

## 耳鼻咽喉科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

新川 敦, 木村栄成, 高橋秀明, 三宅浩郷  
東海大学医学部 耳鼻咽喉科教室\*

目的：本邦で開発された新しい注射用セフェム系抗生剤cefclidin(CFCL)を耳鼻咽喉科領域感染症に対し使用し、その有効性と安全性について検討した。また本剤の体内移行についても基礎的検討を行った。

対象および方法：臨床的には中耳炎10例(慢性7例, 急性増悪2例, 急性1例), 副鼻腔炎5例(慢性4例, 急性増悪1例), 扁桃炎10例(周囲膿瘍3例, 周囲炎2例を含む)の25例について臨床的検討を加えた。本剤の投与法は1回1gを1日2回4日~14日の点滴静注とした。基礎的には中耳炎, 副鼻腔炎, 扁桃肥大などの手術施行例に術前に1gを静注し組織採取と同時に採血を行い、血清中および組織中濃度を測定し、本薬剤の組織への移行を検討した。

結果：臨床効果を有効率で見ると、中耳炎では10例中7例, 副鼻腔炎では5例中4例, 扁桃炎(周囲膿瘍, 周囲炎を含む)では10例中9例が有効以上で25例合計で80%の有効率であった。細菌学的にはグラム陽性菌17株中11株が消失(64.7%), グラム陰性桿菌11株中8株が消失し、合計で67.9%の消失率であった。基礎的には、中耳粘膜における濃度は $8.8\mu\text{g/g}$ (同時の血中濃度 $21.3\mu\text{g/ml}$ ), 上顎洞粘膜で $9.3\mu\text{g/g}$ (同 $15.1\mu\text{g/ml}$ )の値が得られた。また、副作用は全例で認められず、臨床検査において4例において軽い肝機能異常が認められた。以上の成績から、CFCLは耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

**Key words** : Cefclidin, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内移行, 臨床効果, 細菌学的効果

Cefclidin(CFCL)はエーザイ(株)で開発された新しいcephem系の注射用抗生剤である。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、殺菌的に作用する薬剤であり、各種細菌産生の $\beta$ -lactamaseに対し安定で、かつ結合親和性および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し、優れた抗菌活性を示す薬剤であるとされている。従って、抗菌力は特にグラム陰性菌のうち、ブドウ糖非発酵菌である*Pseudomonas aeruginosa*および*Acinetobacter calcoaceticus*にも有効であり、かつ第3世代セフェムに高度耐性を示す*Enterobacter*および*Citrobacter*に対し、ceftazidime(CAZ)より抗菌力が優れているとされている<sup>1)</sup>。

今回我々は耳鼻咽喉科領域感染症におけるCFCLの有効性、安全性および有用性を評価する目的で基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 組織内移行に関する検討

#### 1. 対象および方法

1990年5月から1991年3月の間に東海大学医学部耳鼻咽喉科を受診し、試験実施に同意の得られた各種耳

鼻咽喉科疾患の手術患者27名に対し、術前にCFCLの1gを静注した。静注開始後53分から330分後に採取した中耳粘膜、上顎洞粘膜および扁桃等の組織および同時に採血した血漿中の本剤の濃度を測定した。抽出した組織と血漿は直ちにディープフリーザーにて $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存したのち、速やかに三菱油化ビーシーエルに送付し、Bioassay法にて濃度測定を行った。本法では、検定菌は*Escherichia coli* E01174を使用し、検体は1/15Mのリン酸緩衝液(pH6.0)で希釈した。また培地はBrain Heart Infusion Agar(Difco)を用いた。

#### 2. 成績

CFCL 1gを静注し53~330分後の血中濃度および組織内濃度を測定した。結果をTable 1に示した。中耳粘膜濃度では投与開始後72~240分で $1.7\sim 27.5\mu\text{g/g}$ 、同時に採取した血漿中濃度 $8.7\sim 39.2\mu\text{g/ml}$ であった。上顎洞粘膜では投与開始後53分~330分で $2.9\sim 24.9\mu\text{g/g}$ 、同時に採血した血漿中濃度 $2.9\sim 36.1\mu\text{g/ml}$ であった。また上顎洞貯留液についてもディスクでその濃度を測定したが、組織とほとんど同時の採取で $2.1\sim 39.1\mu\text{g/g}$ であった。扁桃組織では投与後65~180分

2.9~7.6 $\mu\text{g/g}$ 、同時に採血した血漿中濃度は13.8~39.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの結果のうち中耳粘膜および上顎洞粘膜について微小コンパートメントを考慮した2コンパートメントモデルにより解析した。

結果をTable 2およびFig 1に示した。消失半減期はそれぞれ1.78および1.52時間であり、組織内濃度曲線下面積の血清中濃度曲線下面積に対する比(AUC比)はそれぞれ35.6, 53.4%であった。また、それぞれの組織の最高に達する時間および濃度は、中耳粘膜で0.70時間に14.1 $\mu\text{g/g}$ であり、上顎洞粘膜で0.93時間に19.2 $\mu\text{g/g}$ であった。またこの結果よりCFCLの*P. aeruginosa*に対するMIC3.13 $\mu\text{g/ml}$ は約4時間以上続く事が明らかとなった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

1990年5月から1991年3月までに当科外来を受診した、18歳から64歳までの成人を対象にした。なお試験開始に先立ち、予め試験内容を説明し、被検者になることについての同意を患者から得た。なお、下記に該当する患者は対象から除外した。

- 1) 本剤の皮内反応で陽性の患者。
- 2)  $\beta$ -ラクタム系(カルバペネム系、セフェム系およびペニシリン系など)抗菌剤にアレルギーの既往のある症例。
- 3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、抗生剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。
- 4) 投与開始前に他の化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつある症例。
- 5) 本剤に対しその原因菌が明らかに無効な症例、およびウイルス、マイコプラズマ、真菌などの感染症例。
- 6) 本人または血縁に緑内障およびその既往のある患者。
- 7) 重篤な肝・腎機能障害を有する症例。
- 8) 妊婦・授乳中および妊娠の可能性のある症例。
- 9) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例。
- 10) その他、主治医が不適当と判断した症例。

#### (1) 投与量および投与方法

CFCLの投与量は通常原則として1回1gを静注した。投与期間は原則として3日以上、14日以内とし、症状の推移により主治医の判断で適宜投与期間を定めた。

#### (2) 併用薬剤および処置

試験薬剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、および抗炎症剤などの併用を避けた。また治験期間中に行った処置はその旨調査表に記載した。

#### (3) 中止の規定

次のような場合は主治医の判断により投与を中止して差し支えないこととした。

- 1) 重篤な副作用が発現し、投与継続が不可能と認められた場合。
- 2) 眼圧上昇、縮瞳などの眼科的異常が認められた場合。
- 3) 症状が悪化し、投与継続が不可能と判断された場合。
- 4) その他、主治医が医学的判断により中止の必要性を認めた場合(完全に治癒した場合を含む)。

#### (4) 症状、所見の観察

統一したCFCL臨床成績調査表に従って自他覚症状を毎日記載した。以下に耳鼻咽喉科領域の代表的疾患の観察項目について表示した。

- 1) 中耳炎…耳漏、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆・鼓室粘膜腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量、中耳分泌物性状
- 2) 扁桃炎、扁桃周囲炎(膿瘍)…咽頭痛、嚥下痛、扁桃発赤、扁桃腫脹、膿苔・膿栓、分泌物量、分泌物性状
- 3) 副鼻腔炎…鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、悪臭感、鼻粘膜発赤、鼻粘膜腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量、X線所見

#### (5) 細菌学的検査

細菌の分離・同定・MIC測定および $\beta$ -lactamase産生能の一括測定は得られた材料を輸送用培地(シードスワブ1号<sup>®</sup>、TCSポーター<sup>®</sup>)にて、東京総合臨床検査センターに依頼すると同時に当院においてもトランスワブ<sup>®</sup>により採取し、細菌の分離同定を行った。

細菌の採取は薬剤投与前は必ず採取することとし、投与終了後に分泌物、膿苔などが消失していない場合には投与前と同様に材料を採取した。炎症症状の消失した治癒例は採取しないこととした。

#### (6) 効果判定

主治医による判定は、以下の判定を投与開始後7日目または投与終了後に行うこととした。

臨床効果…自他覚所見、検査所見の推移および細菌学的効果をもとに著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能と判定することとした。

安全性…副作用および臨床検査値の推移により、全く支障なし、ほとんど支障なし、やや支障あり、支障あり(中止および中止すべきであった)の4段階および判定不能と判定することとした。

有用性…臨床効果および安全性をもとに極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能と判定することとした。

X線所見改善度(副鼻腔炎)…投与前ならびに投与終了後のX線所見の推移により, 著明改善, 改善, やや改善, 不変の4段階および不明と判定することとした。

#### (7) 臨床検査

一般血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査を本剤投与前および投与終了後, 可能な限り実施し, 本剤による考えられる異常値が出現した場合には追跡調査を実施することとした。

#### (8) 副作用

副作用が発現した場合には, その種類, 程度, 発現の時期, 処置, 転帰などを詳細に記録し, 本剤との関連を調査表に明記することとした。

### 2. 成績

#### (1) 検討症例

Table 3に示すように本試験における総投与例は25例で除外または脱落症例はなく, 全ての症例で臨床効果, 有用性, 安全性の検討を行った。なお臨床検査値の検討では臨床検査未実施の7例を除く18例を検討対象とした。

総投与量例25例における1日投与量はすべて1回1g 1日2回投与であり, 投与期間は4日から14日, 平均6.8日であった。

総投与症例は男16名, 女9名で18歳から64歳までの成人であった。

疾患別には, 中耳炎10例(慢性7例, 急性増悪2例, 急性1例), 副鼻腔炎5例(慢性4例, 急性増悪1例), 扁桃炎10例(周囲膿瘍3例, 周囲炎2例を含む)の計25例であった。重症度別には重症3例, 中等症22例であり, 軽症例はなかった。

#### (2) 臨床効果

以下にTable 3に示した各疾患ごとの症例を検討する。

##### 1) 急性乳様突起炎(症例1)

成人における急性中耳炎も稀であるが, それに合併する外耳道腫脹, 発赤, 耳介後部の腫脹を伴う形で発現する乳様突起炎はさらに稀である。細菌学的には急性中耳炎の起炎菌とほぼ同様であると考えて加療するが, 今回はこのCFCLを第一選択薬として治験を試みた。他医院で急性中耳炎としてnorfloxacin(NFLX)を5日間使用したが増悪し, 当科を紹介された36歳女性の患者である。38.3度の発熱もあり, 即日入院となったが, 投与開始後翌日より, 耳漏の減少を認め, 3日目には鼓膜の発赤も消褪し, 発熱も4日目に平熱化した。投与後6日目にすべての自覚症状は消失したが, 安全を期してCFCLの投与は9日間行い治癒退院した症例である。細菌学的には*Streptococcus pyogenes*,

*Staphylococcus aureus*が検出されていた。

##### 2) 慢性中耳炎, 慢性中耳炎急性増悪症(症例2~10)

9例の慢性中耳炎症例について1回1g 1日2回静注投与し4~14日投与した結果Table 3に示す如く, 耳漏の完全停止, 耳内の発赤, 鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効, 有効症例は著効4例, 有効2例であった。やや有効の3例についてみるとCFCLのMICが12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ である*Pseudomonas putida*が検出された症例, また*Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *SP. Morganella morganii*, *Corynebacterium SP.*の4種の混合感染菌が投与前後に検出された例(MICは測定できず), 糖尿病が合併し, 投与前後で検体は採取したものの原因菌が検出できなかった症例の3例であった。いずれも耳漏の減少を認め, やや有効と判定した症例であった。

##### 3) 慢性副鼻腔炎, 慢性副鼻腔炎急性増悪症(症例11~15)

本疾患5例に対しCFCLを1日2g投与を7~8日間行い, 有効4例の成績が得られた。やや有効の1例はcoagulase negative *staphylococcus* (CNS)が検出されており, この菌種に対するCFCLのMICは100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

##### 4) 陰窩性扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍, 扁桃周囲炎(症例16~25)

入院を必要とするような, 嚥下困難を伴う扁桃の急性炎症に本剤を10例で使用した。著効3例, 有効6例であった。*Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *S. pyogenes*等の上気道の起炎菌が検出されており, いずれも本剤が有効であった。やや有効であった1例は扁桃周囲炎症例であり, 扁桃周囲の発赤, 腫脹はわずかに減少したが, 発熱も解熱しなかったことから投与4日間にて本剤を中止した症例であったが, 白血球数も投与前13,500から12,100と不変であり, その後に投与したcefotetan (CTT)により7日後には4,400まで減少し, 治癒退院となった症例であった。起炎菌として*S.aureus*が検出されていたが, CFCLの*S.aureus*に対するMICは25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

各種疾患別の臨床効果をTable 4に示した。臨床効果の成績は, 中耳炎で10例中4例が著効, 3例が有効, 副鼻腔炎は5例中4例で有効, 扁桃炎(周囲膿瘍, 周囲炎を含む)は10例中3例が著効で6例が有効であった。25例合計で7例が著効, 13例が有効であり, 80%の有効率であった。

#### (3) 細菌学的効果

細菌学的効果をまとめTable 5に示した。グラム陽性菌17株中11株が消失(64.7%), グラム陰性桿菌11株中

Table 1. Plasma and tissue levels after 1g iv of cefclidin

No.	Sex	Age	B. W. (kg)	Time (hr)	Plasma	Tissue		
						middle ear	maxillary sinus	tonsil
1	F	55	50.0	1.20	29.7	13.0		
2	F	64	55.8	1.33	23.6	13.8		
3	M	21	54.0	1.75	39.2	2.5		
4	F	53	45.0	1.75	23.1	27.5		
5	F	46	56.0	2.00	30.5	20.4		
6	M	52	70.0	2.08	28.3	1.7		
7	M	40	68.0	2.08	22.1	5.2		
8	F	17	52.2	2.25	22.2	5.1		
9	F	46	62.5	2.33	12.6	5.0		
10	F	52	57.0	2.33	14.8	5.0		
11	M			2.58	15.9	5.0		
12	F	46	56.0	3.00	23.5	11.3		
13	M	63	66.0	3.42	15.6	1.7		
14	F	52	57.0	3.58	10.4	2.9		
15	M	50	46.0	4.00	8.7	4.1		
1	M	58	62.0	0.88	36.1		15.8	
2	M	48	63.0	1.50	28.9		24.9	
3	F	41	57.0	2.75	13.4		4.9	
4	F	47	46.0	3.25	14.1		8.8	
5	M	48	63.0	4.00	9.3		6.8	
6	M	31	65.0	4.00	11.5		7.0	
7	M	52	67.9	5.25	4.2		2.9	
8	M	26	79.8	5.50	2.9		3.1	
1	F	18	49.0	1.08	39.4			7.6
2	F	49	59.4	2.00	13.8			7.5
3	F	51	52.8	3.00	14.9			2.9

B. W : body weight

( $\mu\text{g/ml}$  or  $\text{g}$ )

Table 2. Pharmacokinetic parameters obtained from the concentration of cefclidin

Parameters	Plasma	Plasma
$\alpha$ (/hr)	4.4925	6.3226
$\beta$ (/hr)	0.3904	0.4567
V1 (L)	16.6	12.4
Vd (L)	18.9	14.8
Cl <sub>total</sub> (ml/min)	124.7	133.8
T <sub>1/2</sub> (hr)	1.78	1.52
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	133.70	124.60
Parameters	Middle ear	Maxillary sinus mucosa
V3 (L)	9.1	4.6
Tmax (hr)	0.70	0.93
Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	14.07	19.21
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	47.64	66.50
AUC(Tissue) /AUC(Plasma) (%)	35.63	53.37

8株が消失し、合計で67.9%の消失率であった。

菌株の多いものでは*S.aureus*は5株中4株で消菌でき、*S.pyogenes* 3株中3株が消菌、*B.catarrhalis*が2株中2株、*Haemophilus influenzae*も2株中2株が消菌できていた。

## (4) 副作用、臨床検査

副作用は25例全例で認められず、臨床検査においては4例にてGOT, GPT,  $\gamma$ -GTPの上昇を示す軽い肝機能異常が認められた。

## (5) 有用性

臨床効果と安全性を総合的に勘案して判定した有用性は8例が極めて有用、12例が有用であり、有用率は80.0%であった。

以上の成績からCFCLは耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

## III. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は化学療剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、

Table 3. Clinical efficacy of cefclidin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC µg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
				daily dose	duration	total dose				
1	36	F	Acute mastoiditis	1g×2	9	17	<i>S. pyogenes</i> (0.2) <i>S. aureus</i> (25)	eradicated	good	—
2	48	F	Chronic otitis media	1g×2	5	9	<i>A. xyloxydans</i> (>100)	eradicated	excellent	—
3	52	M	Chronic otitis media	1g×2	4	7	<i>S. aureus</i> (6.25)	eradicated	excellent	γ-GTP 42-118
4	63	F	Chronic otitis media	1g×2	4	6	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	excellent	—
5	64	M	Chronic otitis media	1g×2	6	12	<i>P. aeruginosa</i>	eradicated	excellent	GOT 38-53-42 GPT 37-68-60
6	50	F	Chronic otitis media	1g×2	14	27	<i>F. meningosepticum</i> (>100) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	eradicated	good	—
7	21	M	Chronic otitis media	1g×2	6	11	<i>P. putida</i> (12.5)	persisted	fair	—
8	55	F	Chronic otitis media	1g×2	5	9	<i>P. mirabilis</i> <i>M. morгани</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	persisted	fair	—
9	40	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1g×2	8	14	<i>S. haemolyticus</i> (6.25)	persisted	good	—
10	56	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1g×2	10	19	(—)	unknown	fair	—
11	20	M	Chronic sinusitis	1g×2	7	14	CNS (100)	persisted	fair	
12	37	M	Chronic sinusitis	1g×2	7	14	<i>E. aerogenes</i> (0.2) <i>S. aureus</i> (12.5)	partially eradicated	good	—
13	26	M	Chronic sinusitis	1g×2	7	14	N. T.	unknown	good	
14	20	M	Chronic sinusitis	1g×2	7	14	<i>H. influenzae</i> <i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	—
15	48	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1g×2	8	16	N. T.	unknown	good	—
16	23	M	Acute tonsillitis	1g×2	4	7	<i>B. catarrhalis</i> (0.1)	eradicated	good	—
17	63	M	Acute tonsillitis	1g×2	5	9	<i>S. dysgalactiae</i> (0.39)	eradicated	good	—
18	40	M	Acute tonsillitis	1g×2	5	10	<i>S. anginosus</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
19	20	M	Acute tonsillitis	1g×2	7	13	<i>S. aureus</i> (6.25)	eradicated	good	GOT 27-18-61
20	18	F	Acute tonsillitis	1g×2	8	16	<i>S. intermedius</i> (0.39)	persisted	good	—
21	28	F	Acute peritonsillar abscess	1g×2	6	10	<i>S. pyogenes</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
22	64	F	Acute peritonsillar abscess	1g×2	6	11	<i>B. catarrhalis</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
23	28	M	Acute peritonsillar abscess	1g×2	10	19	<i>S. pyogenes</i> (0.2)	eradicated	good	GPT 27-39-41
24	31	F	Acute peritonsillitis	1g×2	4	6	<i>S. aureus</i> (25)	unknown	fair	
25	29	M	Acute peritonsillitis	1g×2	8	14	<i>H. influenzae</i> (0.1)	eradicated	good	—

CNS : coagulase negative *staphylococcus* N. T. : not tested

Table 4. Efficacy of cefclidin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Chronic otitis media	7	4	1	2		5/7
Chronic otitis media (acute exacerbation)	2		1	1		1/2
Acute mastoiditis	1		1			1/1
sub total	10	4	3	3		7/10
Chronic sinusitis	4		3	1		3/4
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1		1			1/1
sub total	5		4	1		4/5
Acute tonsillitis	5	1	4			5/5
Acute peritonsillar abscess	3	2	1			3/3
Acute peritonsillitis	2		1	1		1/2
sub total	10	3	6	1		9/10
Total	25	7	13	5		20/25 (80.0)

Table 5. Bacteriological response of cefclidin

Organism		No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
Gram positive	<i>S. aureus</i>	6	4	1	1	4/5
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	1	2		1/3
	<i>Enterococcus</i> sp.	1		1		0/1
	<i>S. pyogenes</i>	3	3			3/3
	<i>Streptococcus</i> sp.	3	2	1		2/3
	GPR	2	1	1		1/2
	sub total	18	11	6	1	11/17 (64.7)
Gram negative	<i>B. catarrhalis</i>	2	2			2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
	<i>P. putida</i>	1		1		0/1
	<i>P. mirabilis</i>	1		1		0/1
	<i>M. morgani</i>	1		1		0/1
	<i>H. influenzae</i>	2	2			2/2
	<i>A. xyloxydans</i>	1	1			1/1
	GNR	2	2			2/2
sub total	11	8	3		8/11 (72.7)	
Total	29	19	9	1	19/28 (67.9)	

GPR : gram positive rod

GNR : gram negative rod

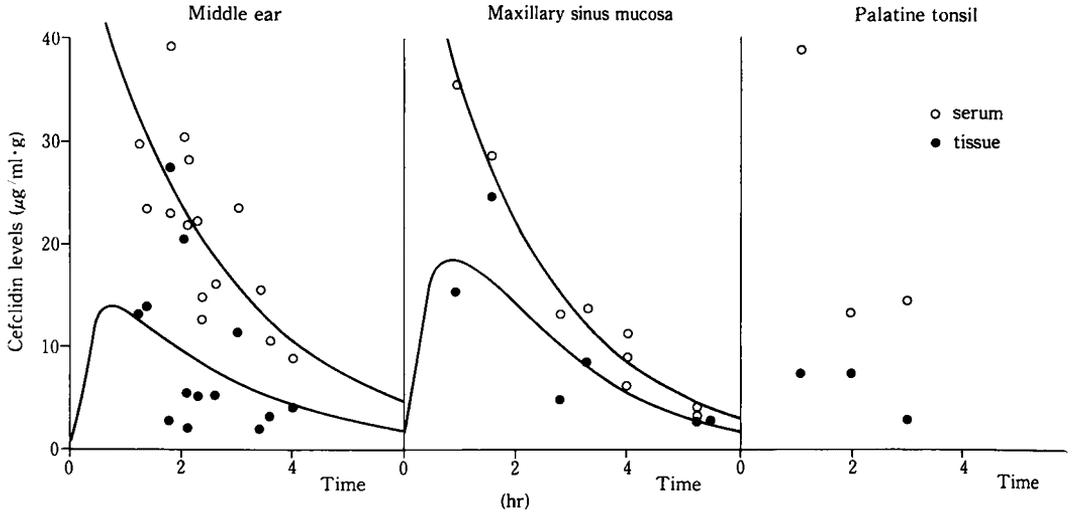


Fig. 1. Serum and tissue levels after iv of 1g cefclidin and simulation curve

その検出菌種及び、薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗菌剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

近年における細菌の変化は、methicillin resistance *staphylococcus aureus* (MRSA) を代表とする耐性ブドウ球菌と  $\beta$ -lactamase を産生するグラム陰性菌 (*H. influenzae*, *B. catarrhalis* など) の増加およびブドウ糖非酸酵菌群としての *P. aeruginosa* の問題が上げられる。

例えば、上気道感染の主要な起炎菌である溶連菌による扁桃炎では、古典的なアンピシリン誘導体でも現在十分に効果があり有効性が高い薬剤である。しかし、急性中耳炎、急性副鼻腔炎などの代表的な耳鼻咽喉科疾患の起炎菌である *H. influenzae* の約20%に  $\beta$ -lactamase産生株があり、耐性を示すことが分かってきた。またグラム陰性桿菌である *B. catarrhalis* が上気道感染症の起炎菌として注目され、またそのほとんどのものが  $\beta$ -lactamase産生株であることが報告されている<sup>2)</sup>。この傾向は従来の ampicillin (ABPC) や初期のセフェム系のスタンダードな薬剤に対し、無効例が増加していることにつながっている。

そのためこの *H. influenzae* を中心とした陰性桿菌をターゲットにして新しいセフェム系薬剤が開発されてきた<sup>3-6)</sup>。しかし、これらの薬剤はグラム陽性菌に弱い傾向がある。すなわち、連鎖球菌や肺炎球菌にはいいが、*S. aureus* は適応菌種としない薬剤もあるように弱いとされている。

また *P. aeruginosa* に対しても有効性の高いニューキノロン系薬剤が開発され、臨床応用が行われるようになってきた<sup>7)</sup>。耳鼻咽喉科領域感染症においては急性

中耳炎、急性副鼻腔炎、扁桃炎など小児に多い疾患などでは、これらの薬剤は小児に対して安全性が確立されておらず、また他剤との併用においては危険性も伴うことが報告されている。そのため耳鼻咽喉科の小児の感染症においては使いにくいのが現状である。

ペニシリン系やセフェム系は安全面の点で比較的安心して使えると言える。日常の診療においては、抗菌剤を使用する上で安心して使えることも大事な点である。そのため近年においてはニューセフェムと総称される新しい経口セフェム剤が多数開発されるにおよんでいる。しかし、注射用セフェム剤は、グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有し、かつ広い抗菌スペクトルを有する薬剤としての第3世代セフェム剤が開発されてはいるが、これらは *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く、また *P. aeruginosa* をターゲットとする薬剤は、抗菌スペクトルが狭いという特徴がある。

新しいセフェム系抗生剤であるCFCLはエーザイ株式会社において開発され、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を持つ新規の注射用製剤であり、耳鼻咽喉科領域でも優れた臨床効果が期待される薬剤である。そこで今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対する本剤の有効性、安全性、有用性を検討するために、一定の実施要綱をもとに基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的にはCFCLの吸収および組織移行性について少数例ではあるが検討した。その結果、CFCLの通常使用量である1g投与後53分から330分の間にFig.1に示したように平均15.1~21.3 $\mu$ g/mlの血中濃度が得られている。これは感染症の原因菌を消菌させるに十分な血

中濃度であり、この結果は他施設の結果とほぼ一致する<sup>9)</sup>。また組織内濃度は中耳粘膜で投与開始後72~240分で8.7~39.2 $\mu\text{g/g}$ を示し、AUC比は35.6%と良好な中耳粘膜への移行を示していた。また上顎洞内粘膜では投与後53~330分で2.9~24.9 $\mu\text{g/g}$ 、53.4%と耳鼻咽喉科領域の組織内に高い移行性を示す薬剤であることが判明した。さらに扁桃組織でも同様の結果であった。これは従来の注射用セフェム系薬剤の移行と比べても遜色のないものであり、組織移行の結果は他のセフェム系薬剤の耳鼻咽喉科領域での組織内移行と比べても同等またはそれ以上であると考えられる<sup>10)</sup>。

臨床的検討では、その*in vitro*の成績を反映し、臨床成績は80.0%という高い有効率が得られた。その成績は注射用セフェム系薬剤の中でも優れた成績と考えられる。

今回検討した25例の臨床分離株のうち6例において*S.aureus*が検出されている。CFCLは従来の第3世代のセフェム系薬剤の弱点であったグラム陽性菌の中でも代表的な*S.aureus*に対し抗菌力は比較的弱いとされているが、今回の検討では5例中4例が消菌された。

また他の菌種にも特に*P.aeruginosa*に対して強い抗菌力を有することが特徴とされており、今回の検討でもその効果が期待されたところであるが、1例のみ*P.aeruginosa*が検出され(症例5)、その症例においても5日間という短期間で消菌させることができ、将来の臨床に期待がもてる薬剤であることが予想された。また前述の耳鼻咽喉科領域で問題となっている*B.catarrhalis*の2例および*H.influenzae*の2例は全て消菌された。このことから通常の耳鼻咽喉科領域感染症における代表的な起炎菌をすべてカバーする薬剤であり、将来的に期待ができる薬剤であることが推察された。

CFCLの安全性については、副作用は1例も認められなかった。また臨床検査値においてはTable 2に示したごとく4例で肝機能障害が認められたが、いずれも軽度のものであった。

従って、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症においては、起炎菌とその抗菌スペクトルからみて、*P.aeruginosa*を含むほとんどすべての細菌に対し有効性があるものと推測され、*S.aureus*にも強い抗菌活性を有することからも本剤が耳鼻咽喉科領域感染症において有効性の高い薬剤であるということが出来る。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 馬場駿吉: ニューキノロンと感染症—耳鼻咽喉科領域. 診断と治療74 1386~1391, 1986
- 3) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域におけるcefotiamhexetilの基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36(S-6): 805~811, 1988
- 4) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36(S-1): 1046~1055, 1988
- 5) 新川 敦, 田村嘉之, 小川 裕, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域におけるBMY-28100の基礎的臨床的検討. Chemotherapy 37(S-3): 766~774, 1989
- 6) 新川 敦, 三宅浩郷: Cefuroxime axetil (CTM-AX)の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討. Chemotherapy 34(S-5): 1049~1055, 1986
- 7) 新川 敦, 小川 裕, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36(S-9): 1360~1368, 1988
- 8) 新川 敦, 小川 裕, 坂井 真, 三宅浩郷: 各種内服抗生剤の組織内移行性の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 6: 66~69, 1988

## CEFCLIDIN IN TREATMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

Atsushi shinkawa, Hideshige Kimura, Hideaki Takahashi and Hirosato Miyake

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University  
143 Shimokasuya, Isehara 259-11, Japan

Basic and clinical studies on cefclidin (CFCL) in otorhinolaryngological infections were performed with the following results :

- 1) Serum and tissue(middle ear mucosa, tonsil and sinus mucosa) concentration of CFCL were determined. The concentrations of CFCL were  $8.7\sim 39.2\mu\text{g/g}$  in middle ear mucosa (72min~240 min),  $2.9\sim 24.9\mu\text{g/g}$  in maxillary mucosa (53min~330min) and  $2.9\sim 7.6\mu\text{g/g}$  in tonsil mucosa (65 min~180min) after 1g i.v.. The pharmacokinetical analysis indicated that the transport ratios were 35.6% in middle ear mucosa and 53.4% in maxillary mucosa.
- 2) Clinical results : CFCL was used clinically in 25 cases of otorhinolaryngological infection, including acute mastoiditis, chronic otitis media, chronic paranasal sinusitis, acute tonsillitis, acute peritonsillar abscess and acute peritonsillitis, and its overall efficacy rate was 80.0%.
- 3) No adverse reactions were observed. In laboratory findings, no abnormal changes were noticed. The results obtained suggest that CFCL was a useful intravenous antibiotic for the treatment of otorhinolaryngological infections.