

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床使用成績

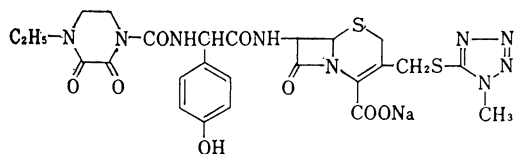
関谷忠雄・長安満弥

国立名古屋病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の感染症（耳癰、急性・慢性の中耳炎、急性・慢性の副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性耳下腺炎など）30症例に cefoperazone (CPZ, T-1551) を投与して、その臨床効果を検討した結果、著効37%, 有効43%, やや有効17%, 無効3%の成績を得た。副作用も少なく、グラム陽性菌の他にグラム陰性菌にも有効で、本剤の有用性は優れたものであり、先に開発された PIPC に優るとも劣らぬ効果、有用性のある抗生剤であることを認めた。

耳鼻咽喉科領域の感染症に対しても数多くの抗生剤が使用されるが、その投与にあたっては適応に注意すべきことはいうまでもない。

われわれは、先に富山化学総合研究所において開発された新合成ペニシリン剤 piperacillin (PIPC) を投与し、耳鼻の癰、急性・慢性の中耳炎、副鼻腔炎などの耳鼻感染症に対する臨床治験を行ない、グラム陽性、陰性菌の感染症に有効で、その有用性に優れていることを認めたが¹⁾、今回さらに PIPC の moiety である 2,3-dioxo-piperazine をセファロsporin に導入した下記構造式を



有する cefoperazone (CPZ, T-1551) が合成され、本剤が広範囲なスペクトラムを有することが証明されたので²⁾、われわれは本剤を臨床的に投与して、耳鼻咽喉科領域の感染症に対する治療効果および副作用について検討した。以下その成績について報告する。

I. 投 与 対 象

国立名古屋病院耳鼻咽喉科に受診した耳鼻咽喉科領域の感染症の患者のうちから無作為に下記の30症例を選んで治療対象とした。ただし年齢、性は問わないが、妊婦、薬剤アレルギーの既往を有するもの、重篤な腎、肝障害を有するものはこれを避けた。

年齢は14歳以下の小児は4例で、他はすべて成人であり、男子18例、女子12例である。

対象とした疾患名および疾患別症例数は耳癰3例、急性化膿性中耳炎2例、慢性化膿性中耳炎3例、同急性増悪症7例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎2例、同急性増悪症1例、急性扁桃炎9例、急性化膿性耳下腺炎1

例の計30例であり、疾患の重症度は重症12例、中等症18例で軽症例はない。

なお検出菌の種類は *Staphylococcus aureus* 4例, *Staphylococcus epidermidis* 4例, β -*Streptococcus* 9例, *Escherichia coli* 1例, *Enterobacter cloacae* 3例, *Klebsiella pneumoniae* 2例, *Proteus mirabilis* 3例, *Pseudomonas aeruginosa* 4例で、グラム陽性菌17例、グラム陰性菌13例である。

II. 投 与 方 法

患者の年齢、症状の程度に応じて CPZ の1~4g を20%ブドウ糖液 20ml ないし 40ml に溶解し、1日1回（主に外来患者）または2回（主に入院患者）に分けて one shot 静注した。注射時間は3ないし5分となるべく緩徐に行ない、なおあらかじめテスト薬を添付の蒸留水または生理食塩液に溶解して皮内テストを行ない、陰性者のみに注射した。

投与期間は3日ないし8日間で、3日で治癒した症例はそれで中止したが、多くは7日ないし8日間注射した時点で効果の判定を行なった。したがって総投与量は7g ないし32g であり、この間他の抗生剤や消炎剤、酵素剤、解熱鎮痛剤などの併用を避けた。

III. 効 果 の 判 定

治験30症例中2例を除き、投与開始前に採取した膿汁について菌を分離同定するとともに MIC 測定を行ない、重症度は前述のように軽症例を除外して重症例と中等症例に分け、CPZ の投与開始前および投与開始後の自・他覚的症状（発熱、疼痛、発赤、腫脹、排膿など）の推移を経日的に観察し、3日ないし6日で治癒した例はその時点で、多くは7日ないし8日注射した時点で下記の判定基準によって効果を判定した。

著効（+）：重症例では3日以内に自・他覚的炎症症状が著しく軽快したもの。

Table 1 Clinical effect of CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Degree of inflammation	Dosis daily g × day (time)	Total dosis (g)	Effect	Side effect	Bacteriology	MIC*1 (μg/ml)
1	37	M	Tonsillitis acuta	Middle	2×5 (1)	10	++	Diarrhoea ?	β-Streptococcus	3.13
2	49	F	Tonsillitis acuta	Heavy	4×3 (1)	12	++	—	<i>Escherichia coli</i>	1.56
3	24	F	Tonsillitis acuta	Middle	2×2 4×5 (1)	24	+	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78
4	21	M	Tonsillitis acuta	Heavy	2×4 (1)	8	++	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.20
5	47	F	Otitis media chronica exacerbativa	Middle	2×7 (1)	14	±	—	<i>Enterobacter cloacae</i>	3.13
6	9	M	Otitis media acuta	Middle	1×7 (1)	7	+	—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.13
7	16	M	Otofuruncle	Heavy	4×7 (1)	28	+	—	<i>Proteus mirabilis</i>	0.78
8	12	M	Otofuruncle	Heavy	2×5 (1)	10	++	—	<i>Staphylococcus aureus</i>	3.13
9	22	M	Tonsillitis acuta	Heavy	4×7 (1)	28	+	—	β-Streptococcus	0.39
10	50	F	Sinuitis paranasalis acuta	Heavy	4×7 (2)	28	++	—	β-Streptococcus	0.39
11	48	F	Otitis media chronica exacerbativa	Middle	4×7 (2)	28	+	—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25
12	32	M	Otitis media chronica	Middle	4×7 (2)	28	++	Nausea ?	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78
13	50	M	Otitis media chronica exacerbativa	Middle	2×7 (1)	14	+	—	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.56
14	58	M	Parotitis purulenta acuta	Heavy	4×7 (1)	28	+	—	β-Streptococcus	0.39
15	29	M	Sinuitis paranasalis chronica exacerbativa	Middle	4×6 (1)	24	±	—	Not examined	

16	23	M	Otorruncle	Middle	4×5 (1)	20	++	—	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56
17	14	M	Sinuitis paranasalis chronica	Heavy	4×8 (2)	32	+	—	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.56
18	22	F	Sinuitis paranasalis acuta	Middle	4×5 (1)	20	++	—	<i>Proteus mirabilis</i>	0.39
19	30	F	Otitis media chronica exacerbata	Heavy	4×7 (1)	28	+	—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.78
20	41	M	Tonsillitis acuta	Middle	4×3 (1)	12	++	Nausea ?	β - <i>Streptococcus</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	0.78 0.78
21*	56	F	Otitis media chronica exacerbata	Middle	4×8 (1)	32	—	—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56
22	16	F	Otitis media chronica exacerbata	Middle	4×7 (1)	28	++	—	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78
23	70	F	Otitis media chronica	Middle	2×7 (1)	14	±	—	<i>Enterobacter cloacae</i>	6.25
24	29	M	Sinuitis paranasalis chronica	Heavy	4×7 (2)	28	±	—	Not examined	
25	26	M	Tonsillitis acuta	Heavy	2×7 (1)	14	+	—	β - <i>Streptococcus</i>	0.78
26	17	M	Otitis media chronica exacerbata	Middle	2×6 (1)	12	+	—	<i>Proteus mirabilis</i>	0.78
27	44	F	Tonsillitis acuta	Middle	2×7 (1)	14	+	—	β - <i>Streptococcus</i>	0.78
28	19	M	Tonsillitis acuta	Heavy	4×8 (2)	32	+	Exanthema	β - <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39 0.78
29	10	M	Otitis media chronica	Middle	2×7 (1)	14	±	—	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.56
30	37	F	Otitis media acuta	Middle	4×7 (1)	28	++	Vertigo ?	β - <i>Streptococcus</i>	0.39

Effect: ++ Remarkably effective, + Effective, ± Slightly effective, — Ineffective

* 1 10⁸ cells/ml

* 2 Ineffective previous drug: MINO, CEX, DOXY

Table 2 Total effect of CPZ vs PIPC

	CPZ	PIPC
Remarkably effective (++)	11 (37%)	10 (33%)
Effective (+)	13 (43%)	13 (43%)
Slightly effective (±)	5 (17%)	7 (23%)
Ineffective (—)	1 (3%)	0

Table 3 Effect of CPZ by bacteriology

	++	+	±	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1		
<i>β-Streptococcus</i>	4	5		
<i>Escherichia coli</i>	1			
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3		1

中等症例では3日以内に自・他覚的炎症症状がほぼ治癒したもの。

有効(+)：重症例では7日以内に自・他覚的炎症症状がほぼ治癒したもの。

中等症例では7日以内に自・他覚的炎症症状が治癒したもの。

やや有効(±)：重症例では7日以内に自・他覚的炎症症状が軽快したもの。

中等症例では7日以内に自・他覚的炎症症状が著しく軽快したもの。

無効(—)：重症例，中等症例ともに7日以内に自・他覚的炎症症状に変化を認めないか，増悪したもの。

なお副作用については投与期間中薬疹，胃腸障害などの有無を観察するとともに投与前後に血液(RBC, Hb, Ht, WBC, Plat.)，肝機能(GOT, GPT, ALP)，腎機能(BUN)などの検査を行なって異常所見の有無を検討した。

IV. 治療成績

治験を行なった30症例の治療成績を項目別に一括表示すれば Table 1 に示すようである。

V. 総括および考案

以上の治療成績を総括して2，3の事項について考案を加えてみた。

1) CPZを耳鼻咽喉科領域の感染症として比較的頻度の多い耳癰，急性・慢性の中耳炎，急性・慢性の副鼻腔炎，急性扁桃炎，急性耳下腺炎などの30症例に投与し，既述の判定基準によってその臨床的投与効果を検討した結果

Table 4 Effect of CPZ by acute or chronic inflammation

	++	+	±	—
Acute	9 (53%)	8	0	0
Exacerbation of chronic	1 (13%)	4	2	1
Chronic	1 (20%)	1	3	0

は著効(++) 11例(37%)，有効(+) 13例(43%)，やや有効(±) 5例(17%)，無効(—) 1例(3%)の成績であり，これを先に行なった PIPC の治験成績¹⁾と比較すると Table 2 に示すように，PIPC より CPZ の方に著効例が多いが反面 PIPC になかった無効例が CPZ に1例みられた。このことは対象とした疾患の種類，重症度，菌の種類などに若干の相違があったことによるものと思われるが，CPZ は PIPC に優るとも劣らない成績を示しているものといえよう。

2) 治験30症例のうち菌を分離同定し得た28症例(うち2症例に2種の菌を分離した)の菌種の内訳は前述のように，*Staphylococcus aureus* 4例，*Staphylococcus epidermidis* 4例，*β-Streptococcus* 9例，*Escherichia coli* 1例，*Enterobacter cloacae* 3例，*Klebsiella pneumoniae* 2例，*Proteus mirabilis* 3例，*Pseudomonas aeruginosa* 4例で，グラム陽性菌例17例，グラム陰性菌例13例であり，CPZ の菌種別有効率をみると Table 3 に示すようである。

すなわちグラム陽性菌ではほとんど全例に著効または有効で無効例はなく，グラム陰性菌ではこれにやや劣るようであるが，陰性菌でも著効，有効の例が多く，本剤が広範囲の抗菌スペクトラムを示すことを認めた。

MIC による菌の本剤に対する感受性検査の成績でも，感受性の優れていることを示している (Table 1 参照) が，グラム陰性菌には感受性の低い例が陽性菌より多い。しかし陽性菌にも低い値を示した症例もあり，また MIC の値と臨床効果の判定成績とは必ずしも一致しない例も認められる。一般に抗生剤の投与に際し *in vitro* の成績と *in vivo* の成績の一致しない例のあることはわれわれも他の機会に発表しており，このことは抗生剤の臨床投与にあたっては耐性菌の問題のみでなく他の臨床的条件にも考慮をはらう必要のあることを示唆している。このような観点からさらに臨床的諸要件について考察を加えてみた。

3) 治験30症例を急性炎症例と慢性炎症の急性増悪例，慢性炎症例に分けて CPZ の治療効果をみると Table 4 に示すようである。

すなわち著効例は急性炎症例に多く，やや有効，無効

Table 5 Effect of CPZ by localization of disease

	++	+	±	-
Ear	5 (33%)	6	3	1
Nose	2 (40%)	1	2	0
Throat	4 (44%)	5	0	0

Table 6 Effect of CPZ by degree of inflammation

	++	+	±	-
Heavy	4 (33%)	7	1	0
Middle	7 (39%)	6	4	1

例はなく、慢性炎症や急性増悪症例では著効例はきわめて少なく、有効例（急性増悪症例）、やや有効例（慢性炎症例）が多くなっている。このような成績を示したのは慢性炎症（急性増悪を含めて）はグラム陰性菌の例が比較的多いこと、また感染症として感染菌の問題の他の要因が関与することが多いことも一因をなしているものと思われる。事実急性炎症症例では排膿の停止は比較的すみやかであるが、慢性炎症症例では分泌液の性状は膿性より粘液性となっても分泌の停止が容易でない例が多かった。

4) CPZ の疾患の部位別有効率をみると Table 5 に示すようである。

すなわち耳下腺炎の 1 例を除いて耳鼻咽喉の疾患別にみた有効率は咽頭疾患に最も著効例が多く、鼻疾患がこれに次ぎ、耳疾患が最も劣っている成績であるが、これは咽頭では急性扁桃炎の症例のみであり、耳鼻とくに耳では慢性疾患も含まれることが主な要因と思われるが、局所への薬剤移行の難易の点からみて、従来の検討成績で明らかなように抗生剤の移行度が咽頭>鼻>耳の順であることも一因となっているものと思われる。

5) 重症度による有効率をみると Table 6 に示すようである。

すなわち重症例と中等症例とでは後者に著効例が多い反面無効例もあり、両者の間にあまり相違は認められ

ず、適当な量と期間の投与が行なわれれば症状の程度のいかんを問わず本剤が有効であることを示すものである。

6) 最後に本剤の副作用であるが、副作用として治験 30 症例のうち 8 日目に薬疹の出た例が 1 例みられたが、その程度は軽度で投与中止とステロイド、抗ヒスタミン剤の投与で 1 週間後には治癒している。

他に本剤投与にあたって下痢を認めたもの 1 例、嘔気を認めたもの 2 例、めまいを訴えたもの 1 例を認めたが、下痢は治療期間中に食した天ぷらによるものと思われるその後の注射時異常なく、また嘔気、めまいは本剤注射時の濃度、時間など投与方法が主因で、本剤による副作用とは認めがたく、事実これらの例の溶解液の量を増し、注射時間を延長することによりその後の投与継続に支障はなかった。

なお CPZ の投与前後に行なった血液、肝、腎機能検査値に異常値は認められなかった。

すなわち本剤の安全性は高いものと思われる。

7) なおわれわれの症例は 30 症例中入院治療例は 7 例で、他の 23 例は外来通院治療によるもので、成人の入院治療例では 1 日量 4 g を朝・夕 2 回に分注したが、外来治療例では原則として 1 日量 4 g を 1 回に投与した。すなわち 1 日量 4 g を 1 回の静注で投与しても副作用もなく、効果も充分であることを確認したが、血中有効濃度持続などの観点から可能ならば 1 回 2 g、1 日 2 回投与の方が望ましいように思われる。

本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会総会（昭和 54 年 6 月 7 日）において発表した。

文 献

1) 関谷忠雄, 大塚 基, 長安満弥: 耳鼻感染症に対する T-1220 の臨床使用成績. *Chemotherapy* 25: 1519~1522, 1977
2) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979

CLINICAL RESULT OF CEFOPERAZONE (T-1551) AGAINST OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIOUS DISEASES

TADAO SEKIYA and MITSUYA NAGAYASU

Department of Otorhinolaryngology, National Nagoya Hospital

To 30 cases of otorhinolaryngological infectious diseases (otofuruncles, acute or chronic otitis media and sinuitis, acute tonsillitis, acute parotitis), the drug was administered intravenously at a daily dose of 1-4 g for 3-8 days. The results showed that the remarkably effective cases were 37%, effective cases 43%, slightly effective cases 17% and ineffective case 3%. As side effect exanthema was observed in only one case. It was demonstrated that cefoperazone (CPZ, T-1551) was effective against gram positive and negative microorganisms, having excellent effectiveness.