

耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefluprenam の基礎的・臨床的検討

大山 勝・古田 茂・原口 兼明・上野 員義

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科*

矢野 博美

済生会川内病院耳鼻咽喉科

西園 浩文

鹿児島生協病院耳鼻咽喉科

廣田 常治

県立鹿屋病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する 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. 組織移行に関する検討

口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 顎下腺, 耳下腺への CFLP 1 g 静注後 25~138 分の組織移行について検討した。口蓋扁桃への移行率(組織・血清比)は平均 25.7% (n=18), 上顎洞粘膜では平均 36.8% (n=3), 顎下腺では平均 52.0% (n=6), 耳下腺では平均 36.2% (n=3) であった。

2. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域感染症 19 例について CFLP を 1 回 1 g 1 日 2 回, 静注または点滴静注し, 臨床効果, 細菌学的効果ならびに安全性について検討した。臨床効果は, 脱落 2 例を除いた 17 例中著効 11 例, 有効 5 例, やや有効 1 例で 94.1% の有効率であった。細菌学的効果は 11 例より分離された 20 株(グラム陽性菌 6 株, グラム陰性菌 14 株)について検討され, 不明 5 株を除き全株が除菌され, 100% の消失率であった。臨床検査値異常として GOT・GPT 各値の上昇が 1 例にみられたが, 副作用は皆無であった。

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

Cefluprenam (CFLP) 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。本剤はセファロsporin 骨格の 3 位および 7 位側鎖にそれぞれ N-ethyl-N-methyl glycinamide 基および 5-amino-1,2,4-thiadiazolyl fluoromethoxyimino 基を配した化学構造を有している。

そして, 各種細菌産生の β -lactamase に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ことが知られている。特にグラム陽性菌で *Staphylococcus aureus* に対して優れた抗菌力を示す一方, 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* や第三世代セフェム系抗生剤に高度耐性を示す *Enterobacter* および *Citrobacter* に対し, 強い抗菌力を有している。加えて, 本剤は血清蛋白結合率がきわめて低く, 優れた生体内活性を示すこ

とが明らかとなっている¹⁻⁴⁾。今回, 我々は耳鼻咽喉科領域感染症における CFLP の基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 組織移行に関する検討

平成 4 年 9 月より平成 5 年 1 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施行した慢性扁桃炎 9 症例, 慢性副鼻腔炎 3 症例, 顎下腺炎 4 症例, 顎下腺腫瘍 2 症例, 耳下腺腫瘍 2 症例, 計 20 症例を対象とした。術前に CFLP 1 g を静注し投与後 25 分~138 分に摘除した扁桃 18 検体, 上顎洞粘膜 3 検体, 顎下腺 6 検体, 耳下腺 3 検体中における本剤濃度ならびに検体採取時に肘静脈より採血した血清中の本剤濃度をそれぞれ測定した。薬剤濃度の測定は三菱油化ビーシーエルに検体を送付し, *Escherichia coli* ATCC 27166 10^5 /ml を検定菌とする Agar-well 法にて測定した。各組織の測定は 1/15 M リ

ン酸緩衝液 (pH 6.0) にて適宜希釈し, ポリトロンホメゲナイザーにてホメゲナイズし, 12,000 rpm 5分4℃遠心分離の後, その上清を用いた。

2. 臨床的検討

平成4年7月より平成4年12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扁桃炎7例, 扁桃周囲炎1例, 扁桃周囲膿瘍4例, 急性副鼻腔炎2例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪1例, 急性喉頭蓋炎3例, 急性外耳炎1例の計19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11例, 女性8例で18~62歳(平均38.6歳)であった。投与量, 投与方法は1回1gを1日2回, 2~9日間静注(20ml生理食塩水, 3~5分)または, 点滴静注(100ml生理食塩水30~40分)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, 治療前後の分離菌の消長を検討した。細菌学的検査は, 各施設で実施するとともに三菱油化ビーシーエルにおいても施行された。

II. 成績

1. 組織移行に関する成績

口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, および顎下腺, 耳下腺などの唾液腺組織ならびに血清中のCFLP濃度の測定結果はTable 1, Fig. 1に示す通りである。口蓋扁桃への移行に関しては18検体について検討した。投与30~138分後の血清中濃度19.8~70.9 $\mu\text{g/ml}$ に対し組織中濃度は5.15~19.2 $\mu\text{g/g}$ であり, その移行率(組織/血清)は15.7~40.7%, 平均25.7%であった。上顎洞粘膜への移行は3検体について検討した。投与25~100分後の血清中濃度28.6~78.2 $\mu\text{g/ml}$ に対し組織中濃度は6.15~19.5 $\mu\text{g/g}$ であり, その移行率は20.4~68.2%, 平均36.8%であった。

顎下腺への移行は6検体について検討した。投与55~120分後の血清中濃度26.6~53.8 $\mu\text{g/ml}$ に対し組織中濃度は12.6~28.4 $\mu\text{g/g}$ であり, その移行率は29.1~79.3%, 平均52.0%であった。

耳下腺への移行は3検体について検討した。投与40~95分後の血清中濃度27.8~57.8 $\mu\text{g/ml}$ に対し組織中濃度は9.95~20.2 $\mu\text{g/g}$ であり, その移行率は34.9~37.9%, 平均36.2%であった。

これらの組織内濃度はいずれの組織においても今回我々の検討した臨床分離株のMIC値を十分に上回る優れた移行濃度であった。

2. 臨床成績

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. 7およびNo. 10の症例については, 投与開始1日目もしくは2日目以降降患者が来院せず, やむを得ず投与中止した症例である。疾患別内訳はTable 3に示す通りである。扁桃炎群では10例中著効7例, 有効3例, 副鼻腔炎群3例中著

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 ($\mu\text{g/ml}$ or g)				Tissue/plasma (%)
						maxillary sinus	tonsil	submandibular gland	parotid gland	
1	F	67	73	25	78.2	17.1				21.9
2	M	43	74	70	30.1	6.15				20.4
3	M	29	51	100	28.6	19.5				68.2
4	M	44	73	30	68.6		18.4			26.8
5	M	31	66	30	48.3		10.5			21.7
6	M	44	73	42	56.7		8.9			15.7
7	M	31	66	45	70.9		19.2			27.1
8	M	45	69	55	56.0		12.3			22.0
9	M	59	66	60	45.4		18.0			39.6
10	M	45	69	65	48.2		10.5			21.8
11	M	59	66	75	52.5		12.8			24.4
12	M	54	82	80	40.1		9.05			22.6
13	F	45	60	90	37.8		15.4			40.7
14	M	54	82	95	45.4		9.75			21.5
15	F	45	60	105	40.4		14.3			35.4
16	F	22	50	115	19.8		5.2			26.3
17	F	54	53	115	34.0		5.85			17.2
18	M	35	76	125	23.4		5.15			22.0
19	F	22	50	125	22.9		6.1			26.6
20	M	35	76	130	28.6		6.95			24.3
21	F	54	53	138	23.7		6.2			26.2
22	M	56	75	55	47.4			28.4		59.9
23	M	65	50	60	53.8			26.7		49.6
24	F	42	58	60	40.5			23.6		58.3
25	M	62	66	60	44.3			12.9		29.1
26	M	48	78	86	26.6			21.1		79.3
27	M	56	63	120	35.3			12.6		35.7
28	M	51	67	40	47.7				18.1	37.9
29	F	50	53	90	57.8				20.2	34.9
30	M	35	76	95	27.8				9.95	35.8

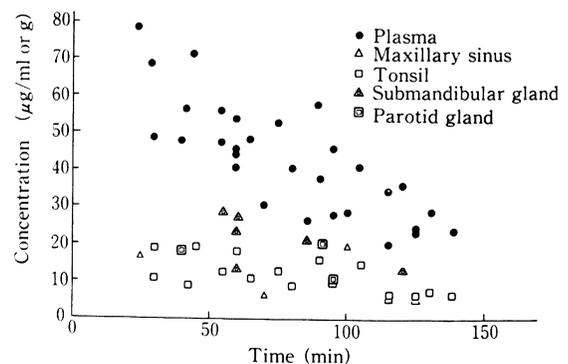


Fig. 1. Tissue concentration after 1 g i. v. of cefluprenam.

効2例, 有効1例, 急性喉頭蓋炎3例中著効1例, 有効1例, やや有効1例であり, 急性外耳炎の著効1例を加えた17例では著効11例, 有効5例, やや有効1例で94.1%の有効率であった。

細菌学的効果はTable 4に示す通りである。11例より分離された20株(グラム陽性菌6株, グラム陰性菌14株)について不明の5株を除き検討した。グラム陽性菌,

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	33 M	Acute sinusitis	1×2×6	<i>Micrococcus</i> sp. (0.78)	eradicated	excellent	—
2	35 M	Acute sinusitis	1×2×4	(—)	unknown	excellent	—
3	31 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1×2×5	<i>X. maltophilia</i> (>100) <i>H. influenzae</i> (≤0.025)	unknown	good	—
4	27 M	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>C. freundii</i> (≤0.025) <i>K. oxyloca</i> (≤0.025)	unknown	good	—
5	41 F	Acute tonsillitis	1×2×4	<i>S. pyogenes</i> (≤0.025) <i>S. aureus</i> (25) NF-GNR (6.25) <i>F. meningosepticum</i> (6.25)	eradicated	excellent	—
6	18 F	Acute tonsillitis	1×2×8	N.F.	unknown	excellent	—
7	62 M	Acute tonsillitis	1×2×2	<i>H. influenzae</i> (≤0.025) <i>K. oxyloca</i> (≤0.025)	unknown	unevaluable	—
8	28 F	Acute tonsillitis	1×2×5	<i>C. diversus</i> (0.1) <i>A. lwoffii</i> (3.13) <i>K. pneumoniae</i> ssp. <i>pneumoniae</i> (≤0.025)	eradicated	excellent	—
9	33 F	Acute tonsillitis	1×2×3	<i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>S. pyogenes</i> (≤0.025)	eradicated	excellent	—
10	35 M	Acute tonsillitis	1×2×3	<i>A. lwoffii</i> (0.78)	unknown	unevaluable	—
11	21 F	Acute peritonsillitis	1×2×4	<i>A. calcoaceticus</i> (1.56)	eradicated	good	—
12	61 M	Acute peritonsillar abscess	1×2×7	N.F.	unknown	good	GOT 18→55→22 GPT 21→144→37
13	32 M	Acute peritonsillar abscess	1×2×7	N.F.	unknown	excellent	—
14	49 M	Acute peritonsillar abscess	1×2×8	N.F.	unknown	excellent	—
15	41 M	Acute peritonsillar abscess	1×2×9	<i>P. putida</i> (0.78) <i>Pseudomonas</i> sp. (0.2)	eradicated	excellent	—
16	54 M	Acute epiglottitis	1×2×7	<i>A. calcoaceticus</i> (0.78)	eradicated	good	—
17	39 F	Acute epiglottitis	1×2×6	<i>S. pneumoniae</i> (0.2)	unknown	fair	—
18	53 M	Acute epiglottitis	1×2×6	N.F.	unknown	excellent	—
19	41 F	Acute otitis externa	1×2×6	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	excellent	—

N.F.: normal flora

NF-GNR: glucose non-fermentation gram negative rods

Table 3. Efficacy of cefluprenam classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute sinusitis	2	2				2/2
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1		1			1/1
subtotal	3	2	1	0	0	3/3
Acute tonsillitis	5	4	1			5/5
Acute peritonsillitis	1		1			1/1
Acute peritonsillar abscess	4	3	1			4/4
subtotal	10	7	3	0	0	10/10 (100)
Acute epiglottitis	3	1	1	1		2/3
Acute otitis externa	1	1				1/1
Total	17	11	5	1	0	16/17 (94.1)

Table 4. Bacteriological response of cefluprenam

Organism		No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
G(+)	<i>S. aureus</i>	2	2			2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	1			1	
	<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1			1/1
	subtotal	6	5	0	1	5/5
G(-)	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1			1	
	<i>C. freundii</i>	1			1	
	<i>C. diversus</i>	1	1			1/1
	<i>H. influenzae</i>	1			1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
	<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2			2/2
	<i>X. maltophilia</i>	1			1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	2			2/2
	<i>A. lwoffii</i>	1	1			1/1
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1			1/1
	NF-GNR	1	1			1/1
subtotal	14	10	0	4	10/10 (100)	
Total	20	15	0	5	15/15 (100)	

NF-GNR: glucose non-fermentation gram negative rods

グラム陰性菌ともに全株が除菌され、100%の消失率であった。

臨床検査値異常として GOT・GPT の上昇が 1 例に認められたが、副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

感染症に対する化学療法にとって、大切なことは、優れた抗菌力があり、良好な組織移行と体内動態をしめし、かつ副作用がない上に生体の防御機能を抑制しない抗菌剤を選択することである。とくに、耳鼻咽喉科領域のように、外界と絶えず交通している管腔臓器で、しかも大部分が骨粘膜炎 mucoperiost に覆われた骨髄の感染病変では、なおさら重要である。したがって、感染初期に適切な抗菌療法と抗炎症療法を行うことで、感染症の遷延化、難治化を防止することが要求される。

CFLP は、各種細菌産生の β -lactamase に安定でありグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する新しいセファロsporin 剤である。なかでも、慢性化膿性中耳炎や副鼻腔炎の起炎菌として注目されている *P. aeruginosa* や *S. aureus* に対して、従来の第三世代セフェム剤にない優れた抗菌作用をしめすことが知られている。加えて、本剤は血清蛋白結合率が極めて低く、組織移行が良好で、そのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄されるなどして、優れた生体内効果が期待できるものである。聴覚や嗅覚と密接に関与する器官の感染症の治療にとって、本剤は恰好の抗菌剤といえる。今回の本剤による耳鼻咽喉科領域感染症の基礎的、臨床的検討を企図した理由もこのあたりにある。

その結果、基礎的検討では、口蓋扁桃、上顎洞粘膜、顎下腺、耳下腺などへの CFLP 1 g 静注後、25~138 分の組織移行で、口蓋扁桃への移行率(組織/血清)は平均 25.7% (n=18)、上顎洞粘膜では平均 36.8% (n=3)、顎下腺で 52.0% (n=6) そして耳下腺 36.2% (n=3) と極めて良好な成績がえられた。

一方、臨床的検討では、扁桃周囲炎、膿瘍 5 例を含む扁桃炎群で 10 例中著効 7 例、有効 3 例、有効率 100%、副鼻腔炎群では 3 例中著効 2 例、有効 1 例、100% と極めて優れた成績がえられた。これらに、急性喉頭蓋炎 3 例中著効 1 例、有効 1 例と、急性外耳炎 1 例の著効例を加えた 17 例では、著効 11 例、有効 5 例、やや有効僅か 1 例で全体として 94.1% の極めて高い有効率がえられた。また、細菌学的効果でも、11 症例より分離されたグラム陽性菌 6 株、グラム陰性菌 14 株中、不明の 5 株を除いた 15 株のすべてが除菌され、100% の菌消失率をしめた。これら一連の研究成績は、本剤の有する優れた抗菌作用、組織移行性そして体内動態のすべてが、いかに発揮されて耳鼻咽喉科臨床の場での有効性を実証したものである。

加えて、臨床検査値異常についても、GOT・GPT が一過性に上昇した 1 例をみるのみで、他に副作用をみた例は皆無であった。

以上の成績から、CFLP は耳鼻咽喉科領域における各種感染症に対して極めて有用性の高い注射用セファロsporin 剤であると考えられた。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, 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 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
- 5) 大山 勝, 内菌明裕, 伊東一則, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefclidin の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 40 : S-4, 660~666, 1992
- 6) 大山 勝: 上気道の生体防御と病態. 呼吸 7 : 1094~1104, 1988

Cefluprenam in treatment of otorhinolaryngological infections

Masaru Ohyama, Shigeru Furuta, Kaneaki Haraguchi, Kazuyoshi Ueno

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Hiromi Yano

Department of Otolaryngology, Saiseikai Sendai Hospital

Hirofumi Nishizono

Department of Otolaryngology, Kagoshima Seikyo Hospital

Joji Hirota

Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Kanoya Hospital

We conducted a pharmacokinetic and clinical study of cefluprenam (CFLP) against the cases with infectious diseases in otorhinolaryngological field. The results obtained were as follows.

1. The concentration ratios of CFLP in tissue versus serum were 25.7% for palatine tonsil (n=18), 36.8% for maxillary sinus mucosa (n=3), 52.0% for submandibular gland (n=6) and 36.2% for parotid gland (n=3) after i. v. injection of CFLP at a dose of one gram.

2. In the clinical study, patients were given CFLP at a dose of 1 g twice a day by intravenous or drip infusion. In 19 patients with otorhinolaryngological infectious diseases, the overall efficacy rate was 94.1% : excellent in 11 cases, good in 5 cases, fair in 1 case and unevaluable in 1 case. The bacteriological eradication rate was 100%. In laboratory findings, an elevation in GOT and GPT was observed in one case. No adverse drug reactions were observed in all cases.