

耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefluprenam の使用経験

原田 康夫・田頭 宣治・鈴木 衛・平川 勝洋・森 直樹

広島大学医学部耳鼻咽喉科*

野田 益弘

広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科

夜陣 紘治

広島総合病院耳鼻咽喉科

柿 音高

吉田総合病院耳鼻咽喉科

小林 優子

広島三菱病院耳鼻咽喉科

山下 隆司

尾道総合病院耳鼻咽喉科

新たに開発された半合成の注射用セファロスポリン系抗生物質 cefluprenam (CFLP) の基礎的、臨床的検討を行い以下の成績が得られた。

1. 基礎的検討

中耳粘膜、上顎洞粘膜、口蓋扁桃および鼻茸への CFLP 1g 投与後の組織移行について検討した。投与後 20 分から 180 分までの移行濃度は、各々 10.9 $\mu\text{g/g}$, 2.2~33.8 $\mu\text{g/g}$, 1.0~17.7 $\mu\text{g/g}$ および 13.9~20.4 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域感染症 29 例に本剤を投与し各疾患における臨床効果、分離菌別の細菌学的効果ならびに安全性について検討した。全体の有効率 96.2%, 菌消失率 95.2% の成績が得られ、副作用は発疹・嘔気 が 1 例みられたが、臨床検査値の変動は、認められなかった。

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

Cefluprenam (CFLP) は新たに開発された半合成の注射用セファロスポリン系抗生剤で、*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌ならびに *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ルを有している。また各種 β -lactamase に対し安定しており、本酵素産生株にも抗菌作用を示す¹⁻⁴⁾。

今回我々は、耳鼻咽喉科領域の感染症に対し本剤を投与し、各疾患における臨床効果、分離菌別の細菌学的効果および本剤の安全性について検討した。

1. 対象と方法

1. 基礎的検討

手術を要した慢性中耳炎 2 例、慢性副鼻腔炎 8 例、慢性扁桃炎 14 例の計 24 例 (25 検体) を対象とした。手術

前に CFLP 1g を静注し、投与後 20 分から 180 分に摘出した中耳粘膜 2 検体、上顎洞粘膜 7 検体、口蓋扁桃 14 検体および鼻茸 2 検体中の本剤の濃度とその際に肘静脈より採血した血清中の濃度を測定検討した (Table 1)。

2. 臨床的検討

対象疾患は急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎の急性増悪 5 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 3 例、急性扁桃炎 8 例、扁桃周囲炎 5 例、扁桃周囲膿瘍、急性咽頭炎、鼻前庭膿瘍 各々 1 例の計 29 例であった。

対象症例は 16 歳から 77 歳までの男性 12 例、女性 17 例であった。投与量および投与方法は、1 回 1g 1 日 2 回 (6 例のみ 1 日 1 回) 静脈内点滴投与であり、投与期間は 2~14 日間 (平均 5.3 日) で、総投与量は 3~28 g (平

均9.2g)であった (Table 2)。

臨床効果については臨床症状、検査所見の推移などを総合的に勘案して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。

安全性については副作用、臨床検査値の異常変動の有無について本剤との因果関係を検討した。

Ⅱ. 成 績

1. 薬剤の組織移行に関する成績

中耳粘膜、上顎洞粘膜、口蓋扁桃、鼻茸ならびに血清中のCFLP濃度の測定結果はTable 1, Fig. 1に示す通りである。

組織移行に関しては、24例 (25検体) について測定検

Table 1. Plasma and tissue levels after 1 g 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	nasal polyps	
1	M	24	92	30	43.1	10.9				25.3
2	M	52	60	60	34.7	impossible				
3	M	49	62	30			2.2			41.2
4	M	19	57	35	52.0		21.4			
5	M	15	60	60	29.8		14.0			47.0
6	M	25	77	120	29.3		15.4			52.6
7	M	25	77	120	36.1		33.8			93.6
8	M	35	56	120	25.1		5.5			21.9
9	F	43	60	120			18.1			
10	F	17	58	20	62.9			15.8		25.1
11	F	18	49	27	85.9			17.7		20.6
12	M	34	70	60	38.3			8.35		21.8
13	M	23	55	60	33.1			7.1		21.5
14	F	49	53	60	72.0			16.0		22.2
15	F	23	49	60	40.6			11.9		29.3
16	F	25	57	60	67.4			12.7		18.8
17	M	18	55	60	18.1			8.25		45.6
18	M	27	53	60	29.8			10.7		35.9
19	M	42	56	80	20.0			9.45		47.3
20	F	49	58	80	11.9			5.7		47.9
21	M	30	80	180	11.1			2.3		20.7
22	F	43	61	180	6.7			1.0		14.9
23	F	22	48	180	11.1			3.9		35.1
24	M	60	63	60	29.1				13.9	47.8
25	F	54	48	60	67.7				20.4	30.1

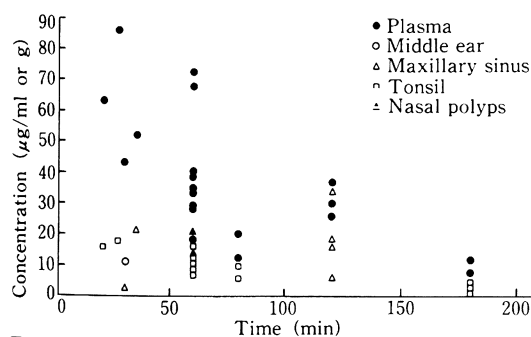


Fig. 1. Tissue concentration after 1 g i.v. of cefluprenam.

討した。血清中濃度はCFLP 1g 静注後30分までで64.0 $\mu\text{g/ml}$, 30~60分で42.7 $\mu\text{g/ml}$, 60~120分で24.5 $\mu\text{g/ml}$, 120~180分で9.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。各組織内の濃度は中耳粘膜では静注後30分で10.9 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜では静注後60分で17.7 $\mu\text{g/g}$, 120分で18.2 $\mu\text{g/g}$, 口蓋扁桃では静注後30分で16.8 $\mu\text{g/g}$, 60分で10.7 $\mu\text{g/g}$, 120分で7.6 $\mu\text{g/g}$, 180分で2.4 $\mu\text{g/g}$, 鼻茸では静注後60分で17.2 $\mu\text{g/g}$ であった。組織移行率 (組織内濃度/血清中濃度) は、中耳粘膜は30分後で25.3%, 上顎洞粘膜では60分後43.3%, 120分後60.3%, 口蓋扁桃では30分後22.6%, 60分後25.0%, 120分後47.5%, 180分後25.0%, 鼻茸では60分後35.5%であった。

2. 臨床的、細菌学的効果に関する成績

全症例の臨床成績の一覧をTable 2に示す。臨床効果は脱落例3例を除いた26例で検討した。

急性中耳炎では5例全例著効、慢性中耳炎急性増悪では5例中著効3例、有効1例、無効1例、慢性副鼻腔炎急性増悪では2例中著効1例、有効1例、急性扁桃炎では6例中著効5例、有効1例、扁桃周囲炎では5例中著効1例、有効4例、扁桃周囲膿瘍、急性咽頭炎、鼻前庭膿瘍では各1例全例著効であった。有効率は96.2% (うち著効は18例/26例, 69.2%) であった (Table 3)。

細菌学的効果は検査し得た20例においてグラム陽性菌8株、グラム陰性菌12株、嫌気性菌1株が分離された。慢性中耳炎急性増悪症例で存続した *Staphylococcus aureus* 1株を除きすべて除菌され菌消失率は95.2%であった (Table 4)。

3. 副作用、臨床検査値異常

全症例29例中の1例に発疹および嘔気が認められたが、投与中止により消失した。他には副作用は認められなかった。また、臨床検査値の変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 按

CFLPは半合成の注射用セファロsporin系抗生剤でブドウ球菌、*E. faecalis*を含むグラム陽性菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、さらに嫌気性菌まで極めて幅広い、バランスのとれた抗菌スペクトラムを有する薬剤である。これまで各科領域において種々の基礎的、臨床的検討が行なわれ、その有用性が報告されている⁴⁾。

今回、我々は本剤の耳鼻咽喉科領域における感染症に対して、基礎的、臨床的検討を行なった。

基礎的検討ではCFLPの中耳粘膜、上顎洞粘膜、口蓋扁桃、鼻茸への移行性と血清中濃度を測定した。血清中濃度は時間軸を考慮しなければ平均37.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、各組織内の平均濃度は中耳粘膜10.9 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜15.8 $\mu\text{g/g}$, 口蓋扁桃9.3 $\mu\text{g/g}$, 鼻茸17.2 $\mu\text{g/g}$ であった。組織移行率 (平均組織内濃度/平均血清中濃度) は、中耳粘膜29.3%, 上顎洞粘膜42.5%, 口蓋扁桃25.0%, 鼻茸46.2%であった。

これら各組織内濃度は臨床分離株のMICを十分に上

Table 2. Clinical efficacy of cefluprenam

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Dosage (g×times×days)	Organism (MIC μ g/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
1	60 M	Acute otitis media	1×1×7	<i>P. mirabilis</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
2	74 M	Acute otitis media	1×2×14	<i>S. pneumoniae</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
3	56 F	Acute otitis media	1×1×7	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	excellent	—
4	55 F	Acute otitis media	1×2×7	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
5	53 F	Acute otitis media	1×2×5	(—)	unknown	excellent	—
6	75 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×1×6	<i>P. mirabilis</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
7	61 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×1×7	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
8	21 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×5	<i>S. aureus</i> (0.78)	persisted	poor	—
9	48 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×5	(—)	unknown	good	—
10	53 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1×2×6	(—)	unknown	excellent	—
11	54 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×3	N.F.	unknown	unevaluable	—
12	77 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×6	<i>M. catarrhalis</i>	eradicated	good	—
13	33 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×3	CNS (1.56)	eradicated	excellent	—
14	16 F	Acute tonsillitis	1×2×6	CNS (0.2)	eradicated	excellent	—
15	30 F	Acute tonsillitis	1×2×5	N.F.	unknown	excellent	—
16	26 F	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>E. aerogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
17	38 F	Acute tonsillitis	1×2×2	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) <i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. aerogenes</i> (≤ 0.025)	unknown	unevaluable	—
18	18 F	Acute tonsillitis	1×1×3	<i>C. freundii</i> (≤ 0.025) <i>S. constellatus</i> (0.39)	unknown	unevaluable	Rash Nausea
19	41 M	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	good	—
20	56 F	Acute tonsillitis	1×2×4	N.F.	unknown	excellent	—
21	58 F	Acute tonsillitis	1×1×5	<i>S. agalactiae</i> (0.1)	eradicated	excellent	—
22	19 F	Acute peritonsillitis	1×2×7	<i>E. corrodens</i> (0.1)	eradicated	good	—
23	20 M	Acute peritonsillitis	1×2×4	<i>S. marcescens</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
24	41 M	Acute peritonsillitis	1×2×3	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
25	38 F	Acute peritonsillitis	1×2×3	N.F.	unknown	excellent	—
26	26 M	Acute peritonsillitis	1×2×4	<i>H. influenzae</i> (0.05)	eradicated	good	—
27	44 M	Acute peritonsillar abscess	1×2×8	<i>E. cloacae</i> (≤ 0.025) <i>A. calcoaceticus</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
28	68 M	Acute pharyngitis	1×2×5	<i>X. maltophilia</i> (100)	eradicated	excellent	—
29	55 F	Acute nasal vestibule abscess	1×2 1×1 ×4	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	eradicated	excellent	—

N.F.: normal flora

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3. Efficacy of cefluprenam classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	5	5				5/5
Chronic otitis media (acute exacerbation)	5	3	1		1	4/5
sub total	10	8	1	0	1	9/10 (90.0)
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	2	1	1	0	0	2/2
Acute tonsillitis	6	5	1			6/6
Acute peritonsillitis	5	1	4			5/5
Acute peritonsillar abscess	1	1				1/1
sub total	12	7	5	0	0	12/12 (100)
Acute pharyngitis	1	1				1/1
Acute nasal vestibule abscess	1	1				1/1
Total	26	18	7	0	1	25/26 (96.2)

回っており、良好な組織内濃度が得られた。特に、上顎洞、鼻茸でその傾向が強かった。これは臨床における CFLP の中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎に対する有効性を基礎的に裏付けるものと考えられる。

次に臨床的検討においては、急性中耳炎では 5 例全例著効、急性扁桃炎では 6 例中 5 例で著効であり、また扁桃周囲炎、慢性副鼻腔炎急性増悪ではこれらに比べやや劣るものの全例有効以上であった。慢性中耳炎急性増悪では 1 例が無効であった以外はいずれも有効以上だった。本剤の有効率は 96.2%、うち著効は 18 例 69.2% であり高い臨床効果が期待できると思われる。

細菌学的効果では、慢性中耳炎急性増悪症例で持続した *S. aureus* 1 株を除きすべて除菌され、菌消失率は 95.2% であった。*P. aeruginosa* 2 株も全株除菌されており、本剤の同菌に対する強い抗菌力が示された。

分離された菌の MIC は *Xanthomonas* 1 株を除き 0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の血清中濃度は 6.7~85.9 $\mu\text{g/ml}$ 、組織中濃度は 2.2~33.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC を十分に上回っていた。このように、本剤の MIC および体内動態を反映した高い細菌学的効果が認められた。

安全性については、全症例 29 例中の 1 例に発疹および嘔気が認められたが、投与中止により消失した。他には

Table 4. Bacteriological response of cefluprenam

	Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
G(+)	<i>S. aureus</i>	2	1	1		1/2
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
	CNS	2	2			2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1			1/1
	sub total	8	7	1		7/8
G(-)	<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/1
	<i>S. marcescens</i>	1	1			1/1
	<i>P. mirabilis</i>	2	2			2/2
	<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1
	<i>H. influenzae</i>	2	2			2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	2			2/2
	<i>X. maltophilia</i>	1	1			1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			1/1
	sub total	12	12			12/12 (100)
An-aerobes	<i>E. corrodens</i>	1	1			1/1
Total		21	20	1		20/21 (95.2)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

副作用は認められなかった。また、臨床検査値の変動は認められなかった。本剤は他のセファロsporin 系抗生剤同様に安全な薬剤と考えられる。

以上の成績により、CFLP は耳鼻咽喉科領域の感染症において高い臨床効果が期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a 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 E 1077, 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 E 1077, 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 (E 1077), 福岡, 1994

A clinical evaluation of cefluprenam in the otorhinolaryngological field

Yasuo Harada, Nobuharu Tagashira, Mamoru Suzuki, Katsuhiro Hirakawa and Naoki Mori

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima-si, Hiroshima 734, Japan

Masuhiko Noda

Department of Otorhinolaryngology,
Hiroshima Red Cross and Atomic Bomb Survivor Hospital

Kouji Yajin

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Ototaka Kaki

Department of Otorhinolaryngology, Yoshida General Hospital

Yuko Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Mitsubishi Hospital

Takashi Yamashita

Department of Otorhinolaryngology, Onomichi General Hospital

The effectiveness and safety of the new cephem antibiotic, cefluprenam (CFLP), for infections in the otorhinolaryngological field were evaluated. CFLP was administered to 29 patients at a dose of 1g once or twice a day by intravenous drip infusion. Clinical efficacy rate was 96.2% and as for bacteriological efficacy, the eradication rate was 95.2% in 20 cases. As for adverse drug reactions, rash and nausea were elicited in 1 case. No abnormal laboratory finding was observed in all cases. These results indicate that CFLP is promising for the treatment of infections in the otorhinolaryngological field.