

耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefepime の基礎的、臨床的検討

鶴丸 浩士・矢野 博 美

済生会川内病院耳鼻咽喉科

清 田 隆 二

鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

内 蘭 明 裕

薩摩郡医師会病院耳鼻咽喉科

松 崎 勉

国分中央病院耳鼻咽喉科

今 村 洋 子

藤元早鈴病院耳鼻咽喉科

花田 武浩・森山 一郎・松崎 信行

徳重栄一郎・三角 芳文・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する cefepime (BMY-28142; CFPM) の基礎的、臨床的検討を行った。その結果、以下の成績が得られた。

1. 薬剤組織移行に関する検討

上顎洞粘膜、口蓋扁桃への CFPM 1.0 g 投与後の組織移行について検討した。上顎洞粘膜への移行率(組織/血清)は7例について検討され平均 80.6%と良好な移行を示し、口蓋扁桃への移行については5例が検討され、移行率(口蓋扁桃/血清)は平均 33.9%であった。

2. 臨床的、細菌学的効果に関する検討

耳鼻咽喉科領域感染症 25 症例について CFPM 1.0 g, 原則として 1 日 2 回投与で臨床効果に関する検討を行った。臨床効果は 23 例中著効 10 例, 有効 8 例で 78.3%の有効率を示した。細菌学的効果では、臨床分離菌 21 株に対し菌消失 18 株で、菌消失率は 85.7%に達し、また全臨床分離菌 25 株の MIC₅₀値は 0.2 μg/ml であり、グラム陽性菌から陰性菌に至るまで幅広く優れた抗菌力を示した。25 症例中本剤に起因する副作用は特に認めなかった。

Key words : Cefepime, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織移行, 臨床的研究

Cefepime (BMY-28142; CFPM) はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社において開発された、セフェム骨格の 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基, 3 位側鎖に N-methylpyrrolidinium 基を導入することにより、抗菌活性、グラム陰性菌の外膜透過性を高めた新規半合成の注射用セファロsporin 製剤である。既に本剤は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から、*Pseudomonas aeruginosa* を含む各種グラム陰性菌まで広範囲の菌に対して優れた抗菌作用を有し、各種 β -

lactamase に対しても極めて安定であり、またその最小殺菌濃度 (MBC) は、最小発育阻止濃度 (MIC) にほぼ一致し優れた殺菌作用を有することが確認されている。今回我々は耳鼻咽喉科領域の感染症に対する CFPM の有用性を基礎的、臨床的に検討する機会が得られたのでその結果を報告する。

I. 対象と方法

1. 薬剤組織移行に関する検討

平成元年 2 月から平成 2 年 5 月までの期間に、鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科にて手術を要した慢性副鼻腔

*〒890 鹿児島市宇宿町 1208-1

Table 1. Tissue concentration of cefepime after 1.0g intravenous injection

Maxillary sinus mucosa

Time (min)	Concentration		Ratio (%) (maxillary sinus mucosa/serum)
	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Maxillary sinus mucosa ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
95	39.2	31.7	80.9
120	18.8	9.65	51.3
120	20.1	14.1	70.1
130	27.5	19.3	70.2
135	18.1	21.4	118
150	48.5	37.8	77.9
210	12.8	12.3	96.1

Palatine tonsil

Time (min)	Concentration		Ratio (%) (palatine tonsil /serum)
	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Palatine tonsil ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
110	21.3	9.22	43.3
120	18.5	7.07	38.2
135	16.3	6.51	39.9
150	15.0	4.06	27.1
150	18.7	5.94	31.8
165	11.9	3.83	32.2
165	—	5.06	—
180	—	4.94	—
180	20.6	5.14	25.0

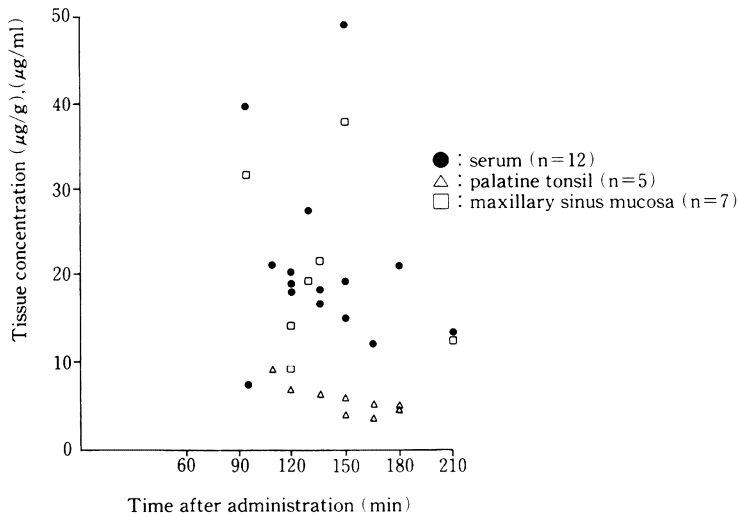


Fig. 1. Tissue concentration of cefepime after 1.0g intravenous injection

Table 2-1. Clinical results of cefepime

Case no.	Age-Sex (y)	Diagnosis	Organisms (MIC(μ g/ml) : 10 ⁶ cells/ml)	Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Effect on X-p	Side-effects
1	80 · M	acute otitis media	<i>P.pseudoalcaligenes</i> (12.5)	1 \times 2	7	14	eradicated	excellent	/	—
2	57 · F	acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i> (1.56)	1 \times 2	3	6	eradicated	excellent	/	—
3	41 · F	acute exacerbation of chronic otitis media	CNS (0.78)	1 \times 1 1 \times 2	5	9	eradicated	good	/	—
4	69 · M	acute exacerbation of chronic otitis media	<i>P.putida</i> (100) <i>P.aeruginosa</i> (1.56)	1 \times 2	5	10	unchanged	poor	/	—
5	27 · F	acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i> (1.56)	1 \times 2	6	11	eradicated	excellent	/	—
6	73 · M	chronic otitis media	<i>P.aeruginosa</i> (12.5)	1 \times 2	7	14	eradicated	excellent	/	—
7	35 · F	acute paranasal sinusitis	<i>S.milleri</i> (0.1) <i>A.calcoaceticus</i> (12.5)	1 \times 2	4	8	partially eradicated	poor	improved	—
8	30 · F	acute paranasal sinusitis	<i>S.pneumoniae</i> (0.1)	1 \times 2	5	9	eradicated	good	slightly improved	—
9	63 · F	acute paranasal sinusitis	CNS (0.39)	1 \times 2	5	10	eradicated	excellent	remarkably improved	—
10	55 · F	acute paranasal sinusitis	no growth	1 \times 2	7	14	unknown	fair	unchanged	—
11	37 · M	acute paranasal sinusitis	no growth	1 \times 2	8	16	unknown	excellent	remarkably improved	—
12	43 · F	chronic paranasal sinusitis	<i>B.catarrhalis</i> (0.2)	1 \times 2	7	14	replaced	fair	slightly improved	—
13	17 · M	chronic paranasal sinusitis	<i>S.morbilloorum</i> (0.025)	1 \times 2	8	15	replaced	good	unchanged	—
14	33 · F	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	<i>S.pneumoniae</i> (0.05)	1 \times 2	8	15	eradicated	good	unchanged	—
15	27 · M	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	CNS (0.39)	1 \times 2	9	17	eradicated	good	improved	—

CNS : coagulase negative staphylococci

炎 7 症例, 慢性扁桃炎 5 症例, 計 12 症例を対象とした。手術前に CFPM 1.0 g を生食 100 ml に溶解点滴静注し, 投与後 95~210 分に摘出した扁桃 9 検体および上顎洞粘膜炎 7 検体中の本剤濃度と, その際に肘静脈より採血した血清中の本剤濃度を測定検討した。薬剤濃度の測定は *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とした薄層ディスク法にて行った。

2. 臨床的, 細菌学的効果に関する検討

平成元年 2 月より平成 2 年 5 月の期間に, 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した急性中耳炎 1 例, 慢性中耳炎急性増悪症 4 例, 慢性中耳炎 1 例, 急性副鼻腔炎 5 例, 慢性副鼻腔炎 2 例, 慢性

副鼻腔炎急性増悪症 2 例, 扁桃炎 9 例, 顎下部蜂窩織炎 1 例の計 25 例を対象とした。これらの性別ならびに年齢別内訳は男性 15 例, 女性 10 例で, 年齢は 14 歳から 80 歳であった。投与量, 投与方法は本剤 1.0 g を 1 日 2 回, 2~11 日間 20~200 ml の生理食塩水にて溶解し, 静注もしくは点滴静注した。臨床効果は, 主治医が自覚症状, 他覚所見の推移より著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。また治療前後における検出菌の消長を検討した細菌学的検査は, 東京総合臨床検査センター研究部にて施行した。

II. 成 績

1. 薬剤組織移行に関する成績

Table 2-2. Clinical results of cefepime

Case no.	Age-Sex (y)	Diagnosis	Organisms (MIC($\mu\text{g/ml}$) : 10^6 cells/ml)	Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Effect on X-p	Side-effects
16	14・M	acute tonsillitis	<i>S.pyogenes</i> (0.05)	1 \times 1	2	2	—	—	/	—
17	31・M	acute tonsillitis	<i>B.catarrhalis</i> (0.05)	1 \times 2	3	6	eradicated	excellent	/	—
18	22・M	acute tonsillitis	<i>S.pyogenes</i> (0.025) <i>S.aureus</i> (1.56)	1 \times 2	3	6	unknown	fair	/	—
19	29・M	acute tonsillitis	not done	1 \times 2	4	8	unknown	good	/	—
20	17・M	acute tonsillitis	<i>S.dysgalactiae</i> (0.05)	1 \times 2	5	10	eradicated	excellent	/	—
21	32・M	acute tonsillitis	not done	1 \times 2	9	18	unknown	excellent	/	—
22	17・M	acute tonsillitis	<i>B.catarrhalis</i> (0.1)	1 \times 2	10	19	eradicated	good	/	—
23	23・F	acute exacerbation of chronic tonsillitis	<i>S.intermedius</i> (0.05)	1 \times 2	2	4	—	—	/	—
24	20・M	acute exacerbation of chronic tonsillitis	<i>S.dysgalactiae</i> (0.1) <i>S.aureus</i> (1.56)	1 \times 2	5	9	eradicated	excellent	/	—
25	58・M	cellulitis (submandibular)	<i>K.oxytoca</i> (<0.025)	1 \times 2	11	22	eradicated	good	/	—

Table 3. Clinical efficacy of cefepime

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Acute otitis media	1	1					1/1
Acute exacerbation of chronic otitis media	4	2	1		1		3/4
Chronic otitis media	1	1					1/1
Acute paranasal sinusitis	5	2	1	1	1		3/5
Chronic paranasal sinusitis	2		1	1			1/2
Acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	2		2				2/2
Tonsillitis	9	4	2	1		2	6/7
Cellulitis (submandibular)	1		1				1/1
Total	25	10	8	3	2	2	18/23 (78.3)

口蓋扁桃組織、上顎洞粘膜組織ならびに血清中の CFPM 濃度の測定結果は Table 1, Fig. 1 に示す通りである。上顎洞粘膜への組織移行に関しては 7 例について測定検討したが、投与後 95 分～210 分後の血清中濃度 12.8 $\mu\text{g/ml}$ ～48.5 $\mu\text{g/ml}$ に対し、組織内濃度も 9.65 $\mu\text{g/g}$ ～37.8 $\mu\text{g/g}$ と高い値を示し、その移行率(組織/血清)は 51.3～118%、平均 80.6% と良好な移行成績を示した。口蓋扁桃への移行については 5 例 9 件で検討され、その内解析可能な 7 件の移行率(口蓋扁桃

/血清)は投与後 110～180 分で平均 33.9% であった。また扁桃組織においては、その時間の推移とともに移行率が低下する傾向が認められた。上顎洞粘膜組織、口蓋扁桃組織のいずれの場合も、今回我々の検討した臨床分離株の MIC₅₀ 値 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を上回る優れた移行を示した。

2. 臨床的、細菌学的効果に関する検討成績
全症例の臨床成績の一覧は Table 2 に示す通りである。臨床効果判定のなされていない Case no. 16 につ

Table 4. Bacteriological effect of cefepime

Isolate		No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown	
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	4	3			1	3/3
	CNS	3	3				3/3
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
	<i>S. pyogenes</i>	1				1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	4	4				4/4
Sub-total		14	12			2	12/12 (100)
Gram (-)	<i>B. catarrhalis</i>	3	3				3/3
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1		1/2
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1			1		0/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1		1		1/2
Sub-total		9	6		3		6/9 (66.7)
Total		23	18		3	2	18/21 (85.7)

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates (10^6 cfu/ml)

Drug	MIC (μ g/ml)															Total	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
Cefepime	1	2	5	4	1	2	1	5			3			1		25	0.2	12.5
Ceftazidime		1		3	8	1		2	6	4						25	0.39	6.25
Cefoperazone			3	5	1	1	5	3	3	2				1	1	25	0.78	6.25
Cefuzonam	5	3	2		6	4								1	4	25	0.2	>100
Cefotaxime	4	4	3		2	3	1	3					2	1	2	25	0.2	100

いては、CFPM 投与後伝染性単核球症と判明したため投与を中止したものであり、また Case no. 23 は臨床症状消失のため患者が来院しなかったものである。疾患別臨床成績は Table 3 に示す通りである。中耳炎群では 6 例中、著効 4 例、有効 1 例、無効 1 例、副鼻腔炎群では 9 例中、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例、一方扁桃炎群では 7 例中、著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例と高い有効率を示した。その他、顎下部蜂窩織炎の有効 1 例を合わせ、全体としては 23 例中、著効 10 例、有効 8 例で 78.3% の有効率を示した。分離菌別臨床成績は Table 4 に示す通りである。すなわち起炎菌が証明され、その効果判定が可能であった臨床分離菌株 21 株中 18 株に対し菌の消失を認め、その菌消失率は 85.7% に達した。その内、特にグラム陽性菌については 100% の菌消失率を示した。またグラム陰性菌において、不変であった 3 例についてはそれぞれ、*P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas putida* が検出された。全臨床分離株についての CFPM 薬剤感受性分布を示したものが Table 5 である。グラム陰性菌から陽性菌にわたり広範囲に、

また他剤と比較しても MIC₅₀ 値 0.2 μ g/ml と強い抗菌力を持つことがわかる。全症例において特に副作用は認めなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域における感染症は多岐にわたり、その解剖学的特徴から様々な病態を示し、治療に際し抗生物質の選択は最も重要な課題の一つとなる。それゆえに、薬剤の組織移行については十分な検討がなされるべきであり、今回我々は CFPM 投与時の上顎洞粘膜、口蓋扁桃への組織移行について検討した。CFPM 1.0 g 投与後 95~210 分の上顎洞粘膜組織への移行率(組織/血清)は 51.3~118%、平均 80.6% と非常に優れた移行を示し、松永ら (THR-221)¹⁾、木下ら (CTRX)²⁾ が報告した従来のセフェム系抗生剤等をはるかに上回るものであった。口蓋扁桃への移行率は 33.9% と上顎洞粘膜への移行率を下回ったが、他のセフェム系抗生剤とはほぼ同程度の値を示した。また口蓋扁桃組織内濃度は経時的に減少する傾向が認められ、実際のピークは今回我々が測定し得た最短時間 110 分以前に存在することが推定された。馬場らは CAZ における扁桃組

織内濃度のピークを投与後 15~22 分と報告しているが³⁾, CFPM も同様な傾向を示すものと考えられた。いずれにしても, CFPM の組織内濃度の平均は上顎洞粘膜 20.9 $\mu\text{g/g}$, 口蓋扁桃 5.75 $\mu\text{g/g}$ と MIC₅₀ 値 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を考慮すれば, 主起炎菌に対する効果の上では必要分量の薬剤が組織へ移行していると思われる。事実, 臨床治験成績において, 耳鼻咽喉科感染症の CFPM 1.0 g, 1 日 2 回投与時の疾患別臨床成績は, 有効率で中耳炎群 5/6, 副鼻腔炎群 6/9, 扁桃炎群 6/7, 全体での有効率は 78.3% と, ほぼ満足する結果が得られており, また MIC₅₀ 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と cefuzonam (CZON), cefotaxime (CTX) とほぼ同程度で ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ) より優れており, その菌消失率は 85.7% にも達したことから立証される。特にグラム陽性菌に対しては 100% の菌消失であり, また *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌においても,

混合感染が認められた 2 例を除きすべての菌の消失を認め, 本薬剤が高い有用性を持つことが確認された。また副作用を認めた症例はなかった。

以上報告したごとく, 起炎菌が多種にわたる耳鼻咽喉科感染症の治療において, CFPM は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, また優れた組織移行能と安全性を兼ね備えるなど, 卓越かつ有用な抗生物質の一つと考えられる。

文 献

- 1) 松永信也, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する THR-221 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-5): 922~926, 1988
- 2) 木下治二, 他: Ceftriaxone (Ro13-9904) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-7): 722~729, 1984
- 3) 馬場駿吉, 他: 扁桃炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 34 (6): 1520~1534, 1988

CEFEPIME IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

Hiroshi Tsurumaru¹⁾, Hiromi Yano¹⁾, Ryuji Kiyota²⁾
 Akihiro Uchizono³⁾, Tsutomu Matsuzaki⁴⁾, Yoko Imamura⁵⁾
 Takehiro Hanada⁶⁾, Ichiroh Moriyama⁶⁾, Nobuyuki Matuzaki⁶⁾,
 Eiichiroh Tokushige⁶⁾, Yoshifumi Misumi⁶⁾, Masaru Ohyama⁶⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Saiseikai Sendai Hospital

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Prefectural Ohshima Hospital

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Satsumagun Ishikai Hospital

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Kokubu Chuoh Hospital

⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Fujimoto Hayasuzu Hospital

⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,
 1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies were carried out with cefepime (BMY-28142; CFPM) in otorhinolaryngological infection. The results obtained were as follows.

1. The percentage ratio of CFPM concentration in tissue vs. serum was 80.6% for maxillary sinus mucosa from 7 cases and 33.9% for palatine tonsil from 5 cases after i.v. injection of 1.0 g of CFPM (BMY-28142).

2. In the clinical study, patients were given CFPM at a dose of 1.0 g, 2 times a day by intravenous infusion. In otorhinolaryngological infection, the overall efficacy rate was 78.3% in 25 cases; i.e. excellent in 10, good in 8, fair in 3, poor in 2 and unknown in 2. The bacteriological elimination rate was 85.7% and the MIC₅₀ was 0.2 $\mu\text{g/ml}$. No side effects were noted.