

Cefluprenam の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

宮本 直哉・馬場 駿吉・鈴木 賢二・山本真一郎
北條 郷明・永田総一郎・田中伊佐武

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横田 明・伊藤 弘美

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小林 武弘

春日井市民病院耳鼻咽喉科

甕 久人・森部 一穂

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

1. 耳鼻咽喉科領域感染症患者に cefluprenam を投与しその基礎的・臨床的有用性を検討した。
2. Cefluprenam 1g 静注後の組織内濃度は、中耳粘膜が 11.6 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜は 22.7 $\mu\text{g/g}$ 、33.3 $\mu\text{g/g}$ 、また口蓋扁桃は 7.60 $\mu\text{g/g}$ から 32.4 $\mu\text{g/g}$ であり、対血清比は平均で 38.2% であった。
3. 臨床効果は検討できた全症例 25 例中、著効は 15 例、有効は 8 例、やや有効は 1 例、無効は 1 例であり有効率は 92.0% であった。また自覚的副作用としては皮疹 1 例、腹痛 1 例が、臨床検査値異常変動としては GPT の上昇がみられた。

Key words: cefluprenam, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織移行

Cefluprenam はエーザイ株式会社で創製された新規な半合成の注射用セファロsporin 剤である。本剤は β -lactamase に安定でかつ結合親和性が小さく、*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的であると言われている¹⁻⁴⁾。また各種病原菌による感染治療実験においても優れた効果が認められている。

前臨床試験および第 1 相臨床試験からヒトでの安全性が確認され、また体内動態の成績から臨床的有用性が期待されたので、今回我々は耳鼻咽喉科領域感染症患者に本剤を投与しその基礎的・臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 組織内移行

名古屋市立大学耳鼻咽喉科および関連施設にて治験参加の同意が得られた患者を対象に cefluprenam の組織への移行性を検討した。本剤 1g を静注し中耳粘膜 (2 例)、上顎洞粘膜 (2 例)、口蓋扁桃 (4 例) および血清内の cefluprenam 濃度を *Escherichia coli* ATCC 27166 $10^5/\text{ml}$ を検定菌とする Agar-well 法にて測定した。なお、検体は摘出後測定まで -20°C 以下で保存した。

2. 臨床成績

名古屋市立大学耳鼻咽喉科および関連施設にて治験参加の同意が得られた耳鼻咽喉科領域感染症患者 28 例に対し本剤 1 回 1g または 2g を 1 日 1 回または 2 回、静注または点滴静注し、臨床効果、細菌学的効果、安全性について検討した。患者の年齢は 20 歳から 75 歳で、投与日数は 2 日から 10 日であった。症例の内訳は急性中耳炎 2 例、慢性中耳炎急性増悪症 5 例、急性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 3 例、慢性副鼻腔炎 1 例、急性

Table 1. Plasma and tissue levels after 1g i. v. of cefluprenam

No.	Sex	Age (y)	B.W. (kg)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)			Tissue/plasma (%)
						middle ear	maxillary sinus	tonsil	
1	M	57	61	60	49.1	11.6			23.6
2	F	38	57	128	25.9	N.D.			
3	F	56	54	60	57.5		22.7		39.5
4	F	50	57	60	39.5		33.3		84.3
5	F	35	64	30	69.5			32.4	46.6
6	F	43	63	60	34.8			8.55	24.6
7	M	43	66	60	46.1			7.6	16.5
8	M	51	72	75	28.4			9.25	32.6

N.D.: not detected

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Table 2. Clinical efficacy of cefluprenam

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Dosage (g×times×days)	Organism (MIC μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
1	61 F	Acute otitis media	1×2×5	<i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>Corynebacterium</i> sp. (12.5)	eradicated	excellent	—
2	46 F	Acute otitis media	1×2×6	<i>Aspergillus</i> sp.	unknown	unevaluable	—
3	49 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×3	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>S. agalactiae</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
4	45 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×4	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
5	49 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×1×2	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)	unknown	unevaluable	—
6	75 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×3	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	eradicated	excellent	—
7	49 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	2×1×10	<i>C. albicans</i>	unknown	unevaluable	—
8	70 M	Acute sinusitis	1×2×10	<i>α-Streptococcus</i> (≤0.025) <i>γ-Streptococcus</i> (0.1) <i>P. intermedia</i> (0.78) <i>P. micros</i> (0.1)	eradicated	good	—
9	54 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×5	<i>P. micros</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
10	60 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×7	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	good	—
11	59 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×7	(—)	unknown	good	—
12	45 F	Chronic sinusitis	1×2×7	<i>S. epidermidis</i> (0.78) <i>P. intermedia</i> (100) <i>P. magnus</i> (3.13)	unknown	poor	Eruption
13	22 M	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>S. agalactiae</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
14	37 F	Acute tonsillitis	2×1×7	<i>E. cloacae</i> (≤0.025) <i>S. pyogenes</i> (≤0.025)	eradicated	excellent	—
15	50 M	Acute tonsillitis	1×2×7	N.F.	unknown	good	—
16	23 M	Acute tonsillitis	1×1×7	<i>S. aureus</i> (0.39)	persisted	good	—
17	25 M	Acute tonsillitis	1×1×4	<i>M. catarrhalis</i> (0.78) <i>P. aeruginosa</i> (0.2) <i>S. aureus</i> (0.39) <i>H. influenzae</i> (≤0.025)	unknown	fair	—
18	34 M	Acute tonsillitis	1×1×3	N.F.	unknown	excellent	GPT ↑ 63→152→38
19	51 F	Acute tonsillitis	1×2×2	<i>Pseudomonas</i> sp. (6.25)	eradicated	excellent	Abdominal pain
20	41 M	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>S. pyogenes</i> (≤0.025)	eradicated	good	—
21	58 M	Acute tonsillitis	1×2×4	<i>K. pneumoniae</i> (≤0.025)	eradicated	excellent	—
22	32 M	Acute tonsillitis	1×2×5	N.F.	unknown	excellent	—
23	26 M	Acute tonsillitis	2×1×5	<i>E. cloacae</i> (0.05) <i>K. oxytoca</i> (≤0.025)	eradicated	excellent	—
24	20 F	Acute peritonsillitis	1×2×6	N.F.	unknown	excellent	—
25	55 F	Acute laryngitis	1×2×8	(—)	unknown	good	—
26	49 F	Acute parotiditis	1×2×3	N.F.	unknown	excellent	—
27	69 F	Acute parotiditis	1×1×4	N.F.	unknown	excellent	—
28	64 M	Acute parotiditis	1×2×5	<i>S. epidermidis</i> (0.78) <i>P. micros</i> (0.05)	eradicated	good	—

N.F.: normal flora

扁桃炎 11 例, 扁桃周囲炎 1 例, 急性喉頭炎 1 例, 化膿性耳下腺炎 3 例であった。

II. 結 果

1. 組織内移行

Cefluprenam 1 g 静注後の各組織および血清中の濃度を Table 1 に示す。中耳粘膜への検討は 2 例について行われた。1 例目は本剤投与 60 分後で、組織内濃度は 11.6 $\mu\text{g/g}$, 対血清比は 23.6% であった。2 例目は検体量不足のため測定限界以下であった。上顎洞粘膜への検討は 2 例について行われた。本剤投与 60 分後の組織内濃度はそれぞれ 22.7 $\mu\text{g/g}$, 33.3 $\mu\text{g/g}$ であり対血清比は 39.5%, 84.3% であった。また口蓋扁桃への検討は 4 例について行われ、組織内濃度は本剤投与 30 分後が 32.4 $\mu\text{g/g}$, 60 分後が 8.55 $\mu\text{g/g}$, 7.60 $\mu\text{g/g}$, 75 分後が 9.25 $\mu\text{g/g}$ であり、対血清比は 16.5~46.6% であった。

2. 臨床成績

Cefluprenam を投与した患者の症例一覧表を Table 2 に示す。また、除外脱落例 3 例を除いた疾患別臨床効果を Table 3 に示す。有効以上の臨床効果は、中耳炎は急性が 1/1, 慢性の急性増悪が 3/3 であり中耳炎全体で 4/4, 副鼻腔炎は急性が 1/1, 慢性の急性増悪が 3/3, 慢性が 0/1 であり副鼻腔炎全体で 4/5, 急性扁桃炎は 10/11 (90.9%), 扁桃周囲炎は 1/1 であり扁桃炎全体で 11/12 (91.7%), 急性喉頭炎は 1/1, 化膿性耳下腺炎は 3/3 であった。検討できた全症例 25 例中、著効は 15 例, 有効は 8 例, やや有効は 1 例, 無効は 1 例であり有効率は 92.0% であった。

また、副鼻腔炎症例 5 例のうち本剤投与前後にレントゲン撮影が行われた症例は 4 例であり、その改善度は著明改善 1 例, 改善 1 例, やや改善 1 例, 不変 1 例であっ

た。改善率は改善以上で 1/2, やや改善以上では 3/4 であった。

細菌学的効果を Table 4 に示す。まずグラム陽性菌では主なものとして *S. aureus* が 5 例より, *Staphylococcus epidermidis* が 2 例より, *Streptococcus pyogenes* が 2 例より検出されたが存続した *S. aureus* 1 株, 不明 2 株を除き他は全て除菌された。12/13 (92.3%) の除菌率であった。またグラム陰性菌では主なものとして *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* がそれぞれ 1 例ずつより, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 2 例ずつより検出されたが、本剤投与により不明 3 株を除き全株とも除菌された。そして、嫌気性菌は主として *Peptostreptococcus* spp. が 4 例より検出されたが、これらもすべて除菌された。グラム陽性菌・陰性菌を合わせた全体の除菌率は 22/23 (95.7%) であった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主要な起炎菌の MIC₉₀ は *S. aureus* (MSSA) が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CNS が 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* が 0.20 $\mu\text{g/ml}$, *S. pyogenes* が 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* が 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* が 0.20 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* が 25 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている⁴⁾。Cefluprenam の各組織への移行性は前述のごとくであり、これらの値は *P. aeruginosa* を除けば MIC₉₀ を十分上回るものであった。また対血清比は平均で 38.2% であり、この値は従来の β -lactam 剤⁵⁾ と比較すると同等またはそれ以上であった。*P. aeruginosa* に対しても実際の臨床においては局所に炎症があるためのさらに高い移行量により十分除菌できるものと想像され

Table 3. Efficacy of cefluprenam classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	1	1				1/1
Chronic otitis media (acute exacerbation)	3	3				3/3
sub total	4	4	0	0	0	4/4
Acute sinusitis	1		1			1/1
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	3	1	2			3/3
Chronic sinusitis	1				1	0/1
sub total	5	1	3	0	1	4/5
Acute tonsillitis	11	7	3	1		10/11 (90.9)
Acute peritonsillitis	1	1				1/1
sub total	12	8	3	1	0	11/12 (91.7)
Acute laryngitis	1	0	1	0	0	1/1
Acute parotiditis	3	2	1	0	0	3/3
Total	25	15	8	1	1	23/25 (92.0)

Table 4. Bacteriological response of cefluprenam

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	
G(+)	<i>S. aureus</i>	5	3	1	1	3/4
	<i>S. epidermidis</i>	2	1		1	1/1
	<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2
	<i>Streptococcus</i> spp.	4	4			4/4
	the others	2	2			2/2
	sub total	15	12	1	2	12/13 (92.3)
G(-)	<i>H. influenzae</i>	1			1	
	<i>M. catarrhalis</i>	1			1	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1
	<i>E. cloacae</i>	2	2			2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1	1/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1			1/1
	the others	1	1			1/1
sub total	9	6	0	3	6/6	
An-aerobes	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	3		1	3/3
	the others	2	1		1	1/1
	sub total	6	4	0	2	4/4
Total	30	22	1	7	22/23 (95.7)	

る。これらのことが本剤の優れた臨床効果につながるものと考えられた。

臨床効果は全体で92.0%の有効率であり、注射用セフェムとしても優れたものであった。他の注射用セフェム系抗生物質の当教室でのデータと比較すると、cefepimeが82.9%⁶⁾、ceftazidimeが83.9%⁷⁻⁹⁾、cefmenoximeが91.0%、cefclidinが86.0%¹⁰⁾で本剤はこれらを凌ぐものであった。

細菌学的効果は全体で95.7%の除菌率であり、非常に優れたものであった。除菌されなかった起炎菌は *S. aureus* 1株であり、この症例は急性扁桃炎であった。しかし臨床効果としては有効であった症例である。また本剤の特徴である *P. aeruginosa* 感染症に対する有効性が本治験でも確認できた。本治験では *P. aeruginosa* を含む *Pseudomonas* 属が4例から検出されたが検討された2例においては、2例とも除菌された。以上より本剤は臨床的にもグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範なスペクトルを有する薬剤であることが示唆された。

自覚的副作用としては皮疹1例、腹痛1例が、臨床検査値異常変動としてはGPTの上昇がみられた。しかしこれらはいずれも軽度であり特に臨床上問題となるものではなかった。

以上 cefluprenam の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討を行った。本剤は広い抗菌スペクトルをもち、特に緑膿菌に対し強い抗菌力を有するため当

領域感染症に対し高い有効性と安全性を持つ有用性の高い注射用セファロsporin剤であるといえる。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E1077, a new cephalosporin with broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 589~597, 1992
- 2) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* 37: 60~66, 1993
- 3) Hata K, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E1077, a novel parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 1894~1901, 1992
- 4) 熊澤浄一, 島田 馨: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, cefluprenam(E1077), 福岡, 1994
- 5) 宮本直哉, 他: 耳鼻咽喉科領域における Cefepime (BMY-28142)の基礎的および臨床的検討。耳鼻と臨床 37: 649~665, 1991
- 6) 宮本直哉, 他: 耳鼻咽喉科における Cefepime の臨床的検討。Chemotherapy 39(S-2): 523~527, 1991
- 7) 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: 1520~1534, 1988
- 8) 馬場駿吉, 他: 副鼻腔炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35: 580~596, 1989
- 9) 馬場駿吉, 他: 化膿性中耳炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35: 563~579, 1989
- 10) 宮本直哉, 他: Cefclidin の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-4): 641~647, 1992

Pharmacokinetic and clinical studies of cefluprenam
on otorhinolaryngological infection

Naoya Miyamoto, Shunkichi Baba, Kenji Suzuki, Shinichiro Yamamoto,
Satoaki Hojo, Soichiro Nagata, Isamu Tanaka

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University
1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota, Hiromi Ito

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya Higashi Citizen's Hospital

Takehiro Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Kasugai Citizen's Hospital

Hisato Motai, Kazuho Moribe

Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi Citizen's Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies were carried out with cefluprenam in otorhinolaryngological infection. The results were as follows. The concentration of cefluprenam to the mucousmembrane of middle ear was $11.6\mu\text{g/g}$, to the mucousmembrane of maxillary sinus $22.7\text{--}33.3\mu\text{g/g}$, to the tonsil $7.6\text{--}32.4\mu\text{g/g}$. The drug was administered to 28 patients. Overall clinical efficacy was very high, 95.7%. There were two patients who had moderate side effect, one was eruption, and the other was abdominal pain. And there was one patient with transient elevation in GPT.