

Cefluprenam の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討

西谷 全弘・山川 卓也・中澤 詠子・市川銀一郎

順天堂大学耳鼻咽喉科*

和田 昌士

東京労災病院耳鼻咽喉科

板橋 隆嗣

江東病院耳鼻咽喉科

新しいセファロスポリン系抗生物質 cefluprenam を耳鼻咽喉科領域感染症に使用した。慢性中耳炎の急性増悪 2 例，急性副鼻腔炎 3 例，慢性副鼻腔炎の急性増悪 1 例，急性扁桃炎 14 例，急性扁桃周囲膿瘍 2 例，急性喉頭炎 1 例，急性喉頭蓋炎 2 例，耳下腺膿瘍 1 例および耳瘻孔化膿症 1 例の合計 27 例（男性 16 例，女性 11 例）について臨床的検討を行った。投与量は原則として 1 回 1 g，1 日 2 回（1 回 0.5 g が 1 症例，1 回 2 g が 2 症例）を 1～11 日間（平均 5.5 日），総投与量は 2～28 g（平均 11.1 g）であった。溶解液としてフルクトラクト 200 ml 13 例，生理食塩水 100 ml 14 例を用い，いずれも 30～60 分かけて点滴静注した。臨床効果は除外の 1 例を除き，26 例中，耳下腺膿瘍 1 例がやや有効で，残りの 25 例はいずれも有効以上（うち著効 20 例）の効果が得られ，有効率は 96.2% であった。細菌学的にはグラム陽性菌 14 株，グラム陰性菌 3 株，嫌気性菌 2 株の 19 株が分離同定され，その効果は不明の 1 株を除き，すべて除菌され，100% の菌消失率であった。副作用は下痢が 2 例にみられ，臨床検査値異常としては好酸球増多が 1 例にみられた。

Key words: cefluprenam, 耳鼻咽喉科感染症

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ(株)筑波研究所で創製された注射用セファロスポリン剤で，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してきわめて幅広く，バランスの良い抗菌活性を示し，嫌気性菌に対しても良好な抗菌活性を示すと言われている。また，各種 β -ラクタマーゼに対して安定で，結合親和性が低く，また，血清蛋白結合率も低く，ほとんどが遊離体として存在し優れた生体内効果が期待できる。そのため，組織移行性が良好で，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という特長を有している¹⁻⁴⁾。

投与対象は，平成 4 年 5 月から 5 年 2 月までに順天堂大学関連施設を訪れ，同意の得られた 17 歳以上の耳鼻咽喉科感染症患者であった。なお，下記に該当する患者は対象より除外した。

- (1) 本剤による皮内反応陽性例ならびにセフェム系またはペニシリン系薬剤等にアレルギーの既往のある患者
- (2) 初診時予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し，本剤の有効性・安全性の判定が困難な症例
- (3) 本治療開始前に抗菌薬が投与され，すでに症状の

改善しつつある患者

- (4) 同一感染エピソードに対して，すでに本剤が投与された患者
- (5) 本剤がその原因菌に明らかに無効な症例（ウイルス，マイコプラズマ，真菌など）
- (6) 高度の腎あるいは肝機能障害のある患者
- (7) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
- (8) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者
- (9) その他，治験担当医師が本剤の投与を不相当と判断した患者

あらかじめ，対象患者の同意を得て，CFLP の皮内反応テストを行い，陰性を確認後，原則として 1 回 1 g（力価）を 1 日 2 回（朝・夕），生理食塩水またはフルクトラクト 100～200 ml に溶解し投与することとした。

慢性中耳炎の急性増悪 2 例，急性副鼻腔炎 3 例，慢性副鼻腔炎の急性増悪 1 例，急性扁桃炎 14 例，急性扁桃周囲膿瘍 2 例，急性喉頭炎 1 例，急性喉頭蓋炎 2 例，耳下腺膿瘍 1 例，耳瘻孔化膿症 1 例の合計 27 例について臨床的に検討を行い，その概要を Table 1 に示した。

Table 1. Clinical efficacy of cefluprenam

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Dosage (g × times × days)	Organism (MIC μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
1	65 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 × 2 × 4	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
2	57 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 × 2 × 4	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
3	33 M	Acute sinusitis	1 × 2 × 3	<i>S. intermedius</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
4	40 M	Acute sinusitis	1 × 2 × 5	N.F.	unknown	excellent	—
5	45 M	Acute sinusitis	1 × 2 × 4	(—)	unknown	excellent	—
6	51 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1 × 2 × 4	N.D.	unknown	excellent	—
7	32 F	Acute tonsillitis	$\frac{1}{2} \times \frac{2}{2} \times \frac{2}{6}$	<i>S. aureus</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
8	21 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 8	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	—
9	43 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 6	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	eradicated	good	—
10	44 F	Acute tonsillitis	1 × 2 × 3	<i>S. agalactiae</i>	eradicated	good	Diarrhea
11	27 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 4	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
12	24 F	Acute tonsillitis	1 × 2 × 5	N.F.	unknown	excellent	—
13	17 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 6	<i>E. corrodens</i> (0.05) <i>P. anaerobius</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
14	34 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> (0.78)	eradicated	good	—
15	62 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 4	N.F.	unknown	excellent	—
16	32 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 7	N.F.	unknown	excellent	—
17	25 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 1	NF-GNR (≤ 0.025)	unknown	good	Diarrhea Eosino. 3.1 → 12.2
18	22 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 9	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
19	33 F	Acute tonsillitis	0.5 × 2 × 4	N.F.	unknown	unevaluable	—
20	20 F	Acute tonsillitis	1 × 2 × 5	(—)	unknown	excellent	—
21	75 F	Acute peritonsillar abscess	2 × 2 × 5	Micro-aerobic <i>Streptococcus</i> sp.	eradicated	excellent	—
22	48 M	Acute peritonsillar abscess	1 × 2 × 3	<i>S. pneumoniae</i> (0.10) <i>S. agalactiae</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
23	20 F	Acute laryngitis	1 × 2 × 7	A Group β - <i>Streptococcus</i>	eradicated	excellent	—
24	24 F	Acute epiglottitis	1 × 2 × 6	N.F.	unknown	excellent	—
25	48 F	Acute epiglottitis	1 × 2 × 7	<i>E. cloacae</i>	eradicated	excellent	—
26	52 F	Parotid gland abscess	1 × 2 × 11	N.D.	unknown	fair	—
27	22 F	Suppurative diseases of the aural fistula	1 × 2 × 5	(—)	unknown	excellent	—

N.F. : normal flora

NF-GNR : glucose-nonfermenting gram-negative rod

N.D. : not done

Table 2. Efficacy of cefluprenam classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Chronic otitis media (acute exacerbation)	2	2	0	0	0	2/2
Acute sinusitis	3	3				3/3
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1	1				1/1
sub total	4	4	0	0	0	4/4
Acute tonsillitis	13	8	5			13/13 (100)
Acute peritonsillar abscess	2	2				2/2
sub total	15	10	5	0	0	15/15 (100)
Acute laryngitis	1	1				1/1
Acute epiglottitis	2	2				2/2
Parotid gland abscess	1			1		0/1
Suppurative diseases of the aural fistula	1	1				1/1
Total	26	20	5	1	0	25/26 (96.2)

投与対象は、17～75歳で、男性16例、女性11例であった。

投与方法は原則として1回1g（1回0.5gが1症例、1回2gが2症例）を生理食塩水100ml（14例）またはフルクトラクト200ml（13例）に溶解し1日2回点滴静注した。

投与期間は1～11日（平均5.5日）、総投与量は2～28g（平均11.1g）であった。

臨床効果は、Table 1に示したごとく除外の1例を除き、26例中、耳下腺膿瘍1例がやや有効で、残りの25例はいずれも有効以上の効果が得られた。臨床効果を疾患別にまとめるとTable 2となる。耳下腺膿瘍1例を除き、急性扁桃炎で5例が有効であったが、他はすべて著効で有効率は96.2%であった。

細菌学的効果についてはTable 3に示したごとく、27例中、13例にグラム陽性菌7菌種（14株）、3例にグラム陰性菌3菌種（3株）、1例に嫌気性菌（2株）が分離され、不明の1株を除きいずれの症例においても除菌され、除菌率100%を示した。

副作用は下痢が2例に見られ、臨床検査値異常としては好酸球増多が1例に見られた。

CFLPの投与期間、投与量に拘わらず、殆どの症例で自覚症状の著明な改善を認め、従来のセフェム系抗生物質と比較してもかなり良好な治療成績であると思われる。疾患の内訳は、急性扁桃炎が14例、急性副鼻腔炎が3例、扁桃周囲膿瘍2例、急性喉頭炎1例、急性喉頭蓋炎2例、耳下腺膿瘍1例、耳癢孔化膿症1例、慢性中耳炎急性増悪2例、慢性副鼻腔炎急性増悪1例と急性の炎症性疾患が殆どであった。Table 3の分離菌別頻度では、

Table 3. Bacteriological response of cefluprenam

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	
G(+)	<i>S. aureus</i>	4	4			4/4
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
	<i>S. intermedius</i>	1	1			1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/2
	<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2
	<i>S. agalactiae</i>	2	2			2/2
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	2			2/2
	sub total	14	14			14/14 (100)
G(-)	<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
	<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1
	NF-GNR	1		1		
	sub total	3	2	1		2/2
An-aerobes	<i>E. corrodens</i>	1	1			1/1
	<i>P. anaerobius</i>	1	1			1/1
	sub total	2	2			2/2
Total	19	18		1	18/18 (100)	

NF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rod

S. aureus が最も多く、CFLPの投与によって、その他のグラム陽性菌やグラム陰性菌も完全に除菌されている。Table 2に示される、疾患別の治療効果は、耳下腺膿瘍1例でやや有効であったが、他の疾患ではすべて有効以上で、有効率は96.2%と非常に高い数字を示している。しかも、急性扁桃炎においては5例が有効であったが、残り8例は全て著効と、CFLPの持つグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して極めて幅広くバランスの良い抗菌活性を示す¹⁻⁴⁾という性格が認められたものと思われる。副作用としては、27例中2例に下痢が認められたが、いずれも薬剤中止にて改善するという程度で、重篤なものではなかった。CFLPは、各種β-ラクタマーゼに対して安定で、血清蛋白結合率が低く、ほとんどが遊離体として存在し、組織移行が良好¹⁻⁴⁾であるため各種感染症に対して優れた治療効果が期待できるものと思われる。

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

Clinical evaluation on cefluprenam in the treatment of otorhinolaryngological infections

Masahiro Nishiya, Takuya Yamakawa, Eiko Nakazawa, Ginichiro Ichikawa

Department of otorhinolaryngology, Juntendo University, school of medicine
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Masashi Wada

Department of otorhinolaryngology, Tokyo Rosai Hospital

Takatugu Itabashi

Department of otorhinolaryngology, Koto Hospital

The clinical studies of cefluprenam (CFLP), a new cephalosporin antibiotic, was evaluated in the treatment of various otorhinolaryngological infections. CFLP was administered to 27 patients; 2 with acute exacerbation of chronic otitis media, 3 with acute sinusitis, 1 with acute exacerbation of chronic sinusitis, 14 with acute tonsillitis, 2 with acute peritonsillar abscess, 1 with acute laryngitis, 2 with acute epiglottitis, 1 with parotid gland abscess and 1 with suppurative diseases of the aural fistula. The clinical response evaluated in 26 patients (excluded 1 patient) was excellent in 20, good in 5, fair in 1, and the efficacy rate was 96.2%. As for laboratory findings, increased in eosinophil granulocyte was observed in one case, and diarrhea was observed in two cases.