

Cefclidinの呼吸器感染症に対する臨床的検討

田村 伸介, 鶴田 一彦, 堤 善多
大川 敏久, 藤岡 洋, 倉堀 純
竹中 雅彦, 青木 英治, 東野 一彌
兵庫医科大学 第三内科学教室*

瀬野 武
昭主会 伊藤病院 内科

住 勝実, 松岡 瑛
兵庫医科大学 中央臨床検査部

藤井 純司, 二宮 浩司, 原 直樹
摂南病院 内科

園田 隆, 岩尾 憲人
芦屋市立芦屋病院 内科

河合 喜孝, 相原 信之
宝塚市立病院 内科

野村 繁雄
兵庫県立尼崎病院 内科

中川 正清, 吉田 仁
兵庫県立塚口病院 呼吸器科

多胡 基, 川上 房男, 柏原 赳
伊丹市立伊丹病院 内科

岩坪 治雄
芳恵会 三好病院 内科

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生剤cefclidinの呼吸器感染症に対する臨床効果・細菌学的効果および安全性について臨床的検討を行った。呼吸器感染症で評価可能であった33例(肺炎25例, 肺化膿症2例, 慢性気管支炎4例, びまん性汎細気管支炎1例, 気管支拡張症1例)に対する本剤の臨床効果は著効25例, 有効5例, やや有効1例, 無効2例であり, その有効率は91%であった。なお, マイコプラズマ肺炎, 肺結核等の対象外疾患や副作用による投与中止により, 効果判定から除外された症例は, 12例であった。

細菌学的効果としては, 原因菌と考えられた*Streptococcus pneumoniae* 2株, *Haemophilus influenzae* 3株, *Klebsiella pneumoniae* 5株, *Pseudomonas aeruginosa* 3株およびその他の菌株5株の計18株(17症例)中16株(15症例)が本剤の投与により消失した。

安全性においては, 本剤投与症例全45例中副作用症状として, 発疹1例, 嘔吐・ふらふら感1例, 嘔気1例の計3例の発現を認めた。また, 臨床検査値異常として, 好酸球増多2例, GOT・GPTの上昇2例, BUNの上昇2例, 好酸球増多・GOT・GPTの上昇1例, 単球増多・GPTの上昇1例, 白血球・血小板数増多・GPTの上昇1例, 好酸球増多・GPT・ALP・ γ -GTP・LAPの上昇1例, 直接クームス反応の陽性化1例の計11例の発現を認めたが, いずれも軽度であり, 本剤投与終了後すみやかに正常に復した。

Key words : Cefclidin, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Cefclidin(CFCL)は, エーザイ株式会社で新規に開発された注射用セファロスポリン系抗生物質であり, 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-thiadiazolyl meth-

oxyimino基を有する。本剤は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, 特にブドウ糖非醗酵菌である*Pseudomonas aeruginosa* および*Acinetobacter calcoaceticus*や, 第3世代セフェ

*〒663 西宮市武庫川町1-1

ムに高度耐性を示す *Enterobacter* および *Citrobacter* に対し、*in vitro*においてceftazidime (CAZ) より抗菌力が優れている¹⁻⁴⁾。

今回我々は、本剤の呼吸器感染症における臨床的効果の検討を行ったので、その成績について報告する。

I. 対象と方法

1. 症例と投与方法

兵庫医科大学第三内科および関連病院に何らかの呼吸器感染症で入院した45例を対象とした。試験開始時期がマイコプラズマ肺炎の流行期と一致したため、全例において寒凝固集反応およびマイコプラズマ抗体を測定し、45例中9例がマイコプラズマ肺炎と判明したので除外した。他に除外例として肺結核2例、嘔気による投与中止1例で、対象症例は計33例となった。また、その疾患別内訳は肺炎25例、肺化膿症2例、慢性気管支炎の急性増悪4例、びまん性汎細気管支炎1例、感染を伴った気管支拡張症1例であった。年齢は18歳より90歳までで平均56歳、性別は男性28例、女性17例であった。本剤1.0gを朝夕2回の点滴静注することを原則としたがNo.1, 2, 3, 29, 30は、0.5gを朝夕2回投与、No.21, 22, 23, 27, 38, 45は2gを朝夕2回投与、No.36は2gの朝夕2回投与から1gの朝夕2回投与に変更した。投与期間は2~23日間で総投与量は3gから45gであった。

2. 効果の判定

効果判定は、体温、咳嗽、喀痰などの臨床症状、および胸部X線所見、白血球、赤沈値、CRPなどの検査成績の改善の程度、ならびに起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階にて判定を行った。なお、マイコプラズマ肺炎9例、肺結核2例、および嘔気により投与中止した1例は判定不能とした。

3. 副作用の検討

副作用に関しては、発熱、発疹、下痢、食欲不振などの臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液、肝機能・腎機能検査、尿所見、眼科学的検査などを実施し、本剤投与前後の変動について検討を加えた。異常値が認められた症例については本剤投与終了後も可能なかぎり追跡調査を行った。なお、副作用の検討は、除外症例を含めた全例45例において行った。

II. 成績

1. 臨床効果

本剤の投与を行った45症例について主な成績をTable 1に、疾患別にみた臨床効果をTable 2に、細菌学的効果をTable 3に一括して示した。

対象とした症例の中では、肺炎の25例 (No.1~25) が

最も多かったが、そのうち著効は21例、有効が2例、無効が2例であった。肺化膿症と慢性気管支炎の急性増悪は、それぞれ2例 (No.35, 36) と4例 (No.37~40) であったが、前者は著効1, 有効1で、後者は著効1, 有効2, やや有効1の成績であった。No.41の症例は、びまん性汎細気管支炎、No.42の症例は感染を伴った気管支拡張症であったが、それぞれ著効であった。以上の成績を総合すると評価の対象となった33例中、有効以上であったものは30例で、有効率は91%であった。

2. 細菌学的効果

本剤投与前後における喀痰内細菌の消長をみみると (Table 1, 3), 約半数の症例では口腔内常在菌しか検出されなかったが、残りの17症例では本剤投与前に、*Klebsiella pneumoniae*が5例に、*Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*が3例に、*Streptococcus pneumoniae*が2例に、*Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Alcaligenes xylosoxydans*が各1例に、*A. calcoaceticus* と *Enterobacter cloacae*による混合感染が1例にみられた。

*K. pneumoniae*感染5例では、3例が消失、1例が減少、もう1例は消失したものの、投与後 *P. aeruginosa* が出現した。

*H. influenzae*感染3例、*S. pneumoniae*感染2例、*B. catarrhalis*感染1例、*A. xylosoxydans*感染1例では完全に菌が消失した。*P. aeruginosa*感染3例では、2例が消失、1例が減少であった。*P. fluorescens*感染1例は消失したものの、投与後、*Staphylococcus aureus*が出現した。また、*E. cloacae*と、*A. calcoaceticus*による複数菌感染では、完全に菌が消失した。

3. 症例

次にTable 1より良好な経過をとった4症例を呈示する (Fig 1, 2, 3, 4)。

症例2. K.T., 79歳, 男, 急性肺炎

昭和64年1月2日より、風邪症状が出現し、38℃台の発熱がみられた。近医にて内服治療を受けるが下熱せず。1月17日当院受診し、左下肺野に異常像をみとめ入院となった。入院時、咳嗽、喀痰とともに39℃の発熱がみられ胸部X線では左下肺野に浸潤影が見られ、白血球数 11,300/ μ l, CRP 6+, 赤沈1時間値 140mmと著明な炎症所見がみとめられた。喀痰からは、*H. influenzae*が検出された。肺炎の診断にて、本剤0.5gを朝・夕の2回、14日間点滴静注した。投与開始後、直ちに体温は平熱化し、咳嗽、喀痰も減少した。8日目には白血球数 6,300/ μ l, CRP + と改善がみられ、14日目にはCRPも陰性化し、胸部X線写真上にも著明な改善をみ

Table 1-1. Clinical and bacteriological effects of cefclidlin

No.	Name Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P*	Clinical effect	Side effect Remarks
1	U. H. 22 M	Pneumonia	0.5g×2 (12) 12g	N. F. ↓ No sputum	39.6 ↓ 36.7	6,800 ↓ 6,200	5+ ↓ -	42 ↓ 6	(#)	Excellent	(-)
2	K. T. 79 M	Pneumonia	0.5g×2 (14) 14g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ No sputum	39.0 ↓ 36.3	11,300 ↓ 6,100	6+ ↓ -	140 ↓ 75	(#)	Excellent	(-)
3	K. H. 81 M	Pneumonia (Chronic hepatitis Colon cancer)	0.5g×2 (11) 11g	No sputum ↓ No sputum	38.5 ↓ 36.5	8,500 ↓ 2,400	2+ ↓ -	49 ↓ 15	(#)	Excellent	(-)
4	T. F. 79 F	Pneumonia	1g×2 (8) 16g	N. F. ↓ N. F.	39.0 ↓ 36.6	16,100 ↓ 6,300	3+ ↓ -	17 ↓ 38	(#)	Excellent	GOT 23→42→16 GPT 13→57→16
5	A. E. 67 F	Pneumonia	1g×2 (7) 14g	<i>B. catarrhalis</i> (#) ↓ N. F.	38.2 ↓ 36.7	15,500 ↓ 4,100	3+ ↓ -	55 ↓ 67	(#)	Excellent	(-)
6	O. M. 61 M	Pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (15) 28g	N. F. ↓ N. F.	37.9 ↓ 36.7	5,500 ↓ 4,300	9.9 ↓ 0.4	12 ↓ 45	(#)	Excellent	BUN 16.1→19.2 →13.2
7	N. K. 75 F	Pneumonia (Cerebral arteriosclerosis Senile dementia)	1g×2 (23) 45g	<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ No sputum	38.8 ↓ 37.2	8,200 ↓ 9,000	6+ ↓ -	62 ↓ 55	(#)	Good	Eosino. 5→16→0
8	T. S. 76 M	Pneumonia	1g×2 (9) 18g	N. F. ↓ No sputum	38.2 ↓ 36.4	9,000 ↓ 4,900	4+ ↓ -	24 ↓ 18	(#)	Excellent	(-)
9	K. O. 26 F	Pneumonia	1g×2 (14) 28g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.5	5,100 ↓ 4,100	4.7 ↓ 0	70 ↓ 17	(#)	Excellent	(-)
10	S. Y. 58 M	Pneumonia	1g×2 (9) 18g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ No sputum	36.7 ↓ 36.5	4,900 ↓ 3,900	2+ ↓ -	21 ↓ 7	(#)	Excellent	Mono 5→10→7 GPT 27→43→25
11	M. S. 62 M	Pneumonia	1g×2 (9) 18g	N. F. ↓ N. F.	40.0 ↓ 36.5	7,800 ↓ 5,500	2+ ↓ -	13 ↓ 17	(#)	Excellent	(-)
12	F. N. 55 F	Pneumonia	1g×2 (8) 16g	N. F. ↓ N. F.	37.7 ↓ 36.4	10,700 ↓ 4,600	3+ ↓ -	75 ↓ 32	(#)	Excellent	Rash
13	Y. S. 47 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	1g×2 (15) 30g	N. F. ↓ N. F.	39.5 ↓ 36.7	16,100 ↓ 6,500	4+ ↓ -	32 ↓ 16	(#)	Excellent	(-)
14	S. K. 78 F	Pneumonia (DM Hypertension)	1g×2 (10) 16g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ No sputum	36.8 ↓ 36.2	5,800 ↓ 6,900	0 ↓ N. T.	N. T. ↓ N. T.	(#)	Excellent	(-)
15	Y. T. 40 M	Pneumonia	1g×2 (17) 34g	(-) ↓ No sputum	38.6 ↓ 36.2	7,300 ↓ 6,200	5+ ↓ -	28 ↓ 2	(#)	Excellent	WBC 7300→11600 →6200 Plt 20.2→67.9 →31.9 GPT 20→37→60

Table 1-2. Clinical and bacteriological effects of cefclidin

No.	Name Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P*	Clinical effect	Side effect Remarks
16	T. U. 55 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	1g × 2 (14) 27g	N. F. ↓ N. F.	37.6 ↓ 36.8	7,200 ↓ 6,400	15.2 ↓ 0	6 ↓ 15	(#)	Excellent	(-)
17	A. H. 66 F	Pneumonia (Old tuberculosis)	1g × 2 (5) 10g	No sputum ↓ No sputum	37.8 ↓ 37.5	7,300 ↓ 7,900	6+ ↓ 6+	50 ↓ 46	(±)	Poor	GOT 35→87→25 GPT 14→48→12
18	T. M. 78 M	Pneumonia (Hypertension Chronic hepatitis)	1g × 2 (11) 20g	N. F. ↓ No sputum	37.6 ↓ 36.1	7,200 ↓ 4,200	3.4 ↓ 0.3	15 ↓ 18	(+)	Excellent	BUN 16.9→26.2
19	Y. H. 52 F	Pneumonia (DM)	1g × 2 (14) 28g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ No sputum	39.6 ↓ 36.2	19,400 ↓ 4,900	5+ ↓ -	128 ↓ 58	(#)	Excellent	(-)
20	Y. C. 61 M	Pneumonia	1g × 2 (9) 18g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ N. F.	39.1 ↓ 36.7	10,100 ↓ 5,900	3+ ↓ -	22 ↓ 6	(#)	Excellent	GOT 14→47→13 GPT 13→57→14 Eosino. 1→13→3
21	K. S. 18 M	Pneumonia	2g × 2 (11) 40g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ No sputum	39.2 ↓ 36.7	9,400 ↓ 7,100	3+ ↓ -	24 ↓ 12	(#)	Excellent	(-)
22	S. M. 34 M	Pneumonia	2g × 2 (7) 28g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ N. F.	40.6 ↓ 36.8	26,800 ↓ 7,700	6+ ↓ ±	43 ↓ 17	(#)	Excellent	(-)
23	K. M. 90 M	Pneumonia (DM Diabetic nephropathy Hypertension)	2g × 2 (9) 32g	N. F. ↓ N. F.	37.1 ↓ 37.3	8,700 ↓ 8,100	2.9 ↓ 3.9	55 ↓ 13	(±)	Poor	(-)
24	K. I. 78 M	Aspiration pneumonia	1g × 2 (21) 41g	N. F. ↓ N. F.	37.4 ↓ 36.2	12,000 ↓ 6,600	14.8 ↓ 0.8	32 ↓ 50	(#)	Excellent	(-)
25	K. T. 75 M	Aspiration pneumonia (Pulmonary emphysema Cerebral arteriosclerosis)	1g × 2 (17) 33g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	37.4 ↓ 36.5	3,900 ↓ 12,900	6+ ↓ 4+	15 ↓ 34	(#)	Good	(-)
26	F. K. 39 F	Mycoplasma pneumonia	1g × 2 (8) 16g	(-) ↓ No sputum	36.6 ↓ 36.2	4,800 ↓ 5,500	8.3 ↓ 0	33 ↓ 21	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody × 4 ↓ → × 32
27	H. K. 61 F	Mycoplasma pneumonia	2g × 2 (6) 24g	No sputum ↓ No sputum	39.2 ↓ 38.9	11,000 ↓ 11,200	5+ ↓ 6+	120 ↓ 140	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody × 32 → × 128 ↑
28	W. M. 40 F	Mycoplasma pneumonia	1g × 2 (5) 10g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ No sputum	38.6 ↓ 37.4	8,700 ↓ 6,600	6+ ↓ +	130 ↓ 127	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody × 128 ↑ → × 128 ↑
29	I. T. 32 M	Mycoplasma pneumonia	0.5g × 2 (3) 3g	No sputum ↓ No sputum	38.3 ↓ 36.8	6,200 ↓ 9,200	3+ ↓ 4+	15 ↓ 52	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody × 4 ↓ → × 128 ↑
30	K. M. 40 F	Mycoplasma pneumonia	0.5g × 2 (5) 5g	N. F. ↓ N. F.	37.4 ↓ 36.4	3,500 ↓ 3,300	3+ ↓ N. T.	21 ↓ N. T.	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody × 4 ↓ → × 128 ↑

Table 1-3. Clinical and bacteriological effects of cefclidin

No.	Name Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P*	Clinical effect	Side effect Remarks
31	Y. I. 19 M	Mycoplasma pneumonia	1g×2 (7) 14g	<i>S. aureus</i> (#) ↓ N. F.	38.8 ↓ 36.6	3,800 ↓ 4,900	3+ ↓ -	73 ↓ 33	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody ×40 ↓ → ×320
32	T. H. 58 M	Mycoplasma pneumonia	1g×2 (4) 8g	N. F. ↓ N. F.	40.1 ↓ 39.6	12,600 ↓ 7,300	3+ ↓ 3+	63 ↓ 101	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody ×16 → ×16
33	K. K. 37 F	Mycoplasma pneumonia	1g×2 (5) 8g	N. F. ↓ N. F.	37.2 ↓ 37.2	10,900 ↓ 10,900	4+ ↓ 4+	48 ↓ 44	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody ×4 → ×128
34	S. K. 42 M	Mycoplasma pneumonia	1g×2 (9) 18g	N. F. ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.8	9,000 ↓ 5,200	8.6 ↓ 4.1	34 ↓ 50	(?)	Unevaluable	Mycoplasma antibody ×8 → ×64 Eosino 0 → 8 → 2 GPT 20 → 87 → 24 ALP 131 → 307 → 145 γ-GTP 50 → 130 → 42 LAP 60 → 116 → 61
35	Y. M. 32 M	Lung abscess	1g×2 (7) 14g	N. F. ↓ No sputum	37.6 ↓ 36.7	14,600 ↓ 10,900	4+ ↓ ±	30 ↓ 8	(#)	Good	(-)
36	E. N. 58 M	Lung abscess	2g×2 → 1g×2 (14) 42g	N. F. ↓ N. F.	37.6 ↓ 36.8	8,500 ↓ 5,500	5.3 ↓ 0.4	15 ↓ 51	(#)	Excellent	(-)
37	K. A. 60 F	Chronic bronchitis (Cor pulmonale)	1g×2 (16) 32g	<i>A. xyloxydans</i> (##) ↓ N. F.	36.6 ↓ 36.4	12,000 ↓ 7,000	12.2 ↓ 0	102 ↓ 2	(±)	Excellent	(-)
38	N. S. 81 M	Chronic bronchitis	2g×2 (8) 30g	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.8 ↓ 37.0	9,400 ↓ 8,400	4+ ↓ 2+	64 ↓ 42	(+)	Good	Coombs (direct) (+)
39	H. T. 52 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	1g×2 (16) 31g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ No sputum	37.4 ↓ 36.4	5,000 ↓ 3,700	0.3 ↓ 0	40 ↓ 35	(#)	Good	(-)
40	A. Y. 83 M	Chronic bronchitis (Thyroid cancer)	1g×2 (14) 27g	<i>P. fluorescens</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (##)	36.4 ↓ 36.6	12,300 ↓ 16,900	2+ ↓ 3+	79 ↓ 100	(±)	Fair	(-)
41	I. K. 60 M	D P B (Bronchial asthma)	1g×2 (7) 13g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.2 ↓ 35.8	8,100 ↓ 5,200	± ↓ -	4 ↓ 5	(±)	Excellent	Vomiting Woosiness Eosino. 11 → 25 → 4
42	K. K. 57 F	Bronchiectasis	1g×2 (12) 23g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ N. F.	38.1 ↓ 37.0	12,400 ↓ 6,600	8.8 ↓ 0.6	29 ↓ N. T.	(#)	Excellent	(-)
43	H. K. 39 F	Pulmonary tuberculosis	1g×2 (5) 10g	<i>M. tuberculosis</i> ↓ N. T.	39.4 ↓ 39.2	6,100 ↓ N. T.	5+ ↓ N. T.	70 ↓ N. T.	(?)	Unevaluable	(-)
44	Y. K. 45 M	Pulmonary tuberculosis (Bronchiectasis) (Paranasal sinusitis)	1g×2 (2) 4g	<i>M. tuberculosis</i> ↓ N. T.	38.4 ↓ N. T.	11,100 ↓ N. T.	23.3 ↓ N. T.	N. T. ↓ N. T.	(?)	Unevaluable	(-)
45	M. M. 70 M	Pneumonia (Pulmonary fibrosis)	2g×2 (2) 8g	N. F. ↓ N. F.	38.2 ↓ 37.2	7,000 ↓ 6,700	+ ↓ 19.7	N. T. ↓ 78	(?)	Unevaluable	Nausea

N. T. : not tested N. F. : normal flora
DM : diabetes mellitus
DPB : diffuse panbrnchiolitis

* (#) : markedly improved (##) : improved (+) : slightly improved
(±) : not changed (-) : aggravated (?) : unevaluable

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Clinical diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	25	21	2		2	23/25 (92)
Lung abscess	2	1	1			2/2
Chronic bronchitis	4	1	2	1		3/4
D P B	1	1				1/1
Bronchiectasis	1	1				1/1
Total	33	25	5	1	2	30/33(91)

D P B : diffuse panbronchiolitis

Table 3. Bacteriological efficacy classified by causative pathogens

Causative pathogens		No. of cases	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	
G(+)	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
G(-)	<i>H. influenzae</i>	3	3				3/3
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1				1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	5	3	1	1		4/5
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1			2/3
	<i>P. fluorescens</i>	1			1		1/1
	<i>A. xyloxydans</i>	1	1				1/1
	<i>E. cloacae</i>	1					1/1
	+ <i>A. calcoaceticus</i>	1	1				1/1
Total	17	13	2	2		15/17(88)	

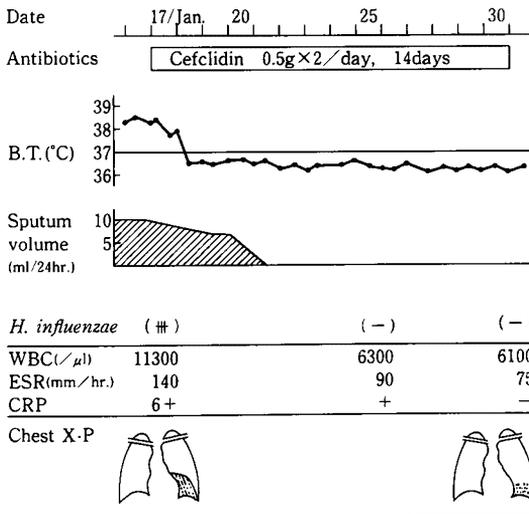


Fig. 1. Clinical course of patient with pneumonia (Case 2, K.T., 79, M)

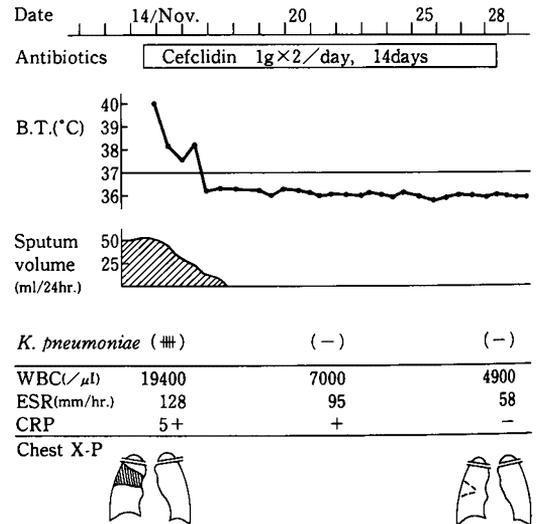


Fig. 2. Clinical course of patient with pneumonia (Case 19, Y.H., 52, F)

とめた。喀痰の細菌検査でも、*H. influenzae*は完全に除菌され、著効と判定した。

症例19, Y.H., 52歳, 女, 急性肺炎

昭和63年11月始めより咳嗽が強く右前胸部圧迫感及び39°C台の発熱が出現した。近医受診し胸部X線にて肺炎像を指摘され、当院に入院となった。入院時、咳嗽、

喀痰とともに39°C台の発熱がみられ胸部X線では右上肺野に浸潤影がみられ、白血球 19,400/ μ l, CRP 5+, 赤沈1 時間値 128mmと著明な炎症所見がみとめられた。喀痰からは*K. pneumoniae*が検出された。肺炎の診断にて、本剤 1gを朝・夕の2回、14日間点滴静注した。投与開始後、直ちに体温は平熱化し、咳嗽、喀痰

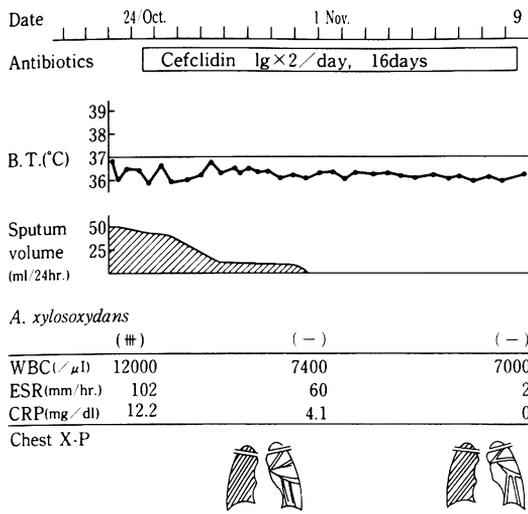


Fig. 3. Clinical course of patient with chronic bronchitis (Case 37, K.A., 60, F)

も減少した。7日目には白血球数7,000/ μ l, CRP+と改善がみられ, 14日目には赤沈58mm, CRPも陰性化し, 胸部X線写真上にも著明な改善をみとめた。喀痰の細菌検査でも, *K.pneumoniae*は完全に除菌され, 著効と判定した。

症例37. K.A., 60歳, 女, 慢性気管支炎
28歳の時, 右肺結核にて人工気胸術を施行しており, 以後, 徐々に呼吸機能が低下し, 慢性的な低酸素血症から肺性心を来している。そして感染による急性増悪にて入院を繰返しており, 今回再び増悪が認められたため, 再入院となった。入院時, 発熱はなかったが, 咳嗽, 喀痰がみられ呼吸困難をともなっていた。胸部X線では陳旧性肺結核の癥痕像とともに, 肺野全域の肺紋理の増強が見られ, 白血球12,000/ μ l, CRP 12.2 mg/dl, 赤沈1時間値 102mmと炎症所見が認められた。喀痰からは*A.xylosoxydans*が検出された。慢性気管支炎の急性増悪の診断にて, 本剤1gを朝・夕の2回, 16日間点滴静注した。投与開始後, 咳嗽, 喀痰は減少し, 4日目には白血球8,000/ μ l, CRP 8.7mg/dl, 赤沈1時間値29mmと改善がみられ, 15日目には白血球7,000/ μ l, CRP 0, 赤沈1時間値2mmと著明な改善を認めた。喀痰の細菌検査でも*A.xylosoxydans*は完全に除菌され, 著効と判定した。

症例42. K.K., 57歳, 女, 気管支拡張症
昭和63年10月頃より, 微熱が続き, 呼吸困難も出現した。2週間前より38°C台の発熱が続き, それとともに咳嗽, 喀痰が増強した。全身性の疲労感も強くなり, 臥床していることが多くなったため, 当科入院となっ

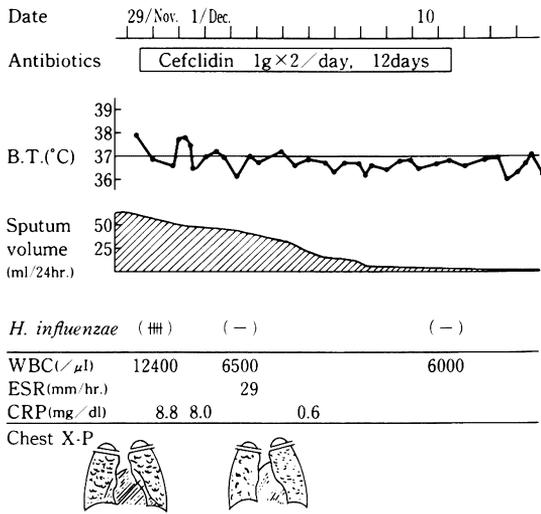


Fig. 4. Clinical course of patient with bronchiectasis (Case 42, K.K., 57, F)

た。入院時, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸部ラ音, 脱水症状とともに, 38°C台の発熱がみられ, 胸部X線上でも両肺の肺紋理の増強と多発輪状, 索状影がみられ, 白血球数12,400/ μ l, CRP 8.8mg/dl, と炎症所見が認められた。喀痰からは, *H.influenzae*が検出された。感染を伴った気管支拡張症の診断にて, 本剤1gを朝・夕2回, 12日間点滴静注した。投与開始後, 直ちに体温は平熱化し, 咳嗽, 喀痰も減少した。2日目には白血球も6,500/ μ lまで下がり, 6日目にはCRPも0.6mg/dlまで改善を認めた。7日目には, 胸部X線写真上, 肺紋理増強も改善し, 喀痰の細菌検査でも*H.influenzae*は完全に除菌され著効と判定した。

4. 副作用

副作用の検討は, 本剤の投与を行った全45例を対象とした。

自覚的には, 投与開始後8日目に, 四肢, 腹部に軽度の紅斑が出現したものが1例(No.12), 投与開始後2日目に軽度の嘔気が出現したものが1例(No.45), 投与開始後7日目に中等度の嘔吐・ふらふら感が出現したものが1例(No.41)認められたが, 3例とも投与中止によりすみやかに消失した。また, No.41の嘔吐・ふらふら感については念のため血圧, 脳波, 眼圧, 頭部CTおよび神経学的検査を行ったが, 異常は認められなかった。

経過中の検査値の推移をTable 4に示した。臨床検査値の異常として, GOT・GPTの上昇が2例(No.4 17), 好酸球増多が2例(No.7 41), BUNの上昇が2例(No. 6 18), GOT・GPTの上昇に好酸球増多がともなった

Table 4-1. Laboratory findings before and after treatment with cefclidin

No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Plt. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	471	15.0	44.4	6,800	2.2	17.7	29	45	153	12.9	1.6
	A	500	15.1	47.4	6,200	0.8	27.8	33	47	164	13.1	1.3
2	B	381	12.5	38.1	11,300	1.7	37.0	22	12	160	52.7	2.5
	A	358	12.9	37.7	6,100	6.9	35.1	21	18	177	41.8	1.6
3	B	424	12.4	38.4	8,500	0.2	16.4	38	21	356	15.0	0.9
	A	375	11.4	33.7	2,400	0.2	18.9	35	15	302	14.4	0.8
4	B	490	14.1	42.3	16,100	0	10.4	23	13	2.8	16.5	1.1
	A	424	12.4	36.1	6,300	1	40.1	42	57	3.8	10.5	0.6
5	B	404	12.9	38.7	15,500	2	21.7	16	9	5.4	11.2	0.9
	A	377	12.0	36.2	4,100	5	31.6	16	6	4.9	13.0	0.8
6	B	329	10.0	31.7	5,500	3	13.7	14	10	140	16.1	0.9
	A	356	10.6	33.9	4,300	3	11.5	15	8	132	18.3	0.9
7	B	328	9.0	28.0	8,200	5	46.0	11	6	142	7.0	0.5
	A	282	7.7	25.0	9,000	14	49.0	16	12	82	35.0	0.4
8	B	414	12.9	40.0	9,000	1.9	21.6	37	18	199	31.2	2.0
	A	425	13.1	40.6	4,700	4.8	28.9	19	15	144	18.7	1.1
9	B	412	12.7	37.7	5,100	14	32	35	31	142	7.6	0.9
	A	372	11.9	35.1	4,100	3	43	13	8	105	9.2	1.8
10	B	408	13.2	39.5	4,900	5	28.7	26	27	5.3	13.0	1.0
	A	478	14.9	44.9	3,900	1	40.7	24	42	6.6	14.0	1.1
11	B	454	14.5	46.5	7,800	0.5	22.7	18	7	130	16.8	1.1
	A	424	13.6	42.5	7,400	3.2	29.1	23	18	179	17.2	1.3
12	B	372	12.4	39.1	10,700	0	41.2	15	7	5.8	9.8	0.5
	A	377	12.3	38.7	4,600	2	35.2	16	10	6.0	10.1	0.5
13	B	459	14.0	42.2	16,100	0.4	22.1	21	24	137	13.3	1.0
	A	444	13.3	41.1	6,500	1.2	18.2	30	38	140	16.1	0.7
14	B	453	13.4	42.0	5,800	1	30.3	23	22	3.87	18.2	0.8
	A	455	13.3	42.6	6,900	3	23.3	27	21	3.00	18.6	0.8
15	B	473	15.2	43.4	7,300	1	20.2	26	20	163	12.0	1.0
	A	456	14.0	42.4	6,200	5	31.9	40	60	172	9.0	0.9
16	B	461	13.8	45.7	7,200	N. T.	21.9	25	9	1.51	23	0.93
	A	441	13.3	42.8	5,700	N. T.	16.7	17	11	1.63	19.8	1.01
17	B	440	10.2	33.2	7,300	0.4	40.0	35	14	163	14.2	0.6
	A	411	9.4	32.9	7,900	0.1	46.1	87	48	129	14.3	0.7
18	B	426	12.7	38.5	7,200	1	30.5	44	34	128	16.9	0.7
	A	415	12.6	38.2	4,200	6	35.6	48	40	173	26.2	0.8
19	B	408	12.3	36.4	19,400	0	19.7	11	13	187	12	1.2
	A	387	11.1	35.0	5,200	0	20.5	16	16	N. T.	11	0.8
20	B	513	15.5	46.5	10,100	1	23.4	14	13	4.3	14.5	0.7
	A	480	14.7	43.5	5,900	13	27.9	47	57	3.9	17.9	0.7
21	B	423	13.4	38.5	9,400	2.1	41.1	14	19	192	17.9	1.0
	A	410	13.1	37.4	7,100	2.1	34.7	20	36	217	19.8	0.8
22	B	443	14.5	42.9	26,800	0	18.8	14	10	5.2	20.2	1.63
	A	441	14.0	42.6	7,700	2	37.4	24	10	6.0	15.6	1.25

ものが1例(No.20), GPTの上昇に単球増多がともなったものが1例(No.10), 白血球, 血小板数の増多にGPTの上昇がともなったものが1例(No.15), GPT・ALP・ γ -GTP・LAPの上昇に好酸球増多がともなったものが1例(No.34), 直接クームス反応の陽性化が1例(No.38)に認められた。上記(No.34を除く)はいずれも軽度の変化であり投与中止により改善した。

なお, No.34の肝機能異常については, マイコプラズマ感染による可能性も考えられ, 本剤との因果関係は明確ではなかった。また, 眼科学的検査については, 総症例45例中, 32例で眼圧測定が, 31例で瞳孔測定が実施されたが, いずれにおいても異常所見は認められなかった。

Table 4-2. Laboratory findings before and after treatment with cefclidin

No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Plt. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
23	B	360	10.2	31.4	8,700	0	42.5	32	19	180	23.3	1.9
	A	377	12.2	34.6	8,100	1	25.8	17	11	155	26.3	2.1
24	B	303	10.0	32.7	10,500	1	19.8	34	30	2.6	17.0	0.8
	A	295	10.2	31.5	6,600	3	11.1	23	17	2.9	11.9	0.9
25	B	386	12.6	40.0	3,900	1	22.0	23	15	103	16.0	1.5
	A	311	9.8	30.0	12,900	0	18.0	25	27	109	38.0	1.9
26	B	365	11.1	34.4	4,800	2	15.1	12.83	9.03	2.15	17.02	0.71
	A	378	11.8	37.1	5,500	3	25.6	13	10	2.27	18.1	0.91
27	B	389	11.2	35.7	11,000	0	40.8	23	13	6.0	8.1	0.67
	A	378	11.6	35.0	11,200	0	40.9	20	10	5.3	9.8	0.69
28	B	424	9.2	28.4	8,700	2.1	49.6	23	14	237	18.3	0.5
	A	379	10.0	26.6	6,600	2.9	47.9	14	8	213	7.4	0.6
29	B	518	16.0	47.2	6,900	0.6	23.8	34	34	174	15.6	0.9
	A	491	15.4	45.3	9,200	1.1	30.5	18	21	140	17.2	1.0
30	B	442	12.2	37.0	3,500	0.8	19.3	12	10	117	13.8	0.7
	A	436	12.1	37.9	3,300	1.1	20.6	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.
31	B	431	12.9	36.1	3,800	5	16.1	19	19	3.3	6.3	0.8
	A	469	13.5	39.0	4,900	5	32.4	33	91	4.0	13.1	0.9
32	B	464	15.0	43	12,600	0	30.0	44	46	6.2	17.7	1.1
	A	392	12.6	37.2	7,300	3	25.1	83	83	8.5	17.8	1.1
33	B	489	10.1	34.4	10,900	0	29.0	20	10	5.4	13.0	1.1
	A	485	9.9	34.9	10,900	3	31.9	19	17	5.4	10.0	0.8
34	B	470	16.3	45.4	9,000	0	19.2	27	20	131	11	1.1
	A	451	15.4	44.7	5,200	8	36.9	36	87	307	12	1.2
35	B	464	14.1	43.1	14,600	1	32.7	11	15	7.3	10.0	0.96
	A	478	15.1	44.2	10,900	1	36.8	21	24	5.4	9.5	0.96
36	B	298	9.4	29.9	8,500	3	47.5	13	11	2.53	15.2	0.8
	A	323	10.8	32.4	8,900	2	41.2	14	8	2.82	15.0	0.77
37	B	460	12.4	39.4	12,000	0	42.4	18	32	3.50	17.4	0.68
	A	414	11.1	36.4	7,000	1	37.6	17	13	3.11	12.7	0.8
38	B	314	10.2	32.1	8,300	0	15.4	15	6	6.1	20.1	1.59
	A	329	10.4	33.1	8,400	2	19.3	14	6	5.3	23.9	1.58
39	B	425	12.9	38.9	5,000	1	17.4	41	22	150	8.4	0.9
	A	443	13.2	40.1	3,700	5	11.7	59	38	169	14.4	0.9
40	B	367	13.0	36.0	12,300	1	36.0	20	15	265	17.0	0.6
	A	379	12.0	36.0	16,900	0	42.0	24	32	332	16.0	0.6
41	B	438	13.9	42.6	8,100	11	29.0	19	8	6.7	7.8	0.86
	A	419	13.3	40.8	5,200	25	27.0	16	4	8.0	7.9	0.64
42	B	420	12.0	38.6	12,400	3	16.0	37	39	6.08	15	1.09
	A	445	12.8	40.5	6,600	1	10.9	18	12	3.51	8.1	0.73
43	B	464	12.9	39.9	6,100	0.5	27.0	67	56	351	5.9	0.7
	A	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.
44	B	529	14.0	46.8	11,000	1	40.3	147	22	3.3	13.0	1.1
	A	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.
45	B	405	13.8	46.5	7,000	N. T.	26.3	11	8	1.67	33.5	1.17
	A	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.

B : before A : after

N. T. : not tested

III. 考 察

CFCLはグラム陽性菌からグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトル、特にCAZを上回る強力な抗緑膿菌作用を有し、 β -lactamaseに対する安定性の高いcephalosporin系抗生物質である¹⁻⁴⁾。

今回、45例の呼吸器感染症を対象として、本剤の治療効果について検討を行なったが、12例の除外症例を除く33例中30例が有効以上で有効率は91%であった。内訳をみると、肺炎では25例中23例(92%)、慢性気道感染症の急性増悪では、6例中5例(83%)が有効以上

であった。また、臨床効果の評価対象として症例数の多かった肺炎25例を1日投与量の観点からみると、1gの3例はいずれも著効、4gの3例は2例が著効、1例が無効であった。常用量と考えられる2gでは19例中著効16例、有効2例であり、いずれの投与量も高い有効率を示した。このことより、比較的軽度の肺炎では1日1gの投与量でも効果が期待できると考えられた。さらに、難治化、重症化の比較的多い慢性気道感染症においても、従来の第3世代cephem系抗生物質と比較すると、高い有効率を示しており、我々の検討においてもCFCLの新薬シンポジウムで報告された成績どうりであった⁴⁾。また、本剤は*in vitro*においてグラム陽性菌からグラム陰性菌、特に緑膿菌に対する抗菌力が優れていることが特長の1つでもあるが、これは、我々の検討においても、検出された*P.aeruginosa* 3株中2株消失、1株減少を認めたことや、*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *E.cloacae*, *A.calcoaceticus*, *A.xylosoxydans*がすべて消失したこと、*K.pneumoniae* 5株中4株消失、1株減少したことからも裏付けられる。

本剤投与の影響によると考えられる副作用は3例、臨床検査値異常として11例の発現を認めたが、いずれも軽度であり、追跡のなし得た症例についてはすべて本剤投与終了後すみやかに改善した。新薬シンポジウ

ムで報告された全国的な発現頻度については、他のcephem系抗生物質とほぼ同等であったが⁴⁾、本試験については、やや高頻度に出現したといわねばならず、さらに、より多くの症例を検討する必要がある。

以上のことより、本剤はグラム陽性菌はもちろんグラム陰性桿菌を主とした呼吸器感染症、特に難治化、重症化を招く緑膿菌あるいは β -lactamase産生菌などを含む複数菌感染症の治療に際し、極めて価値ある抗生剤と考えられた。

文 献

- 1) Mitsuhashi S. Inoue M. and Inoue E. : Antibacterial activity of E1040 and its affinity to β -lactamases. 27th ICCAC, Oct. 4-7, 1987 (New York)
- 2) Nishino T. Otsuki M. and Hiruma R. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E1040, a new cephem antibiotic. 27th ICAAC, Oct. 4-7, 1987 (New York)
- 3) Katsu K. and Watanabe : E1040, a new cephalosporin lack of selection of β -lactamase-overproducing mutants in *in vitro* pharmacokinetic models. 27th ICAAC, Oct. 4-7, 1987 (New York)
- 4) 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 STUDIES ON CEFCLIDIN

Shinsuke Tamura, Kazuhiko Tokita, Zenta Tsutsumi,
Toshihisa Ohkawa, Hiroshi Fujioka, Jun Kurabori,
Masahiko Takenaka, Eiji Aoki, Kazuya Higashino
Third Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663, Japan

Katsumi Sumi, Akira Matsuoka
Central Laboratories, Hyogo College of Medicine

Takashi Sonoda, Norihito Iwao
Department of Internal Medicine, Ashiya City Hospital

Shigeo Nomura
Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural
Amagasaki Hospital

Hajime Tako, Fusao Kawakami,
Takeshi Kashiwabara
Department of Internal Medicine, Itami City Hospital

Takeshi Seno
Department of Internal Medicine, Shokeikai Ito
Hospital

Junji Fujii, Koji Ninomiya, Naoki Hara
Department of Internal medicine, Setsunan Hospital

Yoshitaka Kawai, Nobuyuki Aihara
Department of Internal Medicine, Takarazuka City
Hospital

Masakiyo Nakagawa, Hitoshi Yoshida
Department of Respiratory Diseases, Hyogo Prefec-
tural Tsukaguchi Hospital

Haruo Iwatsubo
Department of Internal Medicine, Houkeikai Miyoshi
Hospital

Clinical and bacteriological effect and safety of cefclidin (CFCL), a new injectable cephalosporin, was evaluated on 45 patients with respiratory tract infections.

Evaluable 33 patients (25 with pneumonia, 2 with pulmonary abscess, 4 with chronic bronchitis, 1 with diffuse panbronchiolitis and 1 with bronchiectasis) were observed as excellent in 25 cases, good in 5 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases. The clinical efficacy rate was 91%. Twelve cases were unevaluable because of mycoplasma pneumonia, pulmonary tuberculosis or cessation by adverse reaction.

Sixteen strains in 15 patients were eradicated in 18 strains isolated out of 17 patients. Concerning to adverse reactions vomiting and wooziness, nausea, and eruption in each one of the cases were observed. In laboratory test, abnormal findings were as follows: mild eosinophilia in 2, elevation in GOT and GPT in 2, elevation in BUN in 2, elevation in eosinophil, GOT and GPT in 1, elevation in monophilia and GPT in 1, elevation in WBC, platelet and GPT in 1, mild eosinophilia and elevation in GPT, ALP, γ -GTP and LAP in 1 with positive translation of direct Coombs' test. These abnormal data were almost mild and regressed rapidly after cessation of this agent.