Cefozopranの耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

宮本 直哉・馬場 駿吉・山本真一郎
田中伊佐武・小関 晶嗣
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横田 明・伊藤 弘美
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

伊藤 晴夫・伊佐治広子
厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

加藤 真二・北条 郷明・鈴木 美穂
厚生連尾西病院耳鼻咽喉科

島田純一郎・永田総一郎
厚生連加茂病院耳鼻咽喉科

新規の注射用セファロスポリン系抗生物質cefozopran（CZOP）の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

1. 耳鼻咽喉科感染症由来の臨床分離株（*Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*）に対する抗菌力は，対照薬のceftazidime, cefuzonam, cefclidinに比べて優れたものであった。

2. 1g静注または点滴静注後の体液組織内濃度は，中耳粘膜が8.1～57.9 μg/g（平均29.7 μg/g），中耳分泌物が0.8～14.8 μg/g（平均6.4 μg/g），唾液腺組織が16.7～30.5 μg/g（平均21.9 μg/g），鼻汁が1.1～26.2 μg/g（平均9.3 μg/g），口蓋扁桃組織が1.1～31.9 μg/g（平均8.3 μg/g），上顎洞粘膜が3.9～44.3 μg/g（平均21.4 μg/g），鼻茸が1.6～39.6 μg/g（平均15.4 μg/g）であった。

3. 耳鼻咽喉科領域感染症94例に対する有効率は，全体で85.1％であった。自他覚的副作用としては1例に皮疹が，臨床検査値異常としては5例に軽度の肝機能障害，1例にカリウムの上昇がみられた。

以上より，本剤は耳鼻咽喉科領域感染症，特に緑膿菌感染症に対し高い有効性と安全性を持つ有用性の高い注射用セファロスポリン系抗生物質であると思われた。

Key words: cefozopran（CZOP），抗菌力，組織移行，耳鼻咽喉科領域感染症

Cefozopran（以下CZOPと略す）は，武田薬品工業株式会社で開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にわたりバランスのとれた抗菌スペクトルを有し，セファロスポリナーゼ高度産生菌である*Citrobacter freundii*および*Escherichia coli*に対しても既存のセフェム剤より強い抗菌力を示すといわれる[1]。

各種毒性試験，一般薬理試験および臨床第I相試験成績からみて，安全性ならびに臨床における有用性が期待されたので，今回われわれはCZOPを耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し，その有効性，安全性ならびに有用性について検討するとともに基礎的検討も行ったので併せて報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

当教室保存の標準菌株10株と耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株*Staphylococcus aureus*[methicillin sensitive *S. aureus*（MSSA）]15株，*Proteus mirabilis* 13株，*Pseudomonas aeruginosa* 14株に対するMICを日本化学療法学会標準法[2]に基づき寒天平板希釈法で測定した。なお菌の接種量は10^6CFU/mlとし

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

た。また対照薬はceftazidime（以下CAZと略す），cefuzonam（以下CZONと略す），cefclidin（以下CFCLと略す）とした。

2. 体液組織内移行

同意の得られた手術患者および耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象にCZOPの各種体液組織内への移行性を検討した。すなわち本剤CZOP 1 gを静注または点滴静注後の中耳粘膜，中耳分泌物，唾液腺組織，鼻汁，口蓋扁桃組織，上顎洞粘膜，鼻茸および血清内のCZOP濃度をbioassay法にて測定した。

3. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症患者97例に対し本剤1回0.25～1 gを1日2回静注または点滴静注し，臨床効果，細菌学的効果，安全性について検討した。患者の

Table 1. Antibacterial activity against standard strains

Strain		MIC (μg/ml, (10^8cfu/ml))			
		cefozopran	ceftazidime	cefuzonam	cefclidin
S. aureus	209JC2	0.025	6.25	0.39	3.13
S. aureus	Terajima	0.05	6.25	0.39	3.13
M. luteus	ATCC9341	0.025	0.39	0.025	0.025
B. subtilis	ATCC6633	0.025	3.13	0.20	1.56
E. coli	ATCC39188	0.025	0.05	0.025	0.10
E. coli	BIHS JC-2	0.025	0.05	0.025	0.10
P. mirabilis	IFO3849	0.025	0.05	0.20	0.20
P. vulgaris	OX19	0.025	0.025	0.025	0.05
M. morganii	IFO3848	0.025	0.025	0.025	0.025
P. aeruginosa	NCTC10490	0.025	0.78	0.39	0.20

Table 2. MIC distribution against clinical isolates

S. aureus 15 strains

MIC (μg/ml)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
cefozopran		5	10										
ceftazidime									12	3			
cefuzonam					4	9	2						
cefclidin								1	6	8			

P. mirabilis 13 strains

MIC (μg/ml)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
cefozopran		13											
ceftazidime								8	5				
cefuzonam					9	4							
cefclidin								10	3				

P. aeruginosa 14 strains

MIC (μg/ml)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
cefozopran	4	4	2	3								1	
ceftazidime					3	7	2	1	1				
cefuzonam							3		7	2	2		
cefclidin			2	5	2	4							1

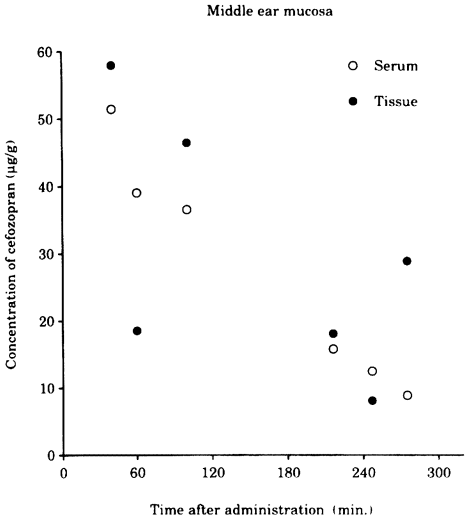

Fig. 1. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

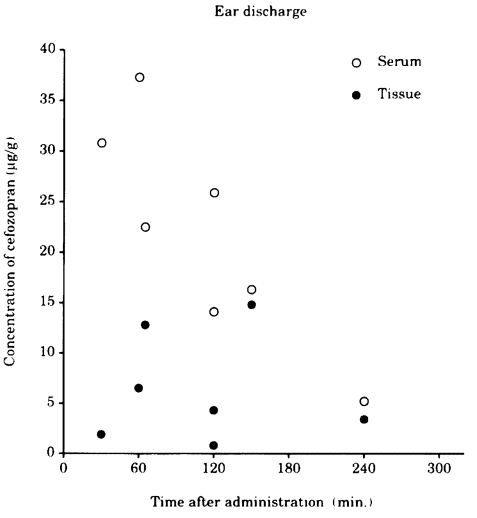

Fig. 2. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

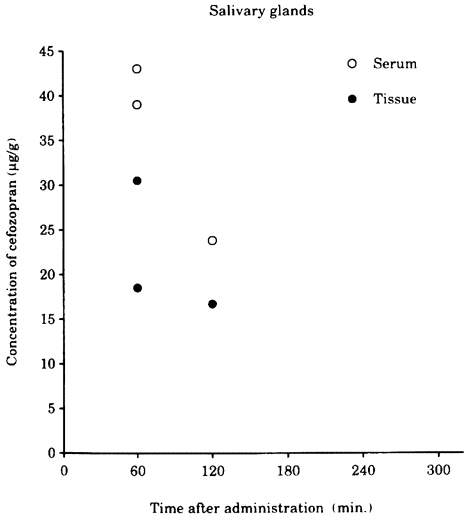

Fig. 3. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

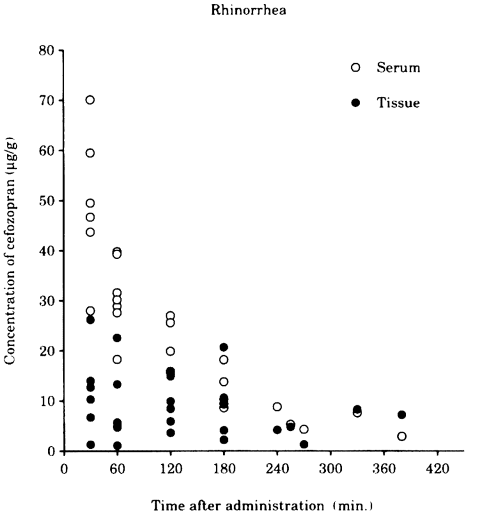

Fig. 4. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

年齢は19歳から80歳で，投与日数は1日から10日，総投与量は2 gから20 gであった。症例の内訳は，急性化膿性中耳炎11例，慢性化膿性中耳炎急性増悪症15例，慢性中耳炎1例，急性副鼻腔炎2例，慢性副鼻腔炎急性増悪症4例，慢性副鼻腔炎4例，，急性扁桃炎41例，扁桃周囲炎6例，扁桃周囲膿瘍5例，急性咽頭炎1例，急性喉頭炎3例，化膿性唾液腺炎3例，鼻前庭膿瘍1例であった。

II. 結　　果

1. 抗菌力

標準菌株に対する抗菌力をTable 1に示す。本剤の*S. aureus*(209 JC 2株，Terajima株)に対する抗菌力は0.025 μg/mlおよび0.05 μg/mlであり対照薬剤と比べて最も優れたものであった。また*P. aeruginosa*(NCTC 10490株)を含むグラム陰性菌に対しても本剤は最も優れた抗菌力を持ち，幅広い抗菌スペクトルを示した。

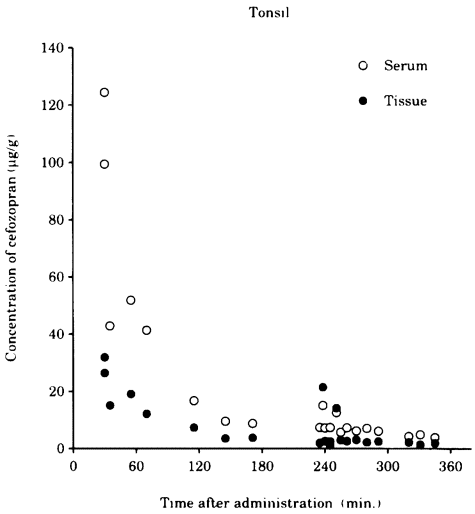

Fig. 5. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

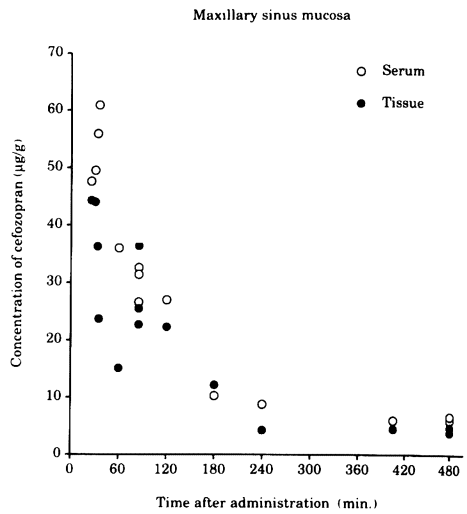

Fig. 6. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

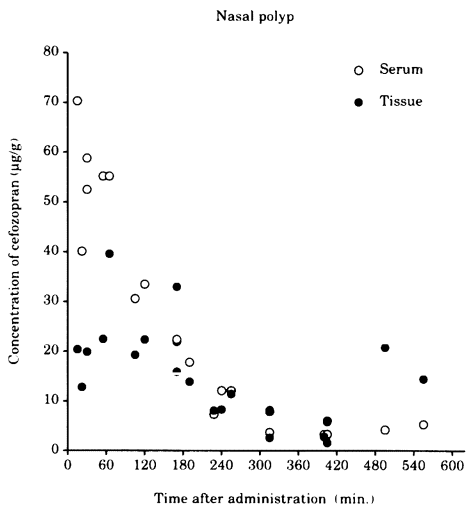

Fig. 7. Serum and tissue concentration of cefozopran after administraion of 1g.

当教室保存の臨床分離株に対するMIC分布をTable 2に示す。*S. aureus* 15株に対しては全株とも0.10 μg/mlであった。*P. mirabilis* 13株に対しては全株とも0.005 μg/mlであり，対照薬剤よりも優れたものであった。また，しばしば耳鼻咽喉科領域における難治性感染症の起炎菌となる *P. aeruginosa* 14株に対しては13株が0.2 μg/ml以下で発育が阻止された。

2. 体液組織内移行

本剤の中耳粘膜への移行をFig. 1に示す。本剤投与40分から275分後の組織内濃度は8.1～57.9 μg/g（平均29.7 μg/g）で，対血清比は平均で1.49で血清値を上回った。

中耳分泌物への移行をFig. 2に示す。投与30分から240分後の濃度は0.8～14.8 μg/g（平均6.4 μg/g）で，対血清比は平均で0.39であった。

唾液腺組織への移行をFig. 3に示す。投与60分から120分後の組織内濃度は16.7～30.5 μg/g（平均21.9 μg/g）で，対血清比は平均で0.63であった。

鼻汁への移行をFig. 4に示す。投与30分から380分後の濃度は1.1～26.2 μg/g（平均9.3 μg/g）で，対血清比は平均で0.57であった。

口蓋扁桃組織への移行をFig. 5に示す。投与30分から355分後の組織内濃度は1.1～31.9 μg/g（平均8.3 μg/g）で，対血清比は平均で0.45であった。

上顎洞粘膜への移行をFig. 6に示す。投与25分から480分後の組織内濃度は3.9～44.3 μg/g（平均21.4 μg/g）で，対血清比は平均で0.76であった。

最後に鼻茸への移行をFig. 7に示す。投与15分から555分後の組織内濃度は1.6～39.6 μg/g（平均15.4 μg/g）で，対血清比は平均で1.01であった。

3. 臨床成績

症例一覧表をTable 3に示す。また除外脱落例を除いた94例の疾患別臨床効果をTable 4に示す。各疾

Table 3-1. Clinical summary

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dosage				Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Side-effect	Remarks
				daily dose	duration (days)	total dose	route						
1	60	F	Acute otitis media	0.5 g×2	10	20	ivd	*E. coli*	0.05	Eradicated	Good	(−)	GPT ↑ (11 → 60)
2	34	F	Acute otitis media	1 g×2	6	12	iv	*S. aureus*	0.78	Unchanged	Poor	(−)	
3	35	F	Acute otitis media	0.5 g×2	3	3	ivd	(−)		Unknown	Excellent	(−)	
4	46	M	Acute otitis media	0.5 g×2	4	4	ivd	MRSA	3.13	Replaced	Good	(−)	
5	29	F	Acute otitis media	0.25 g×2	7	3.5	iv	*S. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	
6	80	M	Acute otitis media	1 g×2	1	2	ivd	*S. aureus* C.N.S.	0.78 0.39	Unknown	Unknown	Eruption	
7	58	F	Acute otitis media	1 g×2	7	14	ivd	C.N.S.	0.39	Eradicated	Good	(−)	
8	35	F	Acute otitis media	1 g×2	7	14	ivd	*S. aureus*	0.39	Eradicated	Good	(−)	
9	55	F	Acute otitis media	0.5 g×2	9	8.5	iv	*P. aeruginosa* *K. rhinoscleromatis*	0.78 0.025			(−)	
10	36	F	Acute otitis media	0.5 g×2	8	7.5	iv	*S. aureus*	0.39	Eradicated	Good	(−)	
11	60	F	Acute otitis media	1 g×2	6	12	ivd	*S. pneumoniae*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
12	77	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	8	7.5	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
13	42	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	4	4	iv	*S. agalactiae* *S. aureus*	0.1 0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
14	45	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	5	5	iv	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
15	55	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
16	57	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	iv	*K. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	
17	73	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	ivd	*A. calcoaceticus*	6.25	Eradicated	Excellent	(−)	
18	64	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	6	5.5	iv	*P. aeruginosa* *A. xylosoxidans*	0.78 100	Eradicated	Good	(−)	
19	39	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	3	6	iv	*P. aeruginosa*	0.39	Eradicated	Excellent	(−)	
20	67	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.25 g×2	7	3.25	iv	C.N.S.	0.39	Eradicated	Good	(−)	

Table 3-2. Clinical summary

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dosage				Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Side-effect	Remarks
				daily dose	duration (days)	total dose	route						
21	58	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	4	8	ivd	*S. haemolyticus*	0.39	Eradicated	Excellent	(−)	
22	57	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	ivd	*S. aureus*	0.78	Unchanged	Good	(−)	
23	61	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	6	12	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
24	69	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	ivd	*P. aeruginasa* *A. calcoaceticus*	0.78 0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
25	45	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	3	3	iv	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
26	72	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 g×2	3	3	iv	*S. pyogenes* *P. aeruginosa*	0.05 0.78	Eradicated	Excellent	(−)	
27	61	F	Chronic otitis media	0.5 g×2	3	3	iv	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Fair	(−)	
28	35	F	Acute paranasal sinusitis	1 g×2 0.5 g×2	0.5 6	7	ivd	(−)		Unknown	Fair	(−)	
29	50	M	Acute paranasal sinusitis	1 g×2	7	14	iv	*E. coli*	0.1	Eradicated	Excellent	(−)	
30	57	F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	0.5 g×2	6	6	iv	*K. oxytaca*	0.05	Eradicated	Fair	(−)	
31	49	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	0.5 g×2	9	9	iv	*S. constellatus*	1.56	Replaced	Fair	(−)	
32	37	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1 g×2	7	14	iv	*P. diminuta*	0.025	Unknown	Good	(−)	
33	65	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	0.5 g×2	7	7	iv	*S. pneumoniae*	0.025	Eradicated	Good	(−)	
34	54	M	Chronic paranasal sinusitis	1 g×2	8	16	ivd	*S. anginosus*	0.1	Replaced	Good	(−)	
35	37	M	Chronic paranasal sinusitis	1 g×2	10	20	ivd	(−)		Unknown	Fair	(−)	
36	67	F	Chronic paranasal sinusitis	0.5 g×2	7	7	ivd	C.N.S.	0.2	Unknown	Poor	(−)	
37	65	F	Chronic paranasal sinusitis	0.5 g×2	8	8	iv	C.N.S.	0.78	Unchanged	Poor	(−)	
38	22	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	5	4.5	ivd	*H. influenzae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	
39	31	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	5	5	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
40	39	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	3	3	ivd	*S. pyogenes*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	

Table 3-3. Clinical summary

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dosage				Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Side-effect	Remarks
				daily dose	duration (days)	total dose	route						
41	19	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	6	6	iv	*H. influenzae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	
42	24	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	5	5	iv	*S. pyogenes*	0.05	Eradicated	Good	(−)	GOT ↑ (25→41→29)
43	24	F	Acute tonsillitis	0.25 g×2 0.5 g×2	3 2.5	4.5	iv	*S. pyogenes*	0.025	Unknown	Good	(−)	
44	20	F	Acute tonsillitis	1 g×2	7	14	ivd	*S. pyogenes*	0.025	Eradicated	Good	(−)	
45	22	F	Acute tonsillitis	1 g×2	3	6	iv	*M. catarrhalis*	0.39	Eradicated	Excellent	(−)	
46	23	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	3	3	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
47	65	F	Acute tonsillitis	1 g×2	6	12	ivd	*K. pneumoniae*	0.1	Eradicated	Excellent	(−)	
48	24	F	Acute tonsillitis	1 g×2	7	14	iv	*S. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
49	23	M	Acute tonsillitis	1 g×2	4	8	ivd	*M. catarrhalis*	0.1	Eradicated	Excellent	(−)	
50	30	F	Acute tonsillitis	0.25 g×2	5	2.5	ivd	*S. pyogenes* *S. aureus*	0.025 0.39	Eradicated	Excellent	(−)	
51	20	F	Acute tonsillitis	0.25 g×2	5	2.5	iv	*S. dysgalactiae* *H. influenzae*	0.05 0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
52	33	M	Acute tonsillitis	0.25 g×2	7	3.5	iv	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
53	22	F	Acute tonsillitis	1 g×2	6	12	ivd	*S. intermedius*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
54	22	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	4	3.5	iv	*M. catarrhalis*	0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
55	28	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	3	3	iv	*H. influenzae*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
56	24	F	Acute tonsillitis	1 g×2	7	14	ivd	*S. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Fair	(−)	
57	34	F	Acute tonsillitis	1 g×2	6	12	ivd	*S. aureus*	0.78	Eradicated	Good	(−)	
58	28	M	Acute tonsillitis	1 g×2	7	14	ivd	*M. catarrhalis*	0.025	Eradicated	Good	(−)	
59	32	M	Acute tonsillitis	1 g×2	6	12	ivd	*S. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	GPT ↑ (26 → 42) LDH ↑ (295 → 423)
60	25	M	Acute tonsillitis	1 g×2	4	7	ivd	*S. agalactiae*	0.1	Unchanged	Poor	(−)	
61	62	F	Acute tonsillitis	1 g×2	5	9	ivd	*H. influenzae*	0.1	Eradicated	Excellent	(−)	
62	34	M	Acute tonsillitis	1 g×2	5	10	ivd	*S. pneumoniae*	0.05	Eradicated	Good	(−)	
63	36	F	Acute tonsillitis	1 g×2	3	6	ivd	*S. pyogenes*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
64	22	F	Acute tonsillitis	1 g×2	4	8	ivd	*S. pneumoniae*	0.05	Unknown	Unknown	(−)	

Table 3-4. Clinical summary

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dosage				Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Side-effect	Remarks
				daily dose	duration (days)	total dose	route						
65	65	F	Acute tonsillitis	1 g×2	3	6	ivd	*S. constellatus*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
66	26	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	5	5	ivd	*S. dysgalactiae* *M. catarrhalis*	0.1 0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
67	34	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	3	3	ivd	*S. agalactiae*	0.05	Unknown	Good	(−)	
68	30	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	3	3	ivd	*H. influenzae*	0.025	Unknown	Excellent	(−)	
69	36	F	Acute tonsillitis	1 g×2	3	3	ivd	*P. asaccharolyticus*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
70	40	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	4	3.5	ivd	*M. catarrhalis*	0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
71	27	M	Acute tonsillitis	0.5 g×2	4	4	ivd	*S. pyogenes*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
72	22	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	7	7	iv	*M. catarrhalis*	0.2	Eradicated	Good	(−)	
73	39	M	Acute tonsillitis	1 g×2	4	8	ivd	*S. pyogenes*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	GOT ↑ (20 → 42)
74	25	F	Acute tonsillitis	0.5 g×2	4	3.5	iv	*S. aureus* *S. pneumoniae*	1.56 0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
75	25	F	Acute tonsillitis	1 g×2	5	5	iv	*S. pyogenes* *S. aureus*	0.025 0.78	Eradicated	Excellent	(−)	GPT ↑ (16 → 49)
76	37	F	Acute tonsillitis	1 g×2	4	8	ivd	*S. aureus*	0.39	Eradicated	Excellent	(−)	
77	30	F	Acute tonsillitis	1 g×2	3	6	ivd	*S. dysgalactiae*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
78	21	M	Acute tonsillitis	1 g×2	9	18	ivd	*E. aerogenes*	0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
79	41	M	Acute peritonsillitis	1 g×2	5	10	ivd	*S. constellatus*	0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
80	43	M	Acute peritonsillitis	1 g×2	5	10	ivd	*S. constellatus*	0.1	Eradicated	Excellent	(−)	
81	23	M	Acute peritonsillitis	0.5 g×2	6	6	ivd	*S. anginosus* *H. influenzae*	0.2 0.1	Eradicated	Good	(−)	
82	40	M	Acute peritonsillitis	0.5 g×2	5	4.5	ivd	*P. aeruginosa*		Eradicated	Excellent	(−)	
83	58	F	Acute peritonsillitis	1 g×1	5	5	ivd	*S. anginosus*	0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
84	43	M	Acute peritonsillitis	0.5 g×2	5	5	ivd	*S. pneumoniae*	0.025	Eradicated	Good	(−)	
85	38	M	Peritonsillar abscess	1 g×2	5	10	ivd	*S. pyogenes*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	K ↑ (4.3 → 6.8)
86	36	M	Peritonsillar abscess	1 g×2	3	6	ivd	*M. catarrhalis*	0.78	Unknown	Fair	(−)	
87	41	M	Peritonsillar abscess	0.5 g×2	4	4	ivd	*K. oxytoca*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
88	40	M	Peritonsillar abscess	0.5 g×1	5	2.5	iv	*P. micros*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	

Table 3-5. Clinical summary

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dosage: daily dose	Dosage: duration (days)	Dosage: total dose	Dosage: route	Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Side-effect	Remarks
89	41	M	Peritonsillar abscess	0.5 g×2	5	5	ivd	*M. catarrhalis*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
90	39	M	Acute pharyngolaryngitis	1 g×2	3	6	ivd	*S. morbillorum*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
91	68	F	Acute laryngitis	0.5 g×2	4	4	ivd	*S. pneumoniae*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
92	72	M	Acute laryngitis	1 g×2	7	14	ivd	*S. constellatus*	0.2	Eradicated	Poor	(−)	
93	68	F	Acute laryngitis	1 g×2	3	6	ivd	*M. catarrhalis*	0.025	Eradicated	Excellent	(−)	
94	68	M	Acute sialitis	0.5 g×2	3	3	iv	*M. catarrhalis*	0.05	Eradicated	Excellent	(−)	
95	42	M	Acute sialitis	0.5 g×2	3	3	iv	*S. milleri* *P. micros* *S. salverius* *S. morbillorum*	0.2 0.05 0.05 0.2	Eradicated	Excellent	(−)	
96	62	M	Acute sialotis	1 g×2	8	16	ivd	*S. mitis* *P. micros*	0.2 0.05	Partially eradicated	Fair	(−)	
97	50	F	Subcutaneous abscess	1 g×2	7	14	ivd	*C. parapsilosis*		Unknown	Unknown	(−)	

患の有効以上は，中耳炎が急性で 80.0 %，慢性の急性増悪が 100 %，慢性では 1 例でやや有効，副鼻腔炎が急性が 2 例中 1 例，慢性の急性増悪が 4 例中 2 例，慢性が 4 例中 1 例，急性扁桃炎が 95.0 %，扁桃周囲炎が 6 例中 6 例，扁桃周囲膿瘍が 5 例中 4 例であった。その他咽頭炎，喉頭炎，化膿性唾液腺炎を含めると，全体で 94 例中，著効 49 例，有効 31 例，やや有効 9 例，無効 5 例であり有効率は 85.1 %であった。

副鼻腔炎における X 線効果を Table 5 に示す。やや改善以上を改善とする改善率は 30 %であった。

細菌学的効果を Table 6 に示す。グラム陽性菌では，主たる起炎菌として *S. aureus* が 20 株，*Streptococcus pneumoniae* が 10 株，*Streptococcus pyogenes* が 10 株検出されたが，その除菌率はそれぞれ 90.0 %，100 %，100 %であり，グラム陽性菌全体では 92.5 %の除菌率であった。またグラム陰性菌では，主として *Moraxella catarrhalis* が 10 株，*Haemophilus influenzae* が 6 株，*P. aeruginosa* が 6 株検出され，その他の菌種も全て除菌され 100 %の除菌率であった。グラム陽性菌・陰性菌合わせると 95.0 %の除菌率であった。

III. 考　　察

本剤のグラム陽性菌・陰性菌の各種標準菌株に対する抗菌力は，対照薬剤の CAZ，CZON，CFCL に比べて全菌種に対し同等またはそれ以上であった。本剤により全菌種が 0.05 μg/ml 以下で発育が阻止されたことより，本剤はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを持つ薬剤であると思われた。また当教室保存の臨床分離株である *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* に対する MIC は同様に対照薬剤に比べ優れたものであった。特に，難治性中耳炎よりしばしば検出される *P. aeruginosa* に対する MIC_{90} は約 0.20 μg/ml であり，*P. aeruginosa* 感染症に対し有効であると言われる CFCL よりも約 2 管強い抗菌力を示した。今回検討を行った *S. aureus* は全て MSSA であり最近問題視されている methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) については検討し得なかった。この点は今後の検討課題である。

体液組織内濃度は前述の如くであった。当教室を含めた全国の施設で行われた CAZ[3,4,5]，および当教室で測定した CFCL[6]の各組織内移行と比較すると，口蓋扁桃では本剤が平均で 7.6 μg/g であるのに対し，CAZ は 17.3 μg/g, CFCL は 4.9 μg/g であった。上顎洞粘膜は本剤が平均で 21.4 μg/g であるのに対し，CAZ は 28.8 μg/g，CFCL は 13.7 μg/g，中耳粘膜は本剤が 29.7 μg/g であるのに対し，CAZ は 20.0 μg/g

Table 4. Efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis media	10	2	6	1	1	8/10 (80.0)
Chronic otitis media (acute exacerbation)	15	9	6			15/15 (100)
Chronic otitis media	1			1		0/ 1
Acute paranasal sinusitis	2	1		1		1/ 2
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	4		2	2		2/ 4
Chronic paranasal sinusitis	4		1	1	2	1/ 4
Acute tonsillitis	40	24	14	1	1	38/40 (95.0)
Acute peritonsillitis	6	4	2			6/ 6
Peritonsillar abscess	5	4		1		4/ 5
Acute pharyngolaryngitis	1	1				1/ 1
Acute laryngitis	3	2			1	2/ 3
Acute sialitis	3	2		1		2/ 3
Total	94	49	31	9	5	80/94 (85.1)

Table 5. Efficacy in radiological examination

Diagnosis	No. of case	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Improvenent rate*(%)
Acute paranasal sinusitis	2			1	1	1/ 2
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	4	1	1		2	2/ 4
Chronic paranasal sinusitis	4				4	0/ 4
Total	10	1	1	1	7	3/10 (30.0)

* Improvement rate : (remarkably improved+improved+slightly improved) /no. of patients

Table 6. Bacteriological response to cefozopran

Organism		No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
G (+)	*S. aureus*	20	18	2	18/ 20 (90.0)
	CNS	4	3	1	3/ 4
	S. pneumoniae	10	10		10/ 10 (100)
	S. pyogenes	10	10		10/ 10 (100)
	S. agalactiae	2	1	1	1/ 2
	S. anginosus	3	3		3/ 3
	S. dysgalctiae	3	3		3/ 3
	Streptococcus sp.	3	2	1	2/ 3
	S. constellatus	5	5		5/ 5
	S. intermedius	1	1		1/ 1
	S. morbillorum	2	2		2/ 2
	P. micros	3	3		3/ 3
	Peptostreptococcus sp.	1	1		1/ 1
Sub-total		67	62	5	62/ 67 (92.5)
G (−)	*M. catarrhalis*	10	10		10/ 10 (100)
	H. influenzae	6	6		6/ 6
	E. coli	2	2		2/ 2
	Klebsiella sp.	5	5		5/ 5
	Enterobacter sp.	1	1		1/ 1
	P. aeruginosa	6	6		6/ 6
	Acinetobacter sp.	2	2		2/ 2
	A. xylosoxidans	1	1		1/ 1
Sub-total		33	33		33/ 33 (100)
Total		100	95	5	95/100 (95.0)

であり，本剤は CAZ と CFCL の中間に位置した。しかし，対象患者の体重，薬剤投与量，投与後採取時間の違いもあるため一概に断言はできない。何れにせよ，これらの組織内濃度は当教室保存の各菌種に対する本剤の MIC を上回るものであり，優れた臨床効果を裏付けるものと思われた。

臨床成績は前述したとおり全体で 85.1 %の有効率で注射用セフェム系抗生物質としても優れたものであった。当教室における他の注射用セフェム系抗生物質のデータと比較すると，CFCL が 86.0 %[6]，CFPM が 82.9 %[7]，CAZ が 83.9 %[3,4,5]で本剤はこれらのとほぼ同等で優れたものと言える。また細菌学的効果はグラム陽性菌が 92.5 %，グラム陰性菌が 100 %の除菌率で満足のいくものであった。特に *P. aeruginosa* は 6 株（6 例より）検出されたが，本剤の MIC は 1.56 μg/ml 以下であり，菌交代を起こし無効であった中耳炎の 1 例を除くと，残り 5 例は全て有効以上であったことは本剤の *P. aeruginosa* 感染症に対する有用性を示唆するものであった。

自他覚的副作用としては，症例 6 において，本剤投与 2 日目に皮疹がみられたが，投与を中止しステロイド軟膏塗布により速やかに消失した。また臨床検査値異常としては症例 1，42，59，73，75 に軽度の肝機能障害が，症例 85 にカリウムの上昇がみられたが特に処置を必要とするものではなかった。

以上 CZOP の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討を行った成績について述べたが，本剤は広い抗菌スペクトルをもち，特に緑膿菌に対し強い抗菌力を有するため，当領域感染症に対し高い有効性と安全性を持つ有用性の高い注射用セフェム剤であると思われた。

文　　献

1) 大森弘之，原　耕平，守殿貞夫：第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム I。Cefozopran (SCE-2787)，岡山，1992
2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981
3) 馬場駿吉，他：扁桃炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 34：1520～1534，1988

4) 馬場駿吉，他：副鼻腔炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35：580～596，1989
5) 馬場駿吉，他：化膿性中耳炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35：563～579，1989
6) 宮本直哉，他：Cefclidin の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy，40 (S-4)：641～648
7) 宮本直哉，他：耳鼻咽喉科における Cefepime の臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-2)：523～527

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies of cefozopran on otorhinolaryngological infection

Naoya Miyamoto, Shunkichi Baba, Shinichiro Yamamoto, Isamu Tanaka, Masashi Koseki
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota, Hiromi Ito
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higasi Hospital

Haruo Ito, Hiroko Isachi
Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Showa Hospital

Shinji Kato, Satoaki Houjou, Miho Suzuki
Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Bisai Hospital

Junichiro Shimada, Souichiro Nagata
Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Kamo Hospital

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies were carried out with cefozopran (CZOP) in otorhinolaryngological infection. The results were as follows.

1. The antibacterial activity against *S. aureus* (15 strains), *P. mirabilis* (13 strains), and *P. aeruginosa* (14 strains) was superior to ceftazidime, cefuzonam and cefclidin.

2. The concentration of CZOP in the mucous membrane of middle ear was 8.1～57.9 μg/g, in the otorrhea 0.8～14.8 μg/g, in the salivary grand 16.7～30.5 μg/g, in the rhinorrhea 1.1～26.2 μg/g, in the tonsils 1.1～31.9 μg/g, in the mucous membrane of maxillary sinus 3.9～44.3 μg/g, in the nasal polyp 1.6～39.6 μg/g.

3. Clinically, CZOP was used in 97 patients with otorhinolaryngological infections. The overall efficacy rate of CZOP was 85.1 %. Abnormal findings were detected in six cases, and side effects were observed in one case.