併した気管支肺炎各1例、びまん性汎細気管支炎(DPB)の急性増悪3例、肺気腫の急性増悪4例の計14例で、投与開始後判明したマイコプラズマ肺炎と結核性胸膜炎の各1例は本剤が明らかに無効であり、安全性のみを検討した。

本剤の投与は1回1g、1日2回とし、静注にて投与した症例9以外は、200~500mlの糖液ないしは電解質液に溶解し、約1時間かけて投与した。効果判定は3日間投与以後とし、最長28日間投与した。なお、5例の投与期間が20日を越えたが、内4例(症例3, 9, 12, 14)は胸部X線陰影の改善が遷延したために長期間の投与を継続したものであり、また、症例9は臨床検査値と胸部X線の改善が遷延したため、20日間投与した。

臨床効果は、感染症の重症度、自覚所見の改善度および改善までの日数、胸部X線所見や臨床検査値の

推移などに基づいて、著効(excellent)、有効(effective)、やや有効(fair)、無効(ineffective)の4段階で判定した。

投与開始直後に発疹を生じ、投与を中止したため効果判定不能の症例4を除く13例の臨床効果は、著効5例、有効4例、やや有効3例、無効1例であり、有効率(著効+有効)は9/13(69.2%)であった(Table 1)。

本剤投与前に喀痰の一般細菌検査が行われた12例の内、4例(症例1, 8, 9, 10)に起炎菌と考えられる菌が計5株培養され(*Branhamella catarrhalis* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株), 1例(症例5)は少量の*Serratia*のみで起炎菌とは考え難く、他の7例は常在菌のみであった。また、この7例中2例(症例3, 12)は、投与開始後2~3日目にそれぞれ*Staphylococcus aureus*, *S.pneumoniae*が中等量以上分離され、起炎菌の可能性が高い。これら起炎菌と思われる菌計7株はいずれも投与中あるいは投与後に消失した。なお、症例5の*Serratia*も投与16日目の喀

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) cefclidin therapy

Case No.		RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt's ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Neuto. (%)	Eos. (%)	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP	CHA (\times)	ocular pressure (mmHg)		Isolated organism
																	r	l	
1	B	309.	9.9.	29.5.	26.5	58	63	4						40	1.35 ↑				<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>B. catarrhalis</i> (#)
	A	301.	9.4 ↓	28.0 ↓	25.2	55	49	2	43	25	147	16	0.9	31	<0.25				n. f.
2	B	444	12.7	40.1	29.0	125 ↑	84 ↑	1	36	24	122	22	1.0	74	20.5 ↑	$\times 64$			n. f.
	A	420	12.2	36.9	26.8	57	67	11*	17	15	114	10	0.8		<0.25		16	16	n. f.
3	B	474	15.2	45.5	46.5	124 *	85 ↑	2	65 ↑	131 ↑	346 ↑	6	0.9	132	8.0 ↑	$\times 128$ ↑	15	10	n. t.
	A	478	15.3	47.0	25.4	61	47	16*	102**	189**	209	8	0.9	42	6.0 *	$\times 256$ ↑			<i>S. aureus</i> -n. f.
4	B	446	13.4	42.4	46.5	79	44	0	29	42	218	13	0.7			$\times 64$			n. f.
	A																		n. t.
5	B	331 ↓	10.1 ↓	33.1 ↓	48.1	142 ↑	86 ↑	0	61 ↑	51 ↑	673 ↑	14	0.8	116	14.8 ↑	$\times 8$	12	12	<i>Serratia</i> few yeast: few
	A	410	12.5	40.2	29.5	88	55	13*	32	25	293**	20	0.8	90	3.0 ↑	$\times 8$	15	14	<i>H. parainfluenzae</i> (+)
6	B	397	12.5	38.4	30.9	119 ↑	80 *	2	110 ↑	105 ↑	20.9KA ↑	22.1	1.0	84	9.2 ↑	$\times 8$	9	8	n. f.
	A	383	12.4	36.8	27.6	68	59	7*	35	51**	10.8KA	22.3**	1.1	28	<0.27				n. f.
7	B	416	12.0	35.9	49.5	125 ↑	83 *	3	34	50 ↑	5.8KA	12.8	0.6	110	4.03 ↑	$\times 16$	10	8	n. t.
	A	422	11.9	36.0	32.6	80	53	9*	39	76**	5.9KA	12.9	0.6	16	0.72		9	8	n. f.
8	B	378	16.4	36.9	35.7	106 *	87 *	0	23	8	192	18	0.9		9.73 ↑				<i>P. aeruginosa</i> (#)
	A	504	15.1	45.2	54.2	237 *	77 ↑	3	9	11	165	15	0.7		0.49				n. f.
9	B	404	12.4	39.3	26.4	156	75	0	10	5	5.7KA	48	1.6		3.73 ↑	$\times 2$	14.6	13.4	<i>B. catarrhalis</i> (#)
	A	431*	10.6*	33.9*	21.3	65	68	7*	13	2	4.8KA	20	0.8		1.21 ↑		16	14	n. f.
10	B	350	11.1	32.2	48.4	57	51	2	29	25	149	14	0.8		2.36 ↑		12	11	<i>H. influenzae</i> (#)
	A	428	12.1	37.0	36.1	43	53	3	44*	47*	165	16	0.9		<0.25		15	14	n. f.
11	B	381	12.5	38.4	21.4	129 ↑	95 *	0	22	18	194	22	0.8		29.7 ↑	$\times 40$			n. f.
	A	348	12.0	34.7	20.0	71	89 *	4	16	18	151	11	0.4		21.1 ↑				n. f.
12	B	418	11.6	37.7	23.1	80	61	6 *	54 ↑	29	10.2KA	21.9	1.1	18	0.32	$\times 128$			n. f.
	A	415	11.5	36.0	25.1	100 ↑	75	6**	40**	31	9.7KA	17.8	0.8	24	(-)		12	12	<i>S. pneumoniae</i> -n. f.
13	B	503	15.5	46.9	16.8	102 ↑	63	5	34	34	6.2KA	23.3	1.1		2.54 ↑	$\times 8$			n. f.
	A	454	13.7	42.8	25.3	72	51	12*	60*	70*	6.6KA	14.8	1.0		6.61 ↑				n. f.
14	B	460	14.3	43.9	32.3	71	71	3	28	14	7.4KA	22.8	1.0		<0.25	$\times 256$	12	13	n. f.
	A														<0.25		11	12	n. f.
15	B													107	12.6 *	$\times 8$	16	16	n. t.
	A	415	12.7	39.5	48.5	56	61	0	22	31	132	12	0.8	123	6.6 *		17	15	n. f.
16	B	490	15.2	45.6	48.6	129 ↑	69	0	22	31	408	15	0.9	50	19.8 ↑				n. t.
	A	446	13.0	40.9	68.3	88	70	5	28	58**	597**	12	0.8		7.31 ↑	$\times 16$			n. f.

* : definite and probable in cause and effect relationship
 ** : impossible and indefinite in cause and effect relationship
 * : abnormal elevation ↓ : abnormal decrease

n. f. : normal flora n. t. : not tested

痰培養では消失し、*Haemophilus parainfluenzae* が (+)培養されたが、以後の検査が施行されず、その消長は不明である。

以下に若干の症例の臨床経過を提示する。

症例 1 70歳、男性、急性肺炎例、著効

咯血にて入院中、発熱、膿性痰を来し、胸部X線上、左上葉に新たな浸潤影を認め、肺炎（中等症）と診断、各種抗生剤を投与するも無効のため、本剤を投与した。1日目より、微熱は軽快し、咯痰の減少、血沈・CRPなど臨床検査値の改善が得られ、浸潤影も消滅した。本剤を7日間投与したが、これらの改善は投与4日目より認められたため、著効と判定した。なお、投与前の咯痰より培養された*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は投与後消失した。

症例 3 21歳、男性、マイコプラズマ感染に続発した急性肺炎例、著効

39℃の発熱で発症し、近医にて各種の抗生剤の投与を受けるも軽快せず受診し、胸部X線上、右下葉に浸潤影を認め、肺炎（中等症）と診断し、直ちに本剤の投与を開始した。一時痒みのない発疹をみたが、まもなく軽快したため、投与を継続した。高熱は5日目には一旦解熱し、8日目には末梢血白血球数やCRPもほぼ正常化し、胸部X線上、浸潤影も改善した。一時微熱が持続したため、28日間投与したが、15日目の臨床検査値では炎症所見は正常化しており、著効と判定した。なお、投与3日目の咯痰より、*S. aureus*が培養されたが、15日目には消失した。本剤はマイコプラズマ抗体価と寒冷凝集素価の上昇もみられ、マイコプラズマ感

染に細菌感染が重複した症例で、微熱の持続はマイコプラズマ感染によるものとも考えられる。

症例9 65歳、男性、DPBの急性増悪例、有効

DPBにて外来加療中、膿性痰の増加、発熱、呼吸困難の悪化 (Hugh-jones V°) を来し来院、胸部X線上下肺野に浸潤影を認め、肺炎 (中等症) と診断し、入院した。直ちに静注法にて本剤の投与を開始した。翌日には解熱、4日目頃より呼吸困難の軽減、膿性痰量の減少を認め、12日目には浸潤影も改善し、末梢血白血球数、CRPもほぼ正常化した。自覚症状も急性増悪前に回復したが、20日目に微熱を来し、末梢血好酸球の増多、CRP軽度上昇、貧血がみられた。これらの悪化は本剤投与との関連が疑われたため、20日間で投与を中止したが、以上の経過より、有効と判定した。なお、投与前の喀痰培養で認められた *B.catarrhalis* は6日目以後は消失した。

症例12 73歳、女性、肺気腫の感染増悪例、やや有効

呼吸困難と発熱を主訴に来院、胸部X線上下中葉に無気肺陰影を認め、感染増悪 (軽症) と診断、入院の上直ちに本剤の投与を開始した。8日目より平熱化し、膿性痰の減少を認め、CRPも陰性化した。胸部X線上、無気肺影に変化なく、27日間投与して終了した。この間、自覚症状の改善は得られたが、胸部X線所見は不変で、軽度の白血球増多、血沈亢進が持続したため、やや有効と判定した。なお、喀痰培養は当初正常細菌叢であり、投与2日目に *S.pneumoniae* が、投与17日目に *Torulopsis pintropsesil* が分離されたが、投与終了時にはいずれも消失した。

本剤の投与と関連があると思われる副作用が6例にみられた。内5例は蕁麻疹を含む皮疹がみられ、投与継続にても改善した症例3を除く症例4、10、11は本剤の中止により数日後には軽快した。なお、症例8は投与7日目に蕁麻疹が出現したため、メチルプレドニンと強力ミノファゲンC® の投与を行い、4日目に症状は消失した。また、症例9は20日目頃より最高37.3℃の微熱を認めたが、中止後まもなく平熱化した (Table 1)。

本剤投与前後の臨床検査値をTable 2に一覧した。本剤投与に関連があると思われる異常値として、症例報告中にも記載したが貧血・CRP再陽性化1例 (症例9)、末梢血好酸球増多7例 (症例2, 3, 5, 6, 7, 9, 13)、GOT・GPT上昇2例 (症例10, 13) を認めた。いずれも軽症で、無処置にて投与終了後正常化した。

なお、前臨床試験においてラット・ビーグルの大量投与試験で、眼圧の上昇が報告されている²⁾が、投与後

に眼圧を測定した8例の全例が正常値であり、異常はまったく認められなかった。

Cefclidin (E1040) 新薬シンポジウム²⁾での呼吸器感染症に対する成績によると、492例に投与され、52例の除外例を除く440例が解析対象症例とされ、私どもの症例と同様、その大部分が1回1g、1日2回の点滴静注法にて投与されている。

各種呼吸器感染症に対する本剤の有効率は、気道疾患176例中79.5%、肺実質感染症264例中83.7%であり、呼吸器感染症全体では、82.0% (361/440) が著効および有効であるとされている。私どもの検討では、全体の有効率は9/13 (69.2%) と低率であったが、慢性下気道疾患のない8例中判定不能の1例を除く6例とDPBに合併した感染増悪の3例は全例有効以上であった。肺気腫の感染増悪の4例ではやや有効3例、無効1例で有効例はないが、肺気腫症例では全例起炎菌が不明であり、長期間の投与を要したり、改善傾向を認めたが副作用のため中止したためと思われる。

一方、原因菌別の臨床効果では、本剤の *in vitro* での抗菌力を反映して、グラム陽性球菌47例83.0%、グラム陰性菌182例中86.3%、複数菌感染43例中79.1%、全体では231/274 (84.3%) の有効率であり、その細菌学的効果はグラム陽性球菌47例87.2%、グラム陰性菌179例中78.8%、複数菌感染42例中76.2%、全体では214/269 (79.6%) と高い菌消失率が得られている。特に、*P.aeruginosa* 感染例に対する有効率は67/93 (72.0%)、菌消失率は57/93 (61.3%) であり、他剤無効例に対する臨床効果も57/71 (80.3%) であったと報告されている²⁾。私どもの症例でも、起炎菌と考えられる菌を培養し得た6例7株は全て消失し、*S.pneumoniae* の1例がやや有効であった他は著効3例、有効2例であり、全国集計とほぼ同様の成績であった。

本剤の新薬シンポジウムでは1540例を対象に副作用が検討されている。主な副作用は発疹36例、発熱7例などであり、計58例 (3.8%) に認めた。また、臨床検査値の異常は計237例 (15.4%)、369項目にみられ、その主な異常値はGOT (69/1338)、GPT (88/1338) などの肝酵素の上昇と末梢血好酸球数 (59/1073) の上昇である。また、眼圧の上昇など眼科学的検査において異常の認められた例はなく、他のβ-ラクタム剤と比較して特異的な副作用は認められていない。私どもの症例でも、本剤の投与と関連があると思われる副作用として、蕁麻疹を含む皮疹5例と微熱1例を認め、また、臨床検査値の異常として、貧血・CRP陽性1例、末梢血好酸球増多7例、GOT・GPT上昇2例を認めた。いずれも軽症で、多くは本剤の投与中止や終了により消

失・正常化した。発疹や末梢血好酸球増多の症例が多い点やや懸念される。

以上の検討より、安全性に十分留意して投与すれば、*P.aeruginosa*を中心とした慢性下気道感染症の急性悪化例や他剤無効の下気道感染例などに対し、本剤の有用性が期待し得る。

文 献

- 1) E1040概要
- 2) 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

CEFCLIDIN IN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Takuya Kurasawa, Fumiyuki Kuze and Yosiro Kubo

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
Shogoin Kawaharacho 53, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

Bunichi Umeda and Yoshihide Asano

Department of Respiratory Diseases, Kobe City Central Hospital

Kenshi Bando

Department of Respiratory Diseases, Saiseikai Nakatsu Hospital

Nobuo Maekawa and Hideki Nishiyama

Department of Respiratory Diseases, Wakayama Red Cross Hospital

Yoshiro Mochizuki, Yasuji Nakahara, Akemi Kubo and Nobuya Kokubu

Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital

Cefclidin (CFCL), a new derivative of cephem antibiotic, was used to treat 16 patients with lower respiratory infections. This antibiotic was mainly administered with drip infusions 2g/day, divided into two doses, for 3-28 days. Two patients, who suffered from ineligible infections, were evaluated only for safety.

The results were as follows : excellent in 5 cases, effective in 4, fair in 3, ineffective in one and one patient was unevaluable because of cessation at the first day. The efficacy rate was 69.2%. Bacteriologically, 7 causative strains from sputa of 6 patients were all eradicated during or after chemotherapy.

Eruptions in 5 cases and slight rise in fever in one were observed presumably as an adverse drug reaction to the drug. Abnormal laboratory changes were as follow.; anemia and re-elevation of S-CRP in 1 case, slight elevation of S-GOT and S-GPT in 2 and mild eosinophilia in 7 were observed during and/or after chemotherapy. These adverse drug reactions and abnormal changes were almost mild and regressed within a few days after cessation of this agent.

We consider this antibiotic to be useful in the treatment of patients suffering from acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infections and respiratory infections where other antibiotics were ineffective.