

耳鼻咽喉科領域感染症に対するcefclidinの基礎的・臨床的検討

白石孝之, 久保 武, 芦田健太郎, 松永 亨
大阪大学 耳鼻咽喉科*

石田 稔, 田矢直三
大阪府立病院 耳鼻咽喉科

浅井英世, 野入輝久, 神島俊子
吹田市民病院 耳鼻咽喉科

坂口喜清, 森松圭三
市立堺病院 耳鼻咽喉科

守田雅弘
大阪船員保険病院 耳鼻咽喉科

折田 浩
紀南総合病院 耳鼻咽喉科

新しい注射用セフェム系抗生物質cefclidin (CFCL)の耳鼻咽喉科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

本剤1g静注1-3時間後の血中濃度は $44.3 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ ($n=8$)であり, 同時に採取した耳鼻咽喉科領域の各種組織への移行は上顎洞粘膜 $23.1 \mu\text{g/g}$ (60分後, $n=2$), 篩骨洞粘膜 $23.0 \mu\text{g/g}$ (180分後, $n=1$), 中耳粘膜 $5.76 \mu\text{g/g}$ (135分後, $n=1$), 鼻茸 $22.8 \mu\text{g/g}$ (60分後, $n=1$)であった。

臨床的検討として, 慢性中耳炎2例, 急性外耳炎(耳癬)1例, 急性副鼻腔炎1例, 慢性副鼻腔炎3例, 急性陰窩性扁桃炎9例, 急性扁桃周囲炎1例, 喉頭蓋膿瘍1例の計18例を対象にCFCLを1回1gあるいは2gを1日2回, 3日から10日間静脈内投与し検討した。その結果, 18例の臨床効果は, 著効6例, 有効9例, やや有効3例であり, 有効率(著効+有効)83.3%という優れた成績を取めた。

臨床分離株はグラム陽性菌13株, グラム陰性菌は7株の計20株で, 細菌学的効果は消失16株, 不変3株, 不明1株であり, 消失率は84.2%であった。特にグラム陰性菌のうち*Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*などの菌種も計5株分離されたが, いずれも消失し優れた抗菌力を示した。

以上の結果から, CFCLは耳鼻咽喉科領域では高い有用性があるものと考えられた。

Key words : Cefclidin, 耳鼻咽喉科, 組織移行, 臨床効果

Cefclidin (CFCL)はエーザイ筑波研究所において開発された新しい注射用セファロsporin剤である。その特徴としてセファロsporin骨格の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基を配した化学構造を有している。本剤は, 各種細菌産生の β -

*〒553 大阪市福島区福島1-1-50

lactamaseに対して安定であり、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を有し殺菌的に作用する。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3世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属に対し ceftazidime (CAZ) より抗菌力が優れているという特徴がある^{1,2)}。さらに血清蛋白結合率が極めて低く優れた生体内効果が期待できるという報告³⁾もある。今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症におけるCFCLの基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討 (組織移行)

1. 対象と方法

大阪大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設にて手術を受けた成人8名に対し本剤1.0gを静注し投与後、1時間、2時間、3時間の血漿中、上顎、篩骨洞粘膜、中耳粘膜の各種組織内濃度を測定した。濃度測定法：HPLC法にて測定した。組織試料の希釈は1/15Mクエン酸緩衝液(pH5.0)で行った。検出限界は血漿・滲出液では0.2 μ g/mlであった。

2. 結果

CFCL 1g静注後1時間後の血中濃度は平均52.0 \pm 3.9 μ g/ml(n=6)であった。2時間後、3時間後は各々23.9 μ g/ml(n=1)、18.2 μ g/ml(n=1)であった。上顎、篩骨洞粘膜への移行は1時間後では、平均23.1 μ g/g、3時間後では、23.0 μ g/g(n=1)であった。また1時間後の鼻茸への移行は、22.8 μ g/g(n=1)であった。中耳粘膜への移行は、1時間後では1例行ったが、検体量が微量で測定を行い得なかったが、2時間後に採取した1例では、5.76 μ g/gの結果が得られた(Fig.)。

II. 臨床的検討

1. 対象

大阪大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した19例の患者に対しCFCLを投与した。このうち投与後に、投与前からの肝障害が判明したため、2日で投与を中止した1例を除く18例を臨床検討の解析対象とした。疾患の内訳は慢性中耳炎(急性増悪)2例、耳癩1例、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎(急性増悪)2例、慢性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎9例、急性扁桃周囲炎1例、喉頭蓋膿瘍1例である。性別は男性12例、女性6例、年齢は16歳から62歳、平均年齢は32.6歳であった。なお試験開始にあたり、あらかじめすべての患者に試験内容を説明し、参加の同意を得た。

2. 試験薬剤、投与量および投与方法

1バイアル中CFCL 1.0g(力価)を含有する試験薬剤を用い、1回1gあるいは2gを1日2回、電解質溶

液、または糖液等に溶かし点滴静注した。対象症例の投与期間は3日から10日間で、総投与量は6gから28gであり平均11.4gであった。また試験薬剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤等の併用は避けたが、やむを得ず使用した場合には薬剤名、1日投与量、投与期間を明記した。

3. 観察項目

1) 自覚症状

体温、耳痛、耳閉塞感、鼻漏、鼻閉、後鼻漏、咽頭痛、嚥下痛等の自覚症状。

2) 他覚症状

鼓膜発赤、鼓室粘膜発赤、中耳分泌物量、鼻粘膜発赤、鼻汁量、扁桃発赤、膿苔などの他覚症状。

3) X線検査所見

副鼻腔炎については投与前後に単純撮影法により頭部正面、Waters法にて撮影した。

4) 臨床検査

原則としてCFCL投与開始前、投与終了後に血液、血液生化学、腎機能、眼科的検査、尿所見等の臨床検査を実施した。

5) 細菌学的検査

CFCLの投与開始前、投与終了後の臨床材料(耳漏、鼻漏、扁桃膿栓など)をTCSポーター[®]を用いて東京総合臨床検査センター研究部に郵送し、細菌の分離、同定、MICおよび β -lactamase産生能の一括測定を行った。方法は日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

4. 効果判定

1) 臨床効果

自・他覚所見、検査所見の推移をもとに主治医の判断により著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

2) 細菌学的効果

常在菌と思われる菌を除いた分離菌を起炎菌とし、消失、一部消失、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。なお本剤投与後、局所の分泌液等が消失した場合には消失と判定した。

III. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症18例の疾患名、投与量、投与期間、分離菌、細菌学的効果、臨床効果、副作用の一覧をTable 1に示した。

1. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 2に示した。

慢性中耳炎(急性増悪)の2例および耳癩1例は、いずれも有効であった。急性副鼻腔炎1例では、著効を示し、慢性副鼻腔炎(急性増悪)2例はともに有効

Table 1. Clinical efficacy of cefclidin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC μ g/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Notes
				daily dose	duration	total dose				
1	51	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1g \times 2	4	8	<i>A. calcoaceticus</i> (6.25) <i>S. aureus</i> (25)	eradicated	good	—
2	22	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1g \times 2	4	8	CNS (6.25)	eradicated	good	—
3	23	F	Chronic sinusitis	1g \times 2	4	8	CNS (6.25)	persisted	fair	—
4	58	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1g \times 2	4	8	<i>S. agalactiae</i> (0.39) <i>P. aeruginosa</i> (1.56)	replaced	good	—
5	43	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1g \times 2	4	8	<i>S. anginosus</i> (0.78)	persisted	good	—
6	28	M	Acute sinusitis	1g \times 2	7	14	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	excellent	—
7	16	M	Acute tonsillitis	1g \times 2	3	6	<i>S. saccharolyticus</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
8	21	M	Acute tonsillitis	1g \times 2	5	8	<i>Streptococcus</i> sp. <i>Neisseria</i> sp.	eradicated	excellent	—
9	20	M	Acute tonsillitis	1g \times 2	5	8	<i>S. anginosus</i> (0.39)	eradicated	good	—
10	20	F	Acute tonsillitis	1g \times 2	5	10	—	unknown	good	GPT 32-48-34
11	39	M	Acute tonsillitis	1g \times 2	5	10	<i>S. pyogenes</i> (0.1)	eradicated	fair	GPT 19-39 γ -GTP 40-72-51
12	20	F	Acute tonsillitis	1g \times 2	6	11	<i>S. agalactiae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
13	27	M	Acute tonsillitis	1g \times 2	10	20	<i>S. anginosus</i> (0.39)	eradicated	excellent	eruption
14	55	F	Acute tonsillitis	1g \times 2 2g \times 2	3 4	22	<i>A. calcoaceticus</i>	eradicated	good	GOT 52-101-96 GPT 56-155-131 γ -GTP 47-60-121
15	34	M	Acute tonsillitis	2g \times 2 1g \times 2	6 2	28	<i>B. catarrhalis</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
16	17	M	Acute peritonsillitis	1g \times 2 1g \times 1	2 2	6	<i>B. catarrhalis</i> (1.56)	eradicated	fair	—
17	62	M	Epiglottic abscess	1g \times 2	6	12	<i>H. parainfluenzae</i>	unknown	good	—
18	31	F	Acute otofuruncle	1g \times 2	4	8	<i>S. aureus</i> (>100)	persisted	good	—

CNS : coagulase negative staphylococcus

Table 2. Efficacy of cefclidin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Total (efficacy rate%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic otitis media (acute exacerbation)	2		2			2/2
Acute sinusitis	1	1				1/1
Chronic sinusitis	1			1		0/1
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	2		2			2/2
Acute tonsillitis	9	5	3	1		8/9
Acute peritonsillitis	1			1		0/1
Epiglottic abscess	1		1			1/1
Acute otofuruncle	1		1			1/1
Total	18	6	9	3	0	15/18 (83.3)

Table 3. Bacteriological effect

Isolate		No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	2	1	1		1/2
	CNS	3	2	1		2/3
	<i>S. pyogenes</i>	1	1			1/1
	<i>S. agalactiae</i>	2	2			2/2
	<i>S. anginosus</i>	3	2	1		2/3
	<i>S. sacchalolyticus</i>	1	1			1/1
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			1/1
sub total		13	10	3	0	10/13 (76.9)
G (-)	<i>B. catarrhalis</i>	2	2			2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
	<i>H. parainfluenzae</i>	1			1	—
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	2			2/2
	<i>Neisseria</i> sp.	1	1			1/1
sub total		7	6	0	1	6/6
Total		20	16	3	1	16/19 (84.2)

CNS : coagulase negative *staphylococcus*

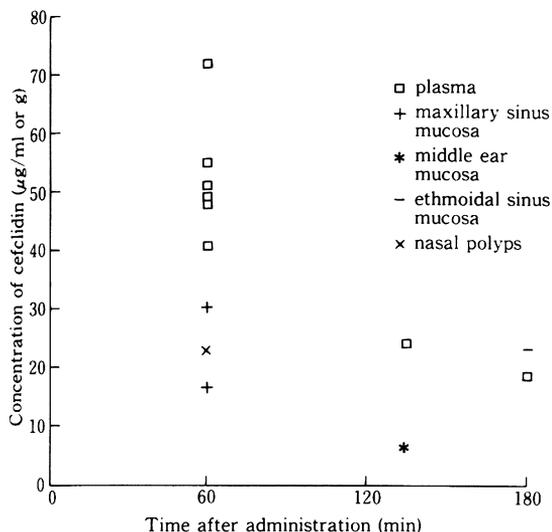


Fig. Plasma and tissue levels of cefclidin

を示したが、慢性副鼻腔炎 1 例ではやや有効であった。急性扁桃炎 9 例では著効 5 例、有効 3 例、やや有効 1 例であった。急性扁桃周囲炎 1 例ではやや有効を示し、喉頭蓋膿瘍 1 例では有効を示した。全体では著効 6 例、有効 9 例、やや有効 3 例であり、83.3%の有効率が得られた。

2) 細菌学的効果

菌が分離同定できた17例の細菌学的効果を Table 3 に示す。グラム陽性菌13株、グラム陰性菌は 7 株が分離され、それぞれ13株中10株、6 株全株（1 株は不明）が除菌された。菌種別では、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* で 2 株中 1 株が消失したが、グラム陰性菌のうち *Branhamella catarrhalis*, *P.aeruginosa*, *A.calcoaceticus* などの従来のセフェム剤では除菌が困難であった菌においては 5 株全株消失するという極めて良好な結果となった。

全体では19株中16株（1 例は不明）が消失し84.2%の除菌率が得られた。

分離菌に対するCFCLのMICは、Table 1に示す。

3) 副作用、臨床検査値異常

自他覚的副作用は発疹が 1 例（症例13, 5.6%）にみられた。

臨床検査値異常としては軽度の肝機能障害が 3 例（症

例10, 11, 14, 16.7%）にみられた。

IV. 考察

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する近年の化学療法の課題として、細菌の薬剤感受性の問題と耐性菌の出現がある。CFCLは新しく開発されたセフェム系抗生物質であり、特徴としてβ-lactamaseに対して安定であり、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を有する抗生剤である。今回我々が検討した18例のうち17例の耳鼻咽喉科領域感染症から、12菌種20株が分離された。特にグラム陰性菌のうち、ブドウ糖非醗酵菌である *P.aeruginosa* および *A.calcoaceticus* もそれぞれ 1 株、2 株分離された。基礎的検討で本剤の各組織への移行は、これらの分離菌のMIC値を投与 2 時間～3 時間後でも十分に上回るデータが得られ、注目すべきことに、従来のセフェム剤では殺菌効果は期待できなかったこれらの菌種に対して、本薬剤の投与により、本剤の体内動態と抗菌力を反映して全例消失した。これらを含めグラム陰性菌では 5 菌種、7 株において不明の 1 株を除き全株消失するという好成績が得られた。一方、*S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* sp. などのグラム陽性菌 7 菌種13株に対しても除菌率76.9%と優れた抗菌作用を示した。

結 語

以上の成績からCFCLは、耳鼻咽喉科領域感染症に対し、有用性の高い薬剤と考えられた。

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* 28 : 144~150, 1989

EVALUATION OF CEFCLIDIN IN TREATMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

Takayuki Shiraishi, Takeshi Kubo, Kentaro Ashida and Toru Matsunaga
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

Minoru Ishida and Naozoh Taya
Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Hideyo Asai, Teruhisa Noiri and Toshiko Kamihata
Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

Yoshikiyo Sakaguchi and Keizoh Morimatsu
Department of Otorhinolaryngology, Sakai Municipal Hospital

Masahiro Morita
Department of Otorhinolaryngology Osaka Sen-inhoken Hospital

Hiroshi Orita
Department of Otorhinolaryngology, Syakaihoken Kinan-sogo Hospital

We evaluated efficacy and safety of cefclidin (CFCL), a new injectable cephalosporin, in the treatment of otorhinolaryngological infections.

CFCL was given to 18 patients at a dose of 1g or 2g b.i.d. for 3~10 days. The infections consisted of chronic otitis media 2 cases, acute otofurucle 1 case, acute sinusitis 1 case, chronic sinusitis 3 cases, acute lacunar tonsillitis 9 cases, peritonsillitis 1 case, and epiglottic abscess 1 case.

Clinical response was excellent in 6, good in 9, and fair in 3 of the 18 patients. The efficacy rate (excellent + good) was 83.3%. Also, the efficacy rate in tonsillitis especially very high, 8/9.

Of the total 20 clinical isolates, 16 strains were eradicated and the eradication rate was 84.2%.

Eruption was recognized in 1 case as an adverse reaction. Abnormal laboratory findings were found in 3 patients.