

耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefluprenam の臨床的検討

白石 孝之・久保 武・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科*

石田 稔・八田 千広

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

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

奥村 新一

大阪労災病院耳鼻咽喉科

林 治博

国立大阪南病院耳鼻咽喉科

伊東 真人

関西労災病院耳鼻咽喉科

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性、安全性を検討した。対象は計 21 例で、性別は男性 10 例、女性 11 例、年齢は 19 歳から 66 歳、平均年齢は 37.9 歳であった。症例の内訳は、慢性中耳炎 3 例、慢性中耳炎の急性増悪 3 例、急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 2 例、急性扁桃炎 6 例、扁桃周囲炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 1 例である。投与方法は本剤 1g あるいは 2g を 1 日朝、夕 2 回、静注または点滴静注した。効果判定は主治医が臨床症状と諸検査の結果をもとに行った。結果、著効 3 例、有効 12 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効以上の割合は 71.4% であった。細菌学的効果はグラム陽性菌では消失率 81.8% (9/11)、グラム陰性菌では 8/9、全体では 88.5% (23/26) できわめて良好であった。自覚的副作用は発疹・発熱が 2 例にみられ、臨床検査値異常としては尿蛋白陽性が 1 例にみられた。以上の成績から cefluprenam 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。

Key words: Cefluprenam, 耳鼻咽喉科領域感染症

Cefluprenam はエーザイ筑波研究所で創製された注射用セファロ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 N-ethyl-N-methyl glycinamide 基、および aminothiadiazole 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 -lactamase に対して安定であり、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

スのよい抗菌活性を示す。特にグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は flomoxef, cefuzonam より強く、グラム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa* に対しては ceftazidime の約 2 倍の抗菌力を示す。また第 3 世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属に優れた抗菌力を示すといった特徴がある。さらに血清蛋白結合率が低くほと

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¹⁻⁴⁾。今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症における cefluprenam の、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

大阪大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設に受診した 21 例に対し臨床的検討を行った。性別は男性 10 例、女性 11 例、年齢は 19 歳から 66 歳、平均年齢は 37.9 歳であった。なお試験開始にあたり、主治医は患者に対し GCP 基準第 18 条に定められた事項を説明文書にもとづいて説明し患者の試験参加の同意を得た。

症例の内訳は、慢性中耳炎 3 例、慢性中耳炎の急性増悪 3 例、急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 2 例、急性扁桃炎 6 例、扁桃周囲炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 1 例である。

2. 試験薬剤、投与量および投与方法

1 バイアル中 cefluprenam 1.0 g (力価) を含有する試験薬剤を用い、1 回 1 g あるいは 2 g を 1 日 2 回、電解質溶液、または糖液等にとかし、静注または点滴静注した。対象症例の投与期間は 3 日から 10 日間で、総投与量は 6 g から 28 g であった。また試験薬剤の評価に影響をおよ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 cefluprenam 投与開始前、投与終了後に血液、肝機能、腎機能、尿所見等の臨床検査を実施した。

5) 細菌学的検査

細菌学的検査は cefluprenam の投与開始前、投与終了後に実施した。採取した臨床材料 (耳漏、鼻漏、扁桃膿栓など) を送付し、再同定と cefluprenam および他の薬剤に対する感受性測定と β -ラクタメース産生能測定を集中的に実施した。

4. 効果判定

1) 総合臨床効果

自・他覚所見、検査所見の推移をもとに主治医が薬効判定基準を参考に、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階および判定不能で評価した。

2) 細菌学的効果

原則として集中測定の結果を用い、消失、一部消失、菌交代、不変の 4 段階および不明で判定した。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。

3) X 線所見改善度 (副鼻腔炎のみ)

投与前および投与終了時の X 線写真を比較し、著明改善、改善、やや改善、不変の 4 段階および不明で判定した。

II. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症 21 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. 疾患別臨床効果

疾患別の臨床効果を Table 2 に示した。

慢性中耳炎の急性増悪の 3 例では著効 1 例、やや有効 2 例であり、慢性中耳炎の 3 例は、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例で中耳炎全体での有効率 (著効+有効) は 6 例中 2 例であった。急性副鼻腔炎 2 例では、ともに有効を示し、慢性副鼻腔炎の急性増悪 2 例では著効 1 例、有効 1 例を示した。慢性副鼻腔炎 3 例では、2 例が有効で、1 例が無効であった。副鼻腔炎全体の有効率は 85.7% であった。急性扁桃炎 6 例では著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例であった。扁桃周囲炎 1 例および扁桃周囲膿瘍 1 例ではともに有効を示した。扁桃炎全体での有効率は 87.5% であった。以上の 21 例全体では著効 3 例、有効 12 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、71.4% (15/21) の有効率が得られた。

2. 細菌学的効果

17 例より分離された 30 株について不明の 4 株を除き検討し、その結果を Table 3 に示した。グラム陽性菌では存続した *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 各 1 株を除きすべて除菌され、81.8% (9/11) の消失率であった。グラム陰性菌では存続した *P. aeruginosa* 1 株を除きすべて除菌され、88.9% (8/9) の消失率であった。嫌気性菌は全株除菌され、100% (6/6) の消失率であった。全体では 88.5% (23/26) の消失率であった。分離菌に対する cefluprenam 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・発熱が 2 例 (9.5%) にみられた。臨床検査値異常としては尿蛋白が陽性となった 1 例がみられた。

III. 考察

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。cefluprenam は新しく開発されたセフェム系抗生物質であり、各種細菌産生の β -lactamase に対して安定であり、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、バランスのよい抗菌活性を示す。また第 3 世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属に優れた抗菌力

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	33 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 × 2 × 4	<i>S. epidermidis</i> (1.56) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	eradicated	excellent	—
2	50 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 × 2 × 3	<i>S. aureus</i> (0.78)	persisted	fair	—
3	45 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 × 2 × 3	<i>P. aeruginosa</i> (12.5)	persisted	fair	—
4	44 F	Chronic otitis media	1 × 2 × 7	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	eradicated	good	Eruption Fever Proteinuria (-) - (+) - (-)
5	57 F	Chronic otitis media	1 × 2 × 5	(-)	unknown	fair	—
6	45 M	Chronic otitis media	1 × 2 × 3	<i>P. mirabilis</i> (≦ 0.025) <i>P. aeruginosa</i> (0.39) ↓ <i>M. morgani</i> (≦ 0.025)	replaced	poor	—
7	21 M	Acute sinusitis	1 × 2 × 4	<i>P. micros</i> (3.13) <i>P. acnes</i> (0.2)	eradicated	good	—
8	25 F	Acute sinusitis	1 × 2 × 6	<i>S. pneumoniae</i> (0.1)	eradicated	good	—
9	66 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i> (0.39) <i>M. catarrhalis</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
10	57 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1 × 2 × 5	N.F.	unknown	good	—
11	20 M	Chronic sinusitis	1 × 2 × 3	NF-GNR (12.5) <i>S. epidermidis</i> (1.56)	eradicated	poor	—
12	22 M	Chronic sinusitis	1 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> (3.13)	persisted	good	—
13	44 M	Chronic sinusitis	1 × 2 × 3	<i>S. epidermidis</i> (3.13) <i>P. intermedius</i> (≦ 0.025)	eradicated	good	—
14	50 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 4	<i>H. influenzae</i> (0.05) ↓ <i>X. maltophilia</i> (25)	replaced	fair	—
15	24 F	Acute tonsillitis	1 × 2 × 4	N.F.	unknown	good	—
16	36 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 6	N.F.	unknown	excellent	—
17	19 F	Acute tonsillitis	2 × 2 × 7	<i>F. varium</i> <i>B. melaninogenicus</i>	eradicated	good	—
18	60 F	Acute tonsillitis	1 × 2 × 4	<i>S. pyogenes</i> (≦ 0.025) <i>Pseudomonas</i> sp. (1.56) <i>X. maltophilia</i> (> 100)	eradicated	good	—
19	32 M	Acute tonsillitis	1 × 2 × 8	<i>Actinomyces</i> sp. (0.78) NF-GNR (50)	eradicated	good	—
20	22 M	Acute peritonsillitis	1 × 2 × 8	<i>P. anaerobius</i> (0.05) <i>S. epidermidis</i> (0.1) <i>F. nucleatum</i> (25)	unknown	good	—
21	24 F	Acute peritonsillar abscess	1 × 2 × 10	<i>P. asaccharolyticus</i> (0.39)	unknown	good	Rash Fever

N.F.: normal flora

NF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rod

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)	3	1		2		1/3
Chronic otitis media	3		1	1	1	1/3
sub total	6	1	1	3	1	2/6
Acute sinusitis	2		2			2/2
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	2	1	1			2/2
Chronic sinusitis	3		2		1	2/3
sub total	7	1	5	0	1	6/7
Acute tonsillitis	6	1	4	1		5/6
Acute peritonsillitis	1		1			1/1
Acute peritonsillar abscess	1		1			1/1
sub total	8	1	6	1	0	7/8
Total	21	3	12	4	2	15/21 (71.4)

を示すといった特徴がある¹⁻⁴⁾。

はたして、我々が検討した 21 例の耳鼻咽喉科領域感染症から、菌が分離同定できた 17 例の細菌学的効果を見ると、26 株中 23 株が除菌され 88.5% の消失率という良好な成績が得られた。

今回の臨床成績において、中耳炎全体での有効率（著効＋有効）は 2/6 と低率であった。この理由として、中耳炎 5 例中、難治性の耳漏が長期間継続している慢性中耳炎が 3 例を占めたため、このような結果となったと考えられる。一方、副鼻腔炎全体の有効率は 85.7% であり、扁桃炎全体での有効率も 87.5% であり、臨床上也 cefluprenam は優れた成績をおさめた。

Ⅳ. 結 語

以上の成績から cefluprenam 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。

Table 3. Bacteriological response of cefluprenam

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	
						G(+)
	<i>S. epidermidis</i>	5	3	1	1	3/4
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2			2/2
	<i>S. pyogenes</i>	1	1			1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2			2/2
	sub total	12	9	2	1	9/11 (81.8)
G(-)	<i>P. mirabilis</i>	1	1			1/1
	<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1
	<i>H. influenzae</i>	1	1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1		1/2
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1			1/1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1			1/1
	NF-GNR	2	2			2/2
	sub total	9	8	1	0	8/9
	Anaerobes	9	6	0	3	6/6
	Total	30	23	3	4	23/26 (88.5)

NF-GNR : glucose-nonfermenting gram-negative rod

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

Evaluation of cefluprenam in treatment of otorhinolaryngological infections

Takayuki Shiraishi, Takeshi Kubo and Toru Matsunaga

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University
2-2 Yamadaoka, Suita 553, Japan

Minoru Ishida and Chihiro Hatta

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Hideyo Asai, Teruhisa Noiri and Toshiko Kamihata

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

Yoshikiyo Sakaguchi

Department of Otorhinolaryngology, Sakai Municipal Hospital

Masahiro Morita

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Seninhoken Hospital

Shinichi Okumura

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Rosai Hospital

Haruhiro Hayashi

Department of Otorhinolaryngology, National Osaka Minami Hospital

Mahito Ito

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital

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

CFLP was given to 21 patients at a dose of 1g or 2g twice a day by intravenous or drip infusion. The infections consisted of chronic otitis media 3 cases, acute exacerbation of chronic otitis media 3 cases, acute sinusitis 2 cases, chronic sinusitis 3 cases, acute exacerbation of chronic sinusitis 2 cases, acute tonsillitis 6 cases, acute peritonsillitis 1 case, and acute peritonsillar abscess 1 case.

Clinical response was excellent in 3, good in 12, fair in 4, and poor in 2 of the 21 patients. The efficacy rate was 71.4%. For bacteriological response, overall eradication rate was 88.5%.

As for adverse reactions, rash and fever was observed in two patients. In laboratory finding, positive response in proteinuria was observed in one case.

The results obtained suggest that CFLP was a useful intravenous antibiotic for the treatment of otorhinolaryngological infections.