

Cefclidinの外科領域における臨床的検討

伊勢秀雄, 高橋良延, 新谷史明, 北山 修, 松野正紀

東北大学医学部 第一外科教室*

新しく開発されたセファロsporin系注射用抗生物質cefclidinを消化器外科領域における感染症10例に使用し、その臨床的検討を行った。このうち3例は他抗生物質の併用を余儀なくされたため除外とした。疾患別には急性胆嚢炎4例、急性胆管炎1例、肝膿瘍1例、急性汎発性腹膜炎1例の計7例で、1日2回1~2gを点滴静注した。その結果、有効6例、無効1例と、7例中6例に有効で有効率は6/7であった。副作用はなかったが、1例に肝機能検査における検査値異常が認められた。

Key words : Cefclidin, 消化器外科, 臨床効果

Cefclidin(CFCL)は新しく開発されたセファロsporin系の注射用抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する。特にグラム陰性菌のうち、ブドウ糖非醗酵菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*や第三世代セフェム系抗生物質に高度耐性を示す*Enterobacter*および*Citrobacter*に対し、優れた抗菌力を示す。また、*Enterobacter cloacae*を除く各菌種に対してMICとMBCがほぼ一致し、殺菌的に作用する抗生物質である。各種β-ラクタマーゼに対しても安定で、かつ結合親和性が極めて小さいのが特徴である^{1,2)}。

健康成人を対象とした静脈内投与試験では、投与量に比例した十分な血中濃度が得られ、その半減期は1.74~1.84時間である。また大きな特徴の1つとして本剤は体内でほとんど代謝を受けず、大部分が変化せず尿中に排泄される尿中排泄型で、投与後24時間までの尿中回収率は87~91%である³⁾。

本剤は白色~淡黄色の結晶性粉末であり、分子量は550.62で、その化学構造式は、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 methoxyimino基を持ち、水に極めて溶けやすく、メタノール、無水エタノール、アセトン、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない⁴⁾。

今回、我々は本剤の腹部外科領域における急性感染症の臨床的検討を行ったので報告する。

外科領域の急性感染症10例について本剤を投与した。年齢は34歳より85歳にわたり、男性6例、女性4例で

あった。症例は、急性胆嚢炎4例、急性胆管炎1例、肝膿瘍1例、急性汎発性腹膜炎4例の合計10例である。汎発性腹膜炎4例中3例は極めて重症であり、piperacillin, tobramycin, flomoxef等が併用されたためCFCLの評価対象から除外した。以下、臨床の評価対象例7例について述べる。本剤の投与方法および投与量はすべて点滴静注法で行い、生理食塩水100 mlに本剤1~2gを溶解し、60分間点滴にて投与した。投与量は1g×2回/日が5例、2g×2回/日が2例で、投与日数は6~11日で、総投与量は14~40gであった(Table 1)。

臨床効果の判定基準としては、CFCL投与開始後3日以内に感染症に対する自・他覚所見の改善をみたものを著効(excellent)、その効果に外科的処置が加わった場合には有効(good)、3日以上期間を要したものをやや有効(fair)、自・他覚所見が不変かまたは増悪したものを無効(poor)とした。

Table 1に示したように全例ともに外科的処置が加わっており、有効6例、無効1例で有効率は6/7であった。用量的には1日2g例が有効4例、無効1例であり、1日4g例では2例とも有効であった(Table 2)。なお、無効の1例は直腸切断術後の直腸癌再発例で、強力な放射線療法がなされていた。放射線回腸炎により硬化していた回腸末端が小骨盤腔へ強く癒着し、その一部が穿孔していたため、穿孔部の一次閉鎖を行なったが、同部の縫合不全の為、術後に限局性の腹膜炎を併発し、熱が遷延したものであった。

今回の検討においては、細菌学的検討に関しては実施できない症例もあり、十分な結論は得ることができ

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

Table 1. Clinical result of cefclidin

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Pre treatment	Administration			Operative method	Organisms	Bacteriological effect	Total clinical effect	Side effect	Remarks	
				Underlying disease			Daily dose (g × time)	Duration (Day)	Total dose (g)							Route
1	K. E.	63	F	Cholecystitis GB-stone	Severe	Unknown	1 × 2	9	18	D. I.	PTGBD Cholecystectomy	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ ↓ Not tested	Unknown	Good	—	
2	Y. S.	77	M	Cholecystitis GB-stone GB cancer	Severe	Cefpiramide Dibekacin	1 × 2	8	16	D. I.	PTGBD Cholecystotomy	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ ↓ Not tested	Unknown	Good	—	
3	K. K.	58	F	Cholecystitis GB-stone	Moderate	Cefazolin	2 × 2	6	24	D. I.	PTGBD	Not tested ↓ (—)	Unknown	Good	—	
4	S. O.	78	M	Cholangitis BD-Ca	Moderate	Cefotaxime	1 × 2	11	22	D. I.	PTBD	Not tested ↓ <i>S. marcescens</i> <i>A. denitrificans</i> Non- <i>S. haemolyticus</i>	Unknown	Good	—	
5	R. S.	85	F	Cholecystitis GB, CBD-stone	Severe	Piperacillin	1 × 2	10	20	D. I.	PTGBD	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i>	Replaced	Good	—	
6	A. S.	43	F	Liver abscess Intrahepatic gall-stone	Moderate	Piperacillin Sulbactam/ Cefoperazone	2 × 2	10	40	D. I.	Percutaneous transhepatic liver abscess drainage	<i>E. coli</i> ↓ Not tested	Unknown	Good	—	
7	O. S.	34	M	Acute diffuse peri- tonitis due to per- foration ileum by radiation ileitis Rectal cancer	Severe	—	1 × 2	7	14	D. I.	Intraperitoneal drainage Primary closure of perforated ileum	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. faecium</i>	Replaced	Poor	—	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑

GB: gallbladder, CBD: common bile duct, BD-Ca: carcinoma of bile duct, D. I.: drip infusion, PTGBD: percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage

Table 2. Clinical efficacy of cefclidin

Efficacy Dose/day	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
1g × 2 D. I.	0	4	0	1	5
2g × 2 D. I.	0	2	0	0	2
Total	0	6	0	1	7

D. I.: drip infusion

なかった。細菌学的効果は不明例が多かったが、起炎菌として判明した5例において単独感染4例、複数菌感染1例であった。

安全性についてはアレルギー様症状、その他の自覚的異常所見は7例全例にみられなかったが1例に臨床検査値異常が認められた。

新しいセファロスポリン系の注射用抗生物質であるCFCLについて臨床的検討を加えた。消化器外科感染症7例に使用した結果、7例中有効以上が6例で6/7の有効率であった。本剤は尿中排泄型の注射用抗生物質であり、胆汁中への移行はそれほど期待されないにも

かかわらず臨床的には高い有効率であった。理由として、本剤は第一、第二世代セフェム系抗生物質に比べてグラム陽性菌および嫌気性菌の抗菌力が劣るが、今回の臨床試験において判明した起炎菌にグラム陽性菌および嫌気性菌が少なかったこと、また、治療困難なmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が含まれなかったことなどが考えられる。しかし、percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) やドレナージ等の外科的処置を行っているとはいえ、各種抗生物質の前投薬無効例5例全てに有効であったのは特記すべき点である。我々の教室にお

ける胆道感染症の分離菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Bacteroides sp.*, *Streptococcus sp.* などであるが、2種以上の複数菌検出例が多い⁵⁾。治療に際しては、外科的処置を施行すると共に化学療法を行なうが、原則として、起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから、目的臓器あるいは組織への移行性の良いものを選ぶ。しかし、今回のCFCLの投与症例は前述のように尿中排泄型であるにもかかわらず、胆道感染症6例全例において有効であったことから、本剤は尿路感染症のみならず多くの感染症に期待できる抗生物質と思われる。また、今回の治験において、本剤の特徴とも云える *P. aeruginosa* に対する効果を経験できなかったが、本菌も頻度の高い分離菌なので期待したい。

投与方法、投与量については症例数が少ない為、判断は下せなかった。1日投与量4g例に無効例はなかったが、2g例と比較した場合、一般的に副作用を考慮しなければならず、適量の判断は困難である。投与回数に関しては1日3回の経験はないが、半減期を考えると1日2回で十分と考える。総合すると1日投与量は

現在市販されているセファロsporin系の注射用抗生物質と同じ1回1g1日2回で良いと思われる。

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) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 29 : 144~150, 1989
- 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
- 5) 伊勢秀雄, 新谷史明, 佐藤正一, 鈴木範美, 松野正紀 : 胆石合併例の急性胆管炎と急性化膿性胆管炎. *肝胆膵* 18 : 67-73, 1989

CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN FOR SURGICAL APPLICATION

Hideo Ise, Yoshinobu Takahashi, Fumiaki Shinya, Osamu Kitayama and Seiki Matsuno
First Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine
1-1 Seiryō-cho Aoba-ku, Sendai 980

Clinical evaluation of cefclidin (CFCL), a novel injectable cephalosporin, was investigated in 10 surgical infection cases. The cases were : 4 cases of acute cholecystitis, one case of acute cholangitis, one case of liver abscess, one case of acute diffuse peritonitis and 3 cases unevaluable. CFCL was administered in a dose of 1g or 2g b.i.d., by intravenous drip infusion.

The clinical effects of CFCL were good in 6 cases and poor in one case. The overall efficacy rate was 6/7.

No adverse reactions, but a transient abnormal laboratory finding was recognized with CFCL administration.