耳鼻咽喉科領域におけるcefozopranの基礎的・臨床的検討

新川 敦・木村 栄成・高橋 秀明・三宅 浩郷
東海大学医学部耳鼻咽喉科*

秋田谷 直・出井 教雄
東海大学大磯病院耳鼻咽喉科

佐藤むつみ・加賀 達美・坂井 真
東海大学東京病院耳鼻咽喉科

小川 裕・穴原 正文
立正佼成会付属佼成病院耳鼻咽喉科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質cefozopranの耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性および安全性を評価する目的で，基礎的・臨床的検討を行った。

1. 方法

1) 組織移行性：耳鼻咽喉科手術患者25症例を対象に本剤1gを30分間点滴静注し，60～345分後の血漿中濃度，および各組織中濃度(扁桃11例，上顎洞粘膜11例，鼻汁7例，中耳腔肉芽5例）を測定した。

2) 臨床試験：対象は急性扁桃炎9例，扁桃周囲炎7例，扁桃周囲膿瘍7例，急性咽喉頭炎2例，咽頭側索膿瘍1例，口腔底蜂窩織炎2例，慢性副鼻腔炎8例，慢性中耳炎3例の39例で男性28例，女性11例，年齢は16歳から67歳であった。

2. 結果

1) 組織移行性：扁桃，上顎洞粘膜，鼻汁，中耳腔肉芽の各組織内濃度はそれぞれ0.7～14.1 μg/g，5.0～20.1 μg/g，3.7～12.1 μg/g，12.6～19.8 μg/gで移行率(組織/血清)はそれぞれ3.6～63.3％，35.7～169.8％，37.0～290.3％，7.4～161.0％であった。

2) 臨床試験：扁桃炎（急性扁桃炎，扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍）は有効率87.0％，咽喉頭炎（急性咽喉頭炎，咽頭側索膿瘍）は3例中2例が有効以上，慢性副鼻腔炎は8例中7例が有効以上，慢性中耳炎は3例中2例が有効以上，口腔底蜂窩織炎は2例中2例が有効以上であり，全体では39例中33例84.6％の高い有効率を得た。分離菌別細菌学的効果は，グラム陽性球菌で18株中16株88.9％の消失率，グラム陰性菌で10株中10株100％の消失率，嫌気性菌で12株中12株100％の合計95.0％の高い消失率が得られた。副作用は1例も認められず，臨床検査値異常は1例にGOT，GPTの上昇が認められた。

3. 結論

以上の成績からcefozopranは耳鼻咽喉科領域感染症に対し，有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: cefozopran，耳鼻咽喉科領域感染症，組織内移行，臨床効果，細菌学的効果

武田薬品工業株式会社において開発されたcefozopranは，グラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を持つ新規の注射用セフェム系抗生物質である[1]。この薬剤はβ-lactamaseに対し極めて安定で，かつ，この酵素に対する結合親和性が低く，*Staphylococcus aureus*を中心としたグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示すとされ，耳鼻咽喉科領域の感

*〒259-11 伊勢原市望星台

染症での有効性が期待される薬剤である。今回，我々は cefozopran の耳鼻咽喉科領域における本剤の有効性，安全性，および有用性を評価する目的で，基礎的・臨床的検討を行ったのでその結果について報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

耳鼻咽喉科にて手術を施行し，本剤の投与に同意の得られた25症例の患者（34検体）に対して，術前に cefozopran 1 g を点滴静注し，投与開始後60分から345分後に手術中に各組織を採取すると同時に静脈血も採取した。摘出した組織は直ちにディープフリーザーにて－80°C で測定時まで保存した。血液は採血後直ちに遠心し，血清を分離後，これも同様に測定まで－80°C にて凍結保存した。

各試料中の薬物濃度測定はバイオアッセイ法により測定した[2]。本法では，検出菌は *E. coli* NIHJ を使用し検体は0.1 M リン酸塩緩衝液（pH 7.0）で希釈した。

2. 臨床的検討

平成2年5月～平成3年2月に，東海大学医学部付属病院，東海大学大磯病院，東海大学東京病院，立正佼成会付属佼成病院の耳鼻咽喉科を受診した耳鼻咽喉科領域感染症患者で，原則として16歳以上の成人を対象とした。なお試験開始に先立ち，被験者になることについての同意を患者または家族から得た。

対象は急性扁桃炎9例，扁桃周囲炎7例，扁桃周囲膿瘍7例，急性咽喉頭炎3例，咽頭側索膿瘍1例，口腔底蜂窩織炎2例，慢性副鼻腔炎8例，慢性中耳炎6例の43例で男性30例，女性13例，年齢は16歳から67歳であった。

投与方法は，cefozopran を1回0.5 g ないし1 g を1日2回点滴静注した。他の抗菌剤，消炎鎮痛剤，解熱剤など本剤の治療効果に影響を及ぼす薬剤は原則として避けることにした。投与期間は，2～10日間，総投与量は，2～20 g であった。

臨床効果の判定は，中耳炎，副鼻腔炎，扁桃炎については日本化学療法学会耳鼻咽喉科領域感染症臨床効果判定基準案に従い，中耳炎においては耳痛，鼓膜（鼓室）発赤，中耳分泌物量，中耳分泌物性状の自他覚症状を評価項目とした。副鼻腔炎においては，自覚症状として，鼻漏，後鼻漏，鼻閉，頭痛を，他覚所見として鼻粘膜の発赤・腫脹，鼻汁量，鼻汁性状，後鼻漏量，X線検査所見を評価項目とした。扁桃炎・扁桃周囲炎・扁桃周囲膿瘍については咽頭痛，嚥下時痛の自覚症状と発赤，腫脹，膿苔（膿栓）の他覚所見を評価項目とし，他の疾患においては主治医の判断に任せた。細菌学的には投与開始前，投与後に標本を病巣から分離し，TCS ポーターまたはシードスワブ1号にて東京総合臨床検査センターへ送付し，細菌の分離，同定および MIC 測定を一括して行った。各施設においても細菌の分離，同定を行うこととした。また自覚症状，他覚所見の消失したものについては投与後の細菌検査は行わないこととした。

細菌学的効果の判定は，投与前に菌の分離を試み，検出した起炎菌の消長により，消失，一部消失，菌交代，不変，不明の5段階で判定した。

これらの臨床所見の推移と分離菌の消長などを総合的に勘案して主治医の判断により，著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5段階で判定した。

また，投与中は，臨床症状を詳細に観察し，投与前後に血液一般検査，肝機能検査，腎機能検査，尿検査等を行い，これらに対しての本剤の影響の有無についても検討した。

II. 検討結果

1. 基礎的検討

耳鼻咽喉科手術患者25症例を対象に本剤1 g を30分間点滴静注し，60～345分後の血清中濃度，および各組織中濃度（扁桃11例，上顎洞粘膜11例，鼻汁7例，中耳腔肉芽5例）を測定した。

扁桃，上顎洞粘膜，鼻汁，中耳腔肉芽の各血清中および組織内濃度を Table 1 に示した。扁桃組織では0.7～14.1 μg/g（平均5.7），上顎洞粘膜では5.0～20.1 μg/g（平均11.3），鼻汁への移行は3.7～12.1 μg/g，中耳腔肉芽へは12.6～19.8 μg/g で移行率（組織/血清）はそれぞれ3.63～63.3％，35.7～169.8％，37.0～290.3％，7.4～161.0％であった。

扁桃，副鼻腔粘膜，鼻汁，中耳肉芽への移行を対血清との経時的変化として Fig. 1 に示した。このうち副鼻腔粘膜と鼻汁について，2-コンパートメントモデルにおける α 相での検体採取ができなかったため1-コンパートメントモデルにより解析した。半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ2.67および2.60時間であり AUC はそれぞれ81.2および63.5 μg・hr/ml であった。

2. 臨床的検討

本剤を投与した43症例の一覧表を Table 2 にまとめた。症例1～6は慢性中耳炎，症例7～14は慢性副鼻腔炎，症例15～23は急性扁桃炎，症例24～30は扁桃周囲炎，症例31～37は扁桃周囲膿瘍，症例38～39は急性咽喉頭炎，症例40は急性喉頭蓋炎，症例41は咽頭側索膿瘍，症例42，43は口腔底蜂窩織炎である。以下各疾患別に詳述する。

Table 1. Plasma and tissue levels after 1g div of cefozopran

No.	Tissue	Time (minute)	Serum (μg/ml)	Tissue (μg/g)	Tissue/serum (%)
1	Tonsil	60	25.8	4.8	18.60
2		90	56.1	3.7	6.60
3		115	32.7	5.8	17.74
4		120	29.2	14.1	48.29
5		135	19.3	0.7	3.63
6		150	16.3	3.8	23.31
7		155	12.0	6.2	51.67
8		155	16.3	6.2	38.04
9		160	12.0	7.6	63.33
10		170	21.4	6.8	31.78
11		170	—	3.5	—
12	Maxillary sinus mucosa	80	32.7	17.9	54.74
13		90	22.1	16.0	72.40
14		130	33.9	20.1	59.29
15		150	20.3	11.1	54.68
16		158	18.8	13.4	71.28
17		170	19.9	7.1	35.68
18		215	16.3	12.8	78.53
19		280	5.3	9.0	169.81
20		333	3.1	5.0	161.29
21		345	3.6	5.5	152.78
22		345	4.2	6.6	157.14
23	Nasal discharge	70	32.7	12.1	37.00
24		85	22.1	8.5	38.46
25		135	—	9.3	—
26		150	20.3	10.9	53.69
27		309	3.1	9.0	290.32
28		330	4.2	5.1	121.43
29		345	3.6	3.7	102.78
30	Middle ear granulation	60	15.3	15.2	99.35
31		110	20.3	<1.5	7.39
32		222	20.2	17.0	84.16
33		260	12.6	12.6	100.00
34		307	12.3	19.8	160.98

① 慢性中耳炎

症例1～4が慢性中耳炎，症例5が慢性中耳炎急性増悪症，症例6が真珠腫性中耳炎の急性増悪症であった。症例3が菌の検索が薬剤投与前後で行われず効果の判定から除外し，症例4が投薬日数および回数不足(2回)ということで，効果の判定ができず，症例6では対象外疾患の真珠腫であったためにこれも効果は判定不能とした。したがって残りの3例において臨床効果が判定され，2例が有効，1例がやや有効の判定であった。やや有効の症例5においては，*Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis* の混合感染であり，MICから見ると効果が期待される症例であったが，6日間の投与において耳漏はやや減少するも消失せず，臨床効果はやや有効と判定した症例であった。症例1および症例2においては，慢性の耳漏を有する症例であったが，比較的長期（9日，10日）の投与で耳漏を消失させることが可能であり，臨床的に有効と判定された。

② 慢性副鼻腔炎

症例7～13が慢性副鼻腔炎，症例14が慢性副鼻腔炎急性増悪症である。通常の副鼻腔炎の起炎菌の *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* 等に対し，本剤はMICが0.1 μg/ml以下であり，臨床的に8例中2例が著効，5例が有効を示した。特に，*Pseudomonas cepacia* (MIC 1.56 μg/ml) が検出されているような例にも本剤は有効性を示していることが特筆できる。また嫌気性菌である *Peptostreptococcus* sp.に対してもMICが0.05 μg/mlと良好な抗菌力を示していることも注目に値する。

③ 急性陰窩性扁桃炎

症例15～23の9例が急性扁桃炎である。9例中4例が著効，3例が有効，2例がやや有効であった。*Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* 等に対しては低いMICを示し，臨床的にも有効性を示していた。やや有効であった症例18で

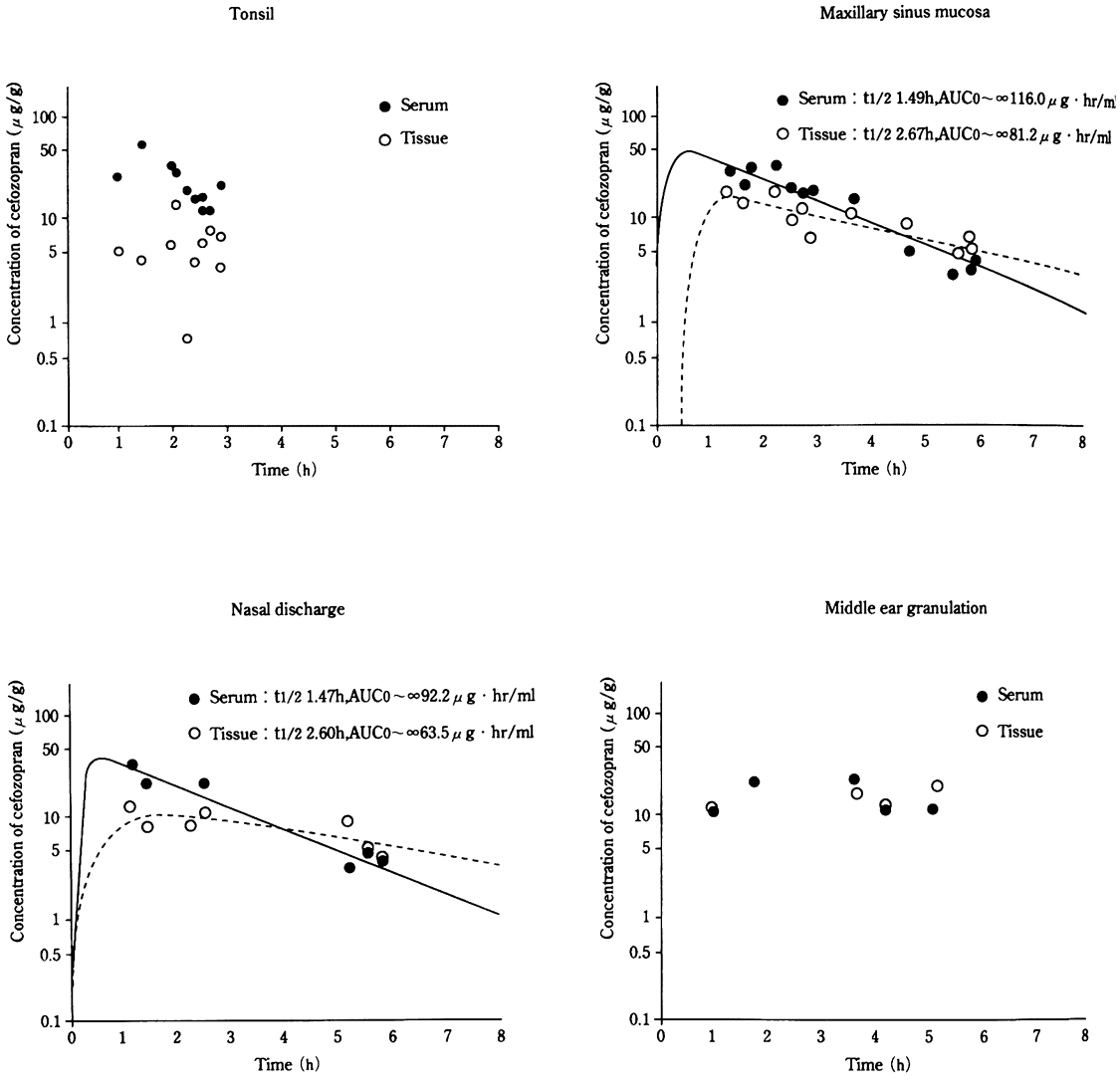

Fig. 1. Serum and tissue levels after 1g d.i. of cefozopran and simulation curve

は，*Streptococcus pyogenes* が投与前に検出され，投与後には消失していたが，膿栓が残存し，発赤も残存していたため，主治医判定では有効であったが，委員会判定基準によりやや有効と判定した症例であった。また症例22においても，*Streptococcus intermedius* (MIC 0.025 μg/ml)が消菌されていたが，やはり肉眼的に膿栓は消失せず，やや有効と厳しく判定した症例であった。これらの2症例を含めた9例の起炎菌に対するMICはすべて0.1 μg/ml以下であった。

④ 扁桃周囲炎

症例24から30までの7例が扁桃周囲炎である。扁桃炎から更に炎症がその周囲に波及し，膿瘍を形成する前の状態を扁桃周囲炎とし，扁桃炎とは区別している。しかしこの病態は扁桃炎と同じ起炎菌と考えるのが通常である。今回の検討でも *S. pyogenes* が2例で，*S. aureus* が4例また *S. agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* が検出されている。7例中4例が著効，2例が有効，1例がやや有効であった。症例30のやや有効と判定した1例は，膿栓は消失したものの扁桃の発赤，腫脹が消退せず，咽頭痛も軽減したに止まり，臨床的にやや有効と判定した症例であった。

⑤ 扁桃周囲膿瘍

症例31から37までの7例が扁桃周囲膿瘍症例である。7例中4例が著効，3例が有効で，全例で有効以

Table 2-1. Clinical summary of cefozopran

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC μg/ml) Before ↓ After	Bacterio-logical effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (g×times)	duration (days)	total dose(g)				
1	56	F	Chronic otitis media	1×2	9	16	*A. calcoaceticus* (3.13) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
2	37	M	Chronic otitis media	1×2	10	20	*S. aureus* (0.78) *A. xylosoxydans* (>100) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
3	51	M	Chronic otitis media	1×2	5	9	ND ↓ (−)	Unevaluable	Unevaluable	−
4	17	F	Chronic otitis media	1×1	2	2	*S. aureus* *Corynebacterium* sp. ↓ ND	Unevaluable	Unevaluable	−
5	57	M	Chronic otitis media acute exacerbation	1×2	6	11	*S. agalactiae* (0.025) *P. mirabillis* (0.1) ↓ ND	Unknown	Fair	−
6	58	F	Chronic otitis media with cholesteatoma	1×2	3	4	*S. aureus* (0.78) ↓ *S. aureus*	Unevaluable	Unevaluable	−
7	52	F	Chronic paranasal sinusitis	1×2	8	15	*M. luteus* (0.2) *P. cepacia* (1.56) ↓ ND	Unknown	Good	−
8	19	F	Chronic paranasal sinusitis	1×2	8	16	*S. pneumoniae* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
9	47	M	Chronic paranasal sinusitis	1×2	7	14	*H. influenzae* (0.05) *E. cloacae* (1.56) ↓ (−)	Eradicated	Fair	−
10	58	M	Chronic paranasal sinusitis	1×2	8	16	*H. influenzae* ↓ *K. pneumoniae* (0.1)	Replaced	Good	−
11	16	M	Chronic paranasal sinusitis	1×2	7	14	*S. constellatus* (0.39) ↓ MRSA (50)	Replaced	Good	−
12	16	F	Chronic paranasal sinusitis	1×2	7	14	*Peptostreptococcus* sp. (0.05) ↓ ND	Unknown	Good	−
13	18	M	Chronic paranasal sinusitis	1×2	7	14	*S. aureus* (0.78) ↓ *K. oxytoca* (0.1)	Replaced	Good	−
14	50	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	5	9	(−) ↓ (−)	Unknown	Excellent	−
15	24	F	Acute tonsillitis	1×2	6	12	*M. catarrhalis* (0.1) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
16	24	M	Acute tonsillitis	1×2	7	14	*S. anginosus* (0.2) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
17	23	F	Acute tonsillitis	1×2	7	14	Normal flora	Unknown	Excellent	−
18	18	M	Acute tonsillitis	1×2	5	9	*S. pyogenes* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Fair	−
19	44	M	Acute tonsillitis	1×2	5	9	*K. pneumoniae* (0.1) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
20	35	M	Acute tonsillitis	1×2	6	11	*M. catarrhalis* (0.05) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
21	37	M	Acute tonsillitis	1×2	8	15	*M. catarrhalis* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Good	−

ND: not done

Table 2-2. Clinical summary of cefozopran

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC μg/ml) Before ↓ After	Bacterio-logical effect	Clinical effect	Notes
				daily dose (g × times)	duration (days)	total dose(g)				
22	20	F	Acute tonsillitis	1×2	9	16	*S. intermedius* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Fair	
23	33	M	Acute tonsillitis	1×2	7	13	*H. influenzae* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
24	34	M	Acute peritonsillitis	1×2	6	12	*S. pyogenes* (0.025) *S. aureus* (0.78) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	GOT ↑ 21 → 38 GPT ↑ 29 → 51
25	67	F	Acute peritonsillitis	1×2	8	16	*S. pyogenes* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
26	55	M	Acute peritonsillitis	1×2	8	16	*S. aureus* (0.78) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
27	27	M	Acute peritonsillitis	1×2	6	11	*S. agalactiae* (0.05) *S. aureus* (0.78) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
28	17	M	Acute peritonsillitis	1×2	8	16	*S. aureus* (0.78) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
29	26	M	Acute peritonsillitis	1×2	6	11	*S. pneumoniae* (0.1) ↓ (−)	Eradicated	Good	
30	22	M	Acute peritonsillitis	1×2	5	10	MRSA (100) ↓ MRSA (100) *S. anginosus* (0.78)	Persisted	Fair	
31	35	F	Acute peritonsillar abscess	1×2	4	7	*P. prevotii* (0.025) *P. intermedia* (0.39) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	
32	17	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	6	10	*P. micros* (0.1) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
33	42	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	6	11	*S. intermedius* (0.05) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
34	25	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	6	12	*S. sureus* (0.78) *P. asaccharolyticus* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
35	39	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	8	14	*P. micros* (0.1) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
36	18	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	8	15	*B. capillosus* (0.2) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
37	47	M	Acute peritonsillar abscess	1×2	7	13	*S. milleri* (0.05) *P. micros* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Good	−
38	32	M	Acute laryngitis	0.5×2	3	3	*S. agalactiae* (0.2) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
39	47	M	Acute laryngitis	0.5×2	4	3.5	*E. cloacae* (0.1) ↓ ND	Unknown	Fair	−
40	46	M	Acute laryngitis	1×2	9	17	ND	Unevaluable	Unevaluable	
41	33	F	Pharyngeal abscess	0.5×2	6	6	*S. intermedius* (0.025) ↓ (−)	Eradicated	Excellent	−
42	50	F	Ludwig's angina	1×2	5	9	*S. anginosus* (0.2) ↓ *S. anginosus*	Persisted	Excellent	−
43	42	M	Ludwig's angina	1×2	8	16	*S. morbillorum* (0.2) ↓ (−)	Eradicated	Good	−

ND: not done

Table 3. Efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Chronic otitis media	2		2			2/2
Chronic otitis media acute exacerbation	1			1		0/1
sub total	3		2	1		2/3
Chronic sinusitis	7	1	5	1		6/7
Chronic sinusitis acute exacerbation	1	1				1/1
sub total	8	2	5	1		7/8
Acute tonsillitis	9	4	3	2		7/9
Acute peritonsillitis	7	4	2	1		6/7
Peritonsillar abscess	7	4	3			7/7
sub total	23	12	8	3		20/23(87.0)
Acute laryngitis	2	1		1		1/2
Pharyngeal abscess	1	1				1/1
sub total	3	2		1		2/3
Ludwig's angina	2	1	1			2/2
Total	39	17	16	6		33/39(84.6)

上の臨床効果が得られた。扁桃周囲膿瘍においては同じ扁桃感染症でも前2者の扁桃炎，扁桃周囲炎と異なり，嫌気性菌の関与が高いことが一般的であり，今回の検討においても *Peotostreptococcus micros* が3例で，*Peotostreptococcus prevotii*，*Prevotella intermedia*，*Peotostreptococcus asaccharolyticus*，*Bacteroides capillosus* 等 *S. aureus* との混合感染の1例とともに全例が嫌気性菌が起炎菌と考えられた症例であった。これらの嫌気性菌に対しては本剤は全てMICが0.1 μg/ml以下と高い抗菌力を示した。

⑥ 急性咽喉頭炎

急性咽喉頭炎に対しては通常は注射用抗生剤を使うことは稀である。症例38～40の3例は発熱，咽頭痛に伴い，嚥下障害を伴う症例であり，重症の咽喉頭炎であった。これらにcefozopranを投与し1例が著効，1例が有効，1例がやや有効であった。有効を示した症例40は投与前の菌検索がなされておらず，臨床効果は不採用とした。症例39のやや有効の1例は，咽頭痛は消失し，咽頭の発赤，腫脹は消褪するも痰，咳が増強し発熱も持続したために臨床的にやや有効と判定した。

⑦ 咽頭側索膿瘍

症例41は咽頭側索炎が増悪し，膿瘍を形成し嚥下困難を来した症例である。本剤0.5g 1日2回の投与1週間で咽頭痛，嚥下困難等の自覚症状，咽頭発赤腫脹等の他覚所見は消失し，著効と判定した。起炎菌は *S. intermedius*（MIC 0.025 μg/ml）と考えられた。

⑧ 口腔底蜂窩織炎（*Ludwig's angina*）

症例42と43はいわゆるルードイッヒアンギーナといわれる口腔底蜂窩織炎である。嚥下痛，嚥下困難等重症な疾患であるが，本剤の投与5日間または8日間の投与にて自覚症状，他覚的所見は消失し，2例ともに有効以上であった。

以上の臨床成績のまとめをTable 3に示した。43例中，前述の臨床効果の判定から除外された4例（投与前菌検索なし2例，感染症診断名対象外1例，投与日数不足1例）を除いた39例において17例が著効，16例が有効，6例がやや有効であり，有効84.6％と極めて良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみると，Table 4に示すように，グラム陽性菌では，*S. aureus* で8株中1株のみ存続し，あとの7株が消菌されている。グラム陽性菌全体で18株中16株が消菌できグラム陽性菌18株中の消失率は88.9％であった。一方グラム陰性菌では，検出した10株中10株全部が消菌され，消菌率は100％であった。さらには，膿瘍系の感染症で多く検出された嫌気性菌でも12株中12株の全菌種が消菌可能であった。全体でも40株中38株が消菌でき，消菌率は95.0％であった。

経過の観察できた43症例について副作用がみられた症例は1例もなかった。本剤投与前後の臨床検査値

Table 4. Bacteriological response to cefozopran

Organism		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
G(+)	*S. aureus*	8	7	1	7/8
	S. pneumoniae	2	2		2/2
	S. pyogenes	3	3		3/3
	S. agalactiae	2	2		2/2
	S. anginosus	2	1	1	1/2
	Streptococcus sp.	1	1		1/1
	sub total	18	16	2	16/18 (88.9%)
G(−)	*M. catarrhalis*	3	3		3/3
	H. influenzae	3	3		3/3
	Klebsiella sp.	1	1		1/1
	Enterobacter sp.	1	1		1/1
	Acinetobacter sp.	1	1		1/1
	A. xylosoxydans	1	1		1/1
	sub total	10	10		10/10 (100%)
Anaerobes	*S. constellatus*	1	1		1/1
	Str. intermedius	3	3		3/3
	S. morbillorum	1	1		1/1
	P. micros	3	3		3/3
	Peptostreptococcus sp.	2	2		2/2
	Bacteroides sp.	2	2		2/2
	sub total	12	12		12/12 (100%)
Total		40	38	2	38/40 (95.0%)

は31例で投与前後で検索され，症例24の1例のみで，GOTおよびGPTの上昇が認められたが，GOT 21→38，GPT 29→51と軽度の変動であり，臨床上問題となるものではなかった。

III. 考　　察

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は，化学療法剤の普及，汎用，また生体側の条件の変化により，その検出菌種および，薬剤感受性分布が徐々に変化してきており，抗生剤を使用する医師側もそれに応じて，投与薬剤を変更していく必要性がある。

近年における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は，MRSAを代表とする耐性ブドウ球菌とβ-lactamaseを産生するグラム陰性菌（*H. influenzae*，*Moraxella catarrhalis*など）の増加および*P. aeruginosa*の問題が上げられる。例えば，溶連菌でおこる急性扁桃炎では古典的なアンピシリン誘導体を使用することにより現在でも高い有効性を示している。しかし，急性中耳炎，急性副鼻腔炎などの代表的な耳鼻咽喉科疾患の起炎菌の一つであるインフルエンザ桿菌の約20％にβ-lactamase産生株があり，ampicillin (ABPC) に耐性を示すことが分かってきた。またグラム陰性桿菌である*M. catarrhalis*が上気道感染症の起炎菌として注目され，またそのほとんどのものがβ-lactamase産生株であることが報告されるようになってきた[3]。この傾向は従来のABPCや第一世代のセフェム系のスタンダードな薬剤に対し無効例が増加してくることにつながっていると考えられる。

セフェム系薬剤はペニシリン剤ほどの強いアナフィラキシー反応が少なく安全面の点で安心して使える薬剤と言える。またセフェム系抗生剤は高い抗菌活性を有し，かつ比較的毒性が低いため広く耳鼻咽喉科領域感染症の治療に用いられている。

近年のこういった菌側の問題，およびセフェムの安全性を踏まえて*H. influenzae*を中心としたグラム陰性桿菌をターゲットにして新しい第三世代のセフェム系薬剤が開発されてきた[4~10]。これらの第三世代注射用セフェム剤は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を特徴とするが，一部のものを除き，グラム陽性球菌や*P. aeruginosa*に対する抗菌力は十分とはいえない。

武田薬品研究所で新しく開発された注射用抗生剤のcefozopranはこういった経緯を踏まえ，*S. aureus*を含めたグラム陽性菌から*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌に対し幅広く強い抗菌力を示し，既存のセフェム剤に見られないバランスのとれた薬剤であるとされている。またセファロスポリナーゼ高度産生菌である*Citrobacter freundii*および*Enterobacter cloacae*に対して既存のセフェム剤より強い抗菌力を示すことが特徴であり，*P. aeruginosa*に対してもceftazidimeと同等以上の抗菌力を示すとされている。またβ-lactamaseに対し高い安定性を示し，かつ親和性は低

い。さらに血清蛋白結合率が小さく，そのほとんどが遊離体で存在し，これらは主として尿中に排泄されるといった特徴を有している[1]。

今回本剤での基礎的検討で，耳鼻咽喉科領域において扁桃，中耳粘膜，上顎洞粘膜等への組織移行性を検討したが，扁桃では0.7〜14.1 μg/g（平均5.7 μg/g），上顎洞粘膜では5.0〜20.1 μg/g（平均11.3 μg/g），鼻汁中には3.7〜12.1 μg/g，中耳腔肉芽内には12.6〜19.8 μg/gと血中濃度（Fig. 1）に比較しても良好な移行性を示した。この結果は他施設の結果[1]ともほぼ一致した。

今回の耳鼻咽喉科領域のおもな感染症の検出菌として *S. aureus*，*S. pneumoniae*，*S. pyogenes*，*S. agalactiae*，*S. anginosus* 等の耳鼻咽喉科感染症の代表的な起炎菌であるグラム陽性球菌が検出され，また *Moraxella catarrhalis*，*H. influenzae* を代表とするグラム陰性桿菌に対しても，さらには膿瘍系で主に検出される種々の嫌気性菌に対してもいずれもTable 2に示したようにMICが低いことが示されている。また今回は検出されなかったが，*P. aeruginosa* は耳鼻咽喉科感染症では重要な起炎菌であるが，この菌株に対するcefozopranのMICが極めて低い[1]ことからも本剤の臨床的な有効性が十分推察され，また *P. cepacia* が1例ではあったがそのMICが1.56 μg/mlと低いMICを示している。

実際の臨床的検討ではその *in vitro* の成績を反映し，臨床成績は，84.6％という高い有効率が得られた。特に従来から成績が悪い，耳鼻咽喉科慢性疾患または慢性疾患の急性増悪症においても11例中9例の81.8％と高い有効率を示し，臨床的に重症な入院を必要とする急性感染症についても28例中24例85.7％の非常に優れた成績が得られている。

また，今回検討した43例の重症度の分布は，中等症26例，重症17例と注射剤の適応が必要な重症の症例が多く，重症症例の有効率は82.3％と高率であった。即ち，急性疾患でかつ重症で点滴治療が必要な場合に，実に信頼性の高い薬剤であると言える。

細菌学的効果を検出菌別に検討したTable 4でもグラム陽性菌で88.9％，グラム陰性菌で100％，嫌気性菌で100％，全体で95.0％の高い消失率が得られ，耳鼻咽喉科領域の感染症の原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを反映する結果が得られている。

Cefozopranの安全性については，我々が検討した43例について副作用は1例も認められず，臨床検査値の異常はGOTおよびGPTの軽度の上昇が1例に認められたのみであり臨床上問題となるものではなかった。

以上の結果から考えて，本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して，注射剤の適応となる重症症例に対して第一選択剤として効果が期待できる有用性の高い薬剤と考えられる。

文　献

1) 大森弘之：第40回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。Cefozopran（SCE-2787）
2) 竹田益雄，他：生体試料中のcefozopran微生物学的定量法。Chemotherapy 41(S-4)：135〜141，1993
3) 馬場駿吉：ニューキノロンと感染症—耳鼻咽喉科領域。診断と治療 74：1386〜1391，1986
4) 新川　敦，田村嘉之，清水浩二，三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるCefotiam hexetilの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-6)：805〜811，1988
5) 新川　敦，田村嘉之，清水浩二，三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 36(S-1)：1046〜1055，1988
6) 新川　敦，田村嘉之，小川　裕，三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-3)：766〜774，1989
7) 新川　敦，三宅浩郷：Cefuroxime axetil（CXM-AX）の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討。Chemotherapy 34(S-5)：1049〜1055，1986
8) 新川　敦，木村栄成，橘田　豊，三宅浩郷，佐藤むつみ，高橋秀明，坂井　真：耳鼻咽喉科領域におけるME 1207の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-2)：627〜635，1992
9) 新川　敦，木村栄成，橘田　豊，三宅浩郷，佐藤むつみ，高橋秀明，坂井　真：耳鼻咽喉科領域におけるS-1108の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41(S-1)：645〜655，1993
10) 新川　敦，他：耳鼻咽喉科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-4)：632〜640，1992

Bacic and clinical studies on cefozopran in otorhinolaryngological infections

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Hideaki Takahashi, Hirosato Miyake
Department of otorhinolaryngology, School of Medicine Tokai University
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan
Tadashi Akitaya, Norio Idei
Department of otorhinolaryngology, Tokai University Oiso Hospital
Mutsumi Satou, Tatsumi Kaga, Makoto Sakai
Department of otorhinolaryngology, Tokai University Tokyo Hospital
Yutaka Ogawa, Masafumi Anahara
Department of otorhinolaryngology, Rissyo Koseikai Hospital

Bacic and clinical studies on cefozopran a new cephem antimicrobial agent in otorhinolaryngological infections were performed.

In basic study, serum and tissue (tonsil in 11, middle ear mucosa in 5, maxillary sinus mucosa in 11, nasal discharge in 7) concentration of cefozopran were measured after intravenous administration of 1 g at 34 cases of otorhinolaryngological operations. The concentration of cefozopran in serum, tonsil, middle ear mucosa, maxillary sinus mucosa and nasal discharge were 3.1～56.1 μg/g, 0.7～14.1 μg/g, 12.6～19.8 μg/g, 5.0～20.1 μg/g and 3.7～12.1 μg/g.

In clinical study, a total of 39 patients with otorhinolaryngological infections, comprising chronic paranasal sinusitis, chronic purulent otitis media, acute tonsillitis, peritonsillitis, peritonsillar abscess, acute pharyigitis, acute pharyngeal abscess, and Ludwig's angina were administered. Clinical efficacy was excellent in 17, good in 16, fair in 6, and overall efficacy rate was 84.6% excluding 4 cases of unknown bacteriae.

Bacteriologically, 40 strains were isolated in 39 patients, a high eradication rate of 95.0% was achieved: 88.9% for gram-positive, 100% for gram-negative and 100% for anaerobes.

No adverse effects were observed and in laboratory findings, no abnormal changes were noticed except for one case of the elevation of GOT and GPT.

The results suggest that cefozopran is an useful oral antibiotic for the treatment of many otorhinolaryngological infections.