

CLINICAL EVALUATION OF CPDX-PR DRY SYRUP IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

Jirou Nishimoto, Koichi Ushiro, Tadami Kumazawa

Department of Otolaryngology, Kansai Medical University

CPDX-PR dry syrup is a new peroral cephem antibiotic with strong antibacterial potency against gram positive and gram negative bacilli. The clinical efficacy and safety of CPDX-PR dry syrup was evaluated in 161 children with otorhinolaryngological infections. The clinical efficacy rate was 78%. Although in only 2 cases side effect (diarrhea) were reported, they disappeared after the cessation of drug or

administration of antidiarrheal drug. In 5 patients (3 chronic tonsillitis, 2 chronic sinusitis) who were administered with this drug preoperatively, the blood and tissue concentrations of the drug were higher than CPDX-PR tablet.

These results indicated that CPDX-PR dry syrup can be effective and safe treatment of otorhinolaryngological infections in children.

小児耳鼻咽喉科感染症に対するCPDX-PR ドライシロップの有用性について

西 幹 二 郎 牛 呂 公 一 態 澤 忠 躬

関西医科大学耳鼻咽喉科教室

バナンドライシロップ剤 (CPDX-PR) は三共株式会社研究所にて開発されたニューセフェム剤に分類される経口用, 小児用セファロsporin剤である。本剤は経口用としてR-376の4位のカルボン酸にイソプロボキシカルボニルオキシエチルとエステル結合させる事により経口吸収性を高めた薬剤である。従来の経口用セフェム系抗生剤と異なりグラム陽性菌, 陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し, また β -lactamaseにも安定な経口用セフェム系抗生剤のドライシロップである。

今回我々は小児耳鼻咽喉科領域感染症に対しバナンドライシロップを投与し有効性と安全性について検討を行った。また5例の手術例で投与後, CPDX-PRドライシロップの血中濃度と組織移行濃度を測定した。

臨床的検討

1. 対象

対象としては, 平成3年7月より4年6月までに当科外来, およびその関連施設を受診した3ヶ月から15才までの耳鼻咽喉科感染症, 161例 (男性94人, 女性67人) について検討

を加えた。対象の内訳は3ヶ月から5才の男63人女39人、6才から10才の男25人女25人、11才から15才の男6人女3人である。また疾患の内訳はTable 1に示すように急性中耳炎が68例と大半の42%を占めており、次に急性副鼻腔炎で26例(16%)、次に急性扁桃炎で16例(16%)、そのほかに慢性副鼻腔炎の急性増悪が15例(9%)、慢性扁桃炎の急性増悪10例(6%)であった。

疾患別症例数

	症例数	%
急性中耳炎	68	42
慢性中耳炎の急性増悪	1	1
急性副鼻腔炎	26	16
慢性副鼻腔炎の急性増悪	15	9
急性扁桃炎	16	10
慢性扁桃炎の急性増悪	10	6
急性咽喉頭炎	5	3
慢性咽喉頭炎の急性増悪	3	2
その他	17	11
合計	161	100

Table 1 Clinical studying cases of various diseases.

2. 成績

上記161例の臨床効果の判定は自覚症状と他覚所見との改善を総合的に判定することにより行った。

臨床成績を各疾患別に診ると、Table 2に示すように急性中耳炎では有効以上のものが

疾患別有効率

症例数	著効	有効	PP有効	無効	有効以上(%)	判定不能	
急性中耳炎	68	19	38	8	1	84	2
慢性中耳炎の急性増悪	1	0	1	0	0	100	0
急性副鼻腔炎	26	1	15	4	3	62	3
慢性副鼻腔炎の急性増悪	15	2	6	7	0	53	0
急性扁桃炎	16	1	10	3	0	69	2
慢性扁桃炎の急性増悪	10	3	7	0	0	100	0
急性咽喉頭炎	5	1	2	1	0	60	1
限局性外耳炎	3	0	3	0	0	100	0
その他	17	2	12	1	0	82	2
合計	161	29	94	24	4	79	10

Table 2 Clinical effectiveness on various diseases.

84%を占めていて著効例も19例と非常に良い成績を得た。また慢性扁桃炎においても有効以上が100%ときわめて良い成績を得た。その反対に成績の悪かったものとして慢性副鼻腔炎の有効以上53%、急性副鼻腔炎の62%であった。その他の疾患を診ても有効率は高かった。

3. 細菌学的検討

細菌学的効果の判定は全症例の中でドライシロップ投与前に細菌検査をした31症例につき検討した。

Table 3に示すように急性中耳炎では

疾患別菌検出数

	急性中耳炎	慢性中耳炎	急性副鼻腔炎	慢性副鼻腔炎	急性扁桃炎	慢性扁桃炎	急性咽喉頭炎	限局性外耳炎	その他	計
Gram 陽性										
<i>S. aureus</i>	4		1		1	3			1	10
<i>S. epidermidis</i>	2	1								3
<i>S. pneumoniae</i>	1				3					4
Streptococcus other GP	1				5	5		1		12
		1				4				5
Gram 陰性										
<i>Haemophilus influenzae</i>	2						1		1	4
<i>Neisseria</i>	1						9		1	11

Table 3 Bacteriological efficacy of CPDX-PR dry syrup on various diseases.

*Staphylococcus aureus*が4例と多く検出され次に*Haemophilus influenzae* 2例、*Staphylococcus epidermidis* 2例であった。慢性扁桃炎では*Streptococcus*と*Staphylococcus aureus*が大半を占めており急性扁桃炎でも同様の結果であった。

4. 副作用

投与161例中に2例の下痢を認めたが重症例はなく、1例は投与の中止により軽快し、1例は本剤の投与を継続しており、止痢剤の併用投与で下痢は軽快した。その2例とも本剤は有効性を示した。

基礎的検討

1. 対象

慢性扁桃炎と、副鼻腔炎にて手術を施行した5例についてCPDX-PRドライシロップ

を投与しその血清中濃度及び組織内濃度を測定した。

2. 方 法

手術による組織採取の2時間前に、バナンドライシロップを大人150mg、小児は3mg/kg/回、(例 小児 体重30kgでは約100mg)服用させて手術を行い、投与後2時間後に手術により摘出した組織を検査に回しそれと同時に採血を行い、3時間後にも再度採血を行い血清中濃度を測定した。採取した血液は遠心分離により血清を分離し、採取組織は生理的食塩水にて洗浄し凍結保存を行った。CPDX-PRの濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法⁵⁾により測定を行った。この方法はBioassay法とも高い相関関係を持ち操作性も優れているため用いた。

3. 成 績

測定を行ったのは5例で3例は慢性扁桃炎、2例は慢性副鼻腔炎であった。Table 4に示

(バナンドライシロップの組織移行性)

Case			Tissue	Concentration			Tissue/ 2hour serum ratio(%)
Name	Sex	Diagnosis		serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
				2h	3h	2h	
I.I	F	Chronic Tonsillitis	Tonsil	1.34	1.67	0.44	33
Y.M	M			1.42	1.41	0.53	37
S.A	M			0.92	1.28	0.38	41
E.M	F	Chronic sinusitis	Maxillary sinus mucosa	1.83	1.97	0.80	44
S.G	F			2.36	2.00	0.45	19

Table 4 Serum and tissue concentration of CPDX-PR dry syrup.

すように、血清中濃度はCPDX-PR投与後2時間では平均 $1.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3時間で平均 $1.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。組織内濃度は投与後2時間で平均 $0.52 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

考 察

CPDX-PRドライシロップの抗菌スペクトルはグラム陽性、陰性菌には従来のセフェム系抗生剤より広範囲な抗菌スペクトルを有し、中でも*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Esche-*

richia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *H.influenzae*には特に強い抗菌スペクトルを有しており *Enterobacter* 属, *indole* (陽性) *proteus* 属, *serratia* 属などのグラム陰性菌にも抗菌力を示す。また β -lactamaseにも安定であるため本酵素産成株にもバナンドライシロップ剤は強い抗菌力を有している。

今回我々は0才~15才の161例の小児耳鼻咽喉科感染症に対しCPDX-PRを投与しその有用性と安全性を検討した。その結果、各疾患で平均79%の有効率を得た。特に慢性中耳炎の急性増悪、慢性扁桃炎の急性増悪、また限局性外耳炎では100%の有効率を示し、またもっとも有効率の低い慢性副鼻腔炎の急性増悪でさえ53%の有効率を示した。安全性についてみると、副作用は161例中2例の下痢のみで発生率は1.2%であった。その2例も中止か止痢剤の投与により寛快している。

今回我々は慢性扁桃炎、慢性副鼻腔炎の5症例について本剤の血清濃度、組織中濃度を測定した。血清濃度は投与後2時間では平均 $157 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3時間で平均 $1.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、組織中濃度は投与後2時間で平均 $0.52 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。また同じCPDX-PRの錠剤における新川らによる測定¹⁾²⁾³⁾⁴⁾では100mg投与後3時間で平均 $0.64 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、200mg投与例で、血清中濃度は2時間で $1.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、組織内濃度は100mg投与後3時間で平均 $0.33 \mu\text{g}/\text{g}$ 、200mg投与例で、2時間で $0.24 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。今回の結果と比べるとCPDX-PRの錠剤よりもCPDX-PRドライシロップの方が2時間での血清、組織内濃度ともに高い値を示している。以上よりCPDX-PRドライシロップはCPDX-PR錠と同様耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性の高い安全な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 新川 敦, 他, 耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的, 臨床的考察, Chemotherapy Vol. 36, 1046-1054, 1988.
- 2) 島田純一郎, 他, 耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的, 臨床的考察, Chemotherapy Vol. 36, 1056-1062, 1988.
- 3) 深水浩三, 他, 耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的ならびに臨床的検討, Chemotherapy Vol. 36, 1067-1073, 1988.
- 4) 畑山尚生, 他, CS-807の耳鼻咽喉科感染症におけるの基礎的, 臨床的検討, Chemotherapy Vol. 36, 991-997, 1988.
- 5) 関根 実, 他, 高速液体クロマトグラフィーによるCS-807の体液内濃度測定法, Chemotherapy Vol. 36, 194-199, 1988.

質 疑 応 答

質問 日吉正明 (JA長門総合病院)

中耳炎での移行データの発表はなかったが, 3 mg/kg投与で良いか. また疾患により投与量の検討は行っていないか.

応答 西幹二郎 (関西医大)

今回小児に対し100mg内服にて血清濃度(2時間値) 1.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得たので, 小児に対して 3 mg/kg.日で十分ではないかと思われます.