Cefozopran の耳鼻咽喉科領域における 基礎的・臨床的検討

原田 保・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科*

石田 稔・松本 達始

大阪府立病院耳鼻咽喉科

仙波 治

市立川西病院耳鼻咽喉科

佐野 光仁

富田林病院耳鼻咽喉科

酒井 國男

酒井耳鼻咽喉科

野入 輝久・浅井 英世

市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

慢性中耳炎患者における cefozopran の血清および耳漏内濃度を測定するとともに耳鼻咽喉科領域の各種細菌感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性について検討した。体内動態に関しては2例検討し、血清中濃度は1時間値が最高で44.6 $\mu\text{g/ml}$ と47.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、耳漏中濃度は3時間値が両者とも最高で前者は8.2 $\mu\text{g/g}$ 、後者は33.6 $\mu\text{g/g}$ であった。臨床的には33例に投与したが、7例は来院せず除外した。有効率は88.5%であった。細菌学的検討ではグラム陽性菌75%、グラム陰性菌25%の割合で検出され、菌消失率は100%であった。また随伴症状や臨床検査値の異常は認められなかった。以上の結果より本剤は当科領域細菌感染症に対して極めて、有効であり有用な薬剤であると考えられた。

Key words: cefozopran, CZOP, 移行濃度, 耳鼻咽喉科領域感染症

広いスペクトルを有するセファロスポリン系抗生物質が近年数多く開発されてきた。しかし、これらのほとんどは *Pseudomonas aeruginosa* などに対しては十分な抗菌力を有していないばかりか、グラム陰性菌 (*Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属など)の一部では、セファロスポリン系抗生物質に対して耐性株が増加しつつあり、臨床的に非常に大きい問題である。

Cefozopran (CZOP) は化学構造上からはセファロスポリン骨格の3位に縮合アゾリウム環を、7 β 位にチアジアルール環を有する点に特徴があり、Enterobacteriaceae 科の各種細菌のみならず *Staphylococcus* 属や *Pseudomonas aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示す新しいセファロスポリン系抗生物質である¹⁻³⁾。今回我々は、耳鼻咽喉科領域の各種細菌感染症に対する本剤の有効性、安全性および有

用性を検討するとともに本剤の体内動態について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 体液および耳漏内移行

慢性中耳炎患者2例において、cefzopran (CZOP) 1000 mg を20 ml の生理食塩水にて溶解し、約5分間にて静注した。この後、1時間、3時間、6時間後に cefzopran (CZOP) の血清内および耳漏を採取後たんに凍結保存し、微生物学的定量法および HPLC 法にて一括して血清および耳漏内濃度を測定した。

2. 臨床試験

1) 対象

対象は平成2年4月より平成3年3月までの期間に大阪大学医学部付属病院耳鼻咽喉科外来およびその関

連病院を受診し、臨床症状・所見から細菌感染が強く疑われ、かつ注射剤が適応と考えられた感染症患者であった。これらの患者には、事前に本試験の目的および方法、試験薬剤の効果および副作用、他の治療法、同意しない場合でも不利益をうけないこと、同意してもいつでも撤回できること、その他患者の人権保護に関して必要な事項について十分な説明を行い、本人または代理人の自由意志に基づく同意を得られた患者を対象とした。年齢は16歳以上80歳以下とし、性別、入院・外来の別は問わなかった。ただし、下記のいずれかに該当する症例は対象から除外した。

- ① 基礎疾患・合併症が重篤な患者
- ② 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる患者
- ③ 重篤な肝または腎機能障害を有する患者
- ④ Cefozopran 皮内反応陽性の患者
- ⑤ セフェム系、ペニシリン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者
- ⑥ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑦ 本剤投与開始前に抗菌薬が投与され既に症状の改善しつつある患者
- ⑧ フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする患者
- ⑨ その他、本剤の投与対象として不適当な患者

2) 試験薬剤

注射用 cefozopran 500 mg (力価)/バイアル, 1000 mg (力価)/バイアルを使用した。

3) 投与量および投与方法

1回500 mg (力価)または1000 mg (力価)を1日朝・夕の2回点滴静脈内または静脈内に注射した。重症または難治性の感染症に対しては1回2000 mg (力価)を投与した。また、1日2回の投与で十分でないとは判断される場合は1日3回投与するが、1日の投与量は原則として4000 mg (力価)を超えないものとした。点滴静注は1回量を100~500 mlの生理食塩液、電解質溶液または糖液などに溶解し、30~60分かけて投与した。静注は1回量を5~20 mlの注射用蒸留水、生理食塩液またはブドウ糖注射液などに溶解して、ゆっくり(約5分間)投与した。

4) 投与期間

3~14日間とした。ただし、症状の推移により治験担当医師の判断で適宜投与期間を定めた。

5) 投与の中止

次のような場合、本剤の投与を中止してもよいが、投与中止時点で投与終了時に実施すべき観察および検査を実施し、その結果を中止の理由と共に記録した。

- ① 本人または法定代理人から中止の申し入れがあった場合
- ② 治癒と判定した場合
- ③ 随伴症状、臨床検査値異常発現のため投与の継続が困難な場合
- ④ 症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合

ただし、少なくとも本剤を3日間投与した後に無効の判定を行った。

- ⑤ 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- ⑥ その他、治験担当医師が中止の必要を認めた場合

6) 他剤への切り換え

本剤を3日間以上投与しても無効と判断されたときは投与を中止し、有効と考えられる既存の薬剤に切り換え、その結果を記録した。

7) 併用薬剤・処置

- ① 併用してはならない薬剤・処置

他の抗菌薬、人免疫グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド、利尿剤

ただし、副腎皮質ステロイド剤については、基礎疾患に対する維持療法で本試験開始前10日以上にわたる投与によっても症状の変化が認められず、本試験終了時まで増量せず継続投与する場合は併用して差し支えないものとした。また、処置については原則として通常のものに限る事とし、副鼻腔の洗浄は避けた。

- ② 試験薬剤投与開始後新たに併用することを原則として避ける薬剤

非ステロイド性抗炎症剤、消炎酵素剤および解熱鎮痛剤。

ただし、併用薬剤を使用した場合または外科的処置(切開、穿刺など)を行った場合には、必ず症例記録用紙に記録した。

3. 観察・検査および評価項目

- 1) 観察・検査および評価項目の実施時期

所定の症状および他覚所見について投与期間中は可能な限り観察したが、少なくとも投与開始日、開始3日目、7日目および終了時には観察した。

- 3) 観察・検査項目

- (1) 患者背景

患者姓(イニシャル)、カルテ番号、性、年齢、体重、感染症診断名(病型)、重症度、初診日、基礎疾患・合併症、感染症との関係、主訴、発病日、現病歴、アレルギー既往歴、皮内反応結果、本剤投与直前の化学療法

(2) 臨床症状・体温

体温はできる限り毎日3～4回測定し、最高体温のみ記録した。

その他の効果判定に必要なと考えられる臨床症状の経過をできる限り毎日観察し、症例記録用紙に記録した。特に投与開始日、3日目、7日目および投与終了時には必ず記録した。両側に病変がある時は、重症の方を一侧のみ記録し、効果の判定も同一側について行った。なお、症状が同等の時は右側を記録した。

(3) X線検査（副鼻腔炎）

投与前ならびに投与終了時に単純撮影法により頭部正面およびウォータース位の二方向についてX線写真を撮影し、上顎洞、篩骨洞それぞれ左右の陰影を次の4段階に分けて観察した。

① 上顎洞

3：高度 2：中等度 1：軽度 0：なし

② 篩骨洞

3：高度 2：中等度 1：軽度 0：なし

(4) 細菌学的検査

① 施設測定

投与開始前および投与、終了時に（可能な場合は投与中にも）各施設の方法により菌の分離・同定、菌量および感受性の測定を実施し、その消長を観察した。

② 集中測定

同一検査材料は、東京総合臨床検査センターにも送付し、菌の分離・同定、菌量および日本化学療法学会標準法による感受性（MIC）の集中検査を実施した。

(5) 臨床検査

投与開始前および投与終了後に（可能な場合は投与中にも）下記項目について検査を実施した。

①血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間

②肝機能：GOT、GPT、 γ -GTP、AL-P、ビリルビン、LDH、LAP

③腎機能：BUN、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス

④尿：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣

⑤その他：血清電解質、クームス

本剤の投与により臨床検査値に悪化の方向への有意な変動が認められた場合には、正常値または投与開始前の値に回復するまで追跡検査を実施した。

(6) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その種類、程度、発現日、消失日、処置および経過などについて詳細を記録した。

本剤投与開始後に、随伴症状が発現した場合や臨床検査値に悪化の方向への有意な変動が認められない場合には、患者の状態、既往歴、併用薬剤、投薬との時間的關係などを勘案して、本剤との関係を次の分類で判断した。なお、「4. 関連なし」と判定した場合は、その判定根拠を記入した。

1. 明らかに関連あり 2. 多分関連あり 3. 関連あるかもしれない 4. 関連なし 5. 関連不明

なお、1, 2, 3, 5と判定された項目を副作用または臨床検査値異常として集計した。

4. 評価・判定

1) 治験担当医師判定

治験担当医師は下記の項目について判定した。

(1) 臨床効果

自覚症状・他覚所見および検査所見の成績をもとに、次の分類で判定した。

1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能

(2) X線判定

投与前と投与終了時のX線所見を比較し、次の分類で判定した。

1. 著明改善 2. 改善 3. やや改善 4. 不変 5. 判定不能（不明）

(3) 安全性

副作用および臨床検査値異常をもとに、次の分類で判定した。

1. 安全である 2. ほぼ安全である（副作用や臨床検査値異常が認められても特に処置をしないで投与を継続できた場合） 3. やや問題がある（処置をして投与を継続できた場合） 4. 問題がある（投与の中止に至った場合） 5. 不明

(4) 有用性

臨床効果および安全性をもとに、次の分類で判定した。

1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし 5. 判定不能

3) 委員会判定

判定委員会は統一判定基準に基づき委員会による判定を行った。

(1) 臨床効果

1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 判定不能

(2) 細菌学的効果

1. 消失 2. 一部消失 3. 菌交代 4. 不変 5. 不明

II. 試験成績

1. 体液および耳漏内移行

本試験の結果は Table 1 に示した。

Case 1 は 57 歳、女性で血清中濃度の 1 時間値は

Table 1. Serum and aural discharge concentration of ceftiofan after intravenous administration of lg dose

Case No.	Age Sex	Serum($\mu\text{g/ml}$)			Aural discharge($\mu\text{g/g}$)		
		1 hr	3 hr	6 hr	1 hr	3 hr	6 hr
1	57 F	44.6	15.0	3.3	1.4	8.2	8.2
2	61 F	47.0	20.7	7.5	7.4	33.6	9.5

44.6 $\mu\text{g/ml}$, 3時間値は15.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値は3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。耳漏内濃度は1時間値1.4 $\mu\text{g/g}$, 3時間値8.2 $\mu\text{g/g}$, 6時間値8.2 $\mu\text{g/g}$ であった。Case 2は61歳、女性であり、血清中濃度の1時間値は47.0 $\mu\text{g/ml}$, 3時間値は20.7 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値は7.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。耳漏内濃度は1時間値7.4 $\mu\text{g/g}$, 3時間値33.6 $\mu\text{g/g}$, 6時間値9.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床試験

1) 症例検討

対象はTable 2に示した33例であったが、投与後来院しなかったTable 2のNo.27~No.33の7症例は除外した。疾患では急性中耳炎1例、慢性中耳炎の急性増悪3例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪3例、慢性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎8例、急性扁桃周囲炎3例、急性扁桃周囲膿瘍3例、急性喉頭炎1例および急性化膿性耳下腺炎1例であった。投与方法は1回500 mg (力価) で1日2回投与した例は4例、1回1000 mg (力価) で1日1回投与した例は7例、1回1000 mg (力価) で1日2回投与した例は14例であった。1例のみ1回1000 mgで1日2回投与を2日間し、その後1回2000 mgで1日2回投与を3日間していた。投与期間は3~9日間であり、平均で約4.3日間であった。総投与量は3.0~18.0 gであり、平均では約6.9 gであった。

3) 臨床効果

結果はTable 3に示した。急性中耳炎、慢性中耳炎の急性増悪、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃周囲炎、急性扁桃周囲膿瘍、急性喉頭炎および急性化膿性耳下腺炎の各症例とも有効率は100%であった。

慢性副鼻腔炎は1例のみであったが、無効であり、急性扁桃炎は8例で有効率は75.0%であった。全体の有効率は88.5%であった。

3) 細菌学的効果

結果はTable 4に示した。グラム陽性菌は9菌種、18菌株が検出され、グラム陰性菌は5菌種、6菌株が検出された。グラム陽性菌中、*Staphylococcus aureus*が最も多く、*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus dysgalactiae*の順であった。グラム陰性菌中、*Haemo-*

*philus influenzae*が多く、その他はそれぞれ1菌株のみであった。本剤は*Pseudomonas aeruginosa*を含むすべての菌種において、消失率は100%であった。菌種ごとに分離菌株のMIC測定($\mu\text{g/ml}$)を行った。結果はTable 2に示した。全体的にMICは1以下のものが多かったが、*Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylooxidans*においては>100 $\mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa*は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが、すべて除菌されていた。

4) 随伴症状および臨床検査値異常変動

全例において、随伴症状および臨床検査値異常変動は認められなかった。

III. 考 察

当科領域の日常診療において、感染症は重要である。近年 β -ラクタマーゼにも安定であり、広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する注射用セフェム剤の開発がめざましいが、一部のものを除きグラム陽性菌や緑膿菌に対する抗菌力は十分とは言えない。本剤はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を示す。慢性中耳炎における血清および耳漏内濃度に関してはTable 1に示した。血清中濃度は両者とも1時間後に最高値を示したが、耳漏内濃度は3時間後に両者とも最高値を示していた。組織内/血清中濃度比は3時間後でCase 1は0.55, Case 2は1.62, 6時間後で前者は2.48, 後者は1.27と高値であり、耳漏への移行は非常に良好であった。

今回の対象は日常診療で比較的良好にみかけるものばかりであった。これらの疾患において、有効率は全体で88.5%であった。Table 3に示すごとく、ほとんどの疾患で有効率は100%であった。有効以下の症例は幼少時より後鼻漏、鼻閉をもつ慢性副鼻腔炎が1例であった。本症例に本剤を8 g使用したが、担当医判定にて、鼻汁量が2→1、鼻汁性状も2→1、後鼻漏量も2→1でその他の症状所見の改善はなく、やや有効とされた。また、急性扁桃炎の有効率は75.0%で、8例中2例のみがやや有効であった。1例は19歳の女性で、6 g点滴静注を行ったが、咽頭痛が2→1、膿苔・膿栓子が2→1に改善したのみで、その他の症状の改善は認めなかった。本例は臨床検査にて、単球が14%で

Table 2-1. Clinical efficacy of cefozopran

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism(MIC $\mu\text{g/ml}$) Before ↓ After	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Notes
				Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	33	F	Acute otitis media	1.0 $\times$ 2	6	12.0	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	
2	71	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	3	3.0	(-) ↓ (-)	Unknown	Good	
3	33	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	0.5 $\times$ 2	4	4.0	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
4	73	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	6	6.0	<i>A. denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i> (>100) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
5	32	F	Acute paranasal sinusitis	1.0 $\times$ 2	3	6.0	CNS (0.39) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
6	52	M	Acute paranasal sinusitis	1.0 $\times$ 2	6	11.0	<i>S. constellatus</i> (0.2) ↓ N. D.	Unknown	Excellent	
7	33	F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	3	3.0	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Excellent	
8	48	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	3	3.0	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) <i>Corynebacterium</i> sp. (≤ 0.025) ↓ (-)	Eradicated	Good	
9	51	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	5	5.0	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
10	18	M	Chronic paranasal sinusitis	1.0 $\times$ 2	4	8.0	<i>K. pneumoniae</i> (0.025) ↓ CNS (0.78)	Replaced	Fair	
11	49	M	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 1	3	3.0	<i>S. constellatus</i> (0.2) ↓ (-)	Eradicated	Good	
12	58	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 1	3	3.0	<i>B. catarrhalis</i> (0.39) ↓ (-)	Eradicated	Good	
13	18	M	Acute tonsillitis	0.5 $\times$ 2	4	4.0	<i>S. dysgalactiae</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Good	
14	35	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2	3	5.0	<i>S. pyogenes</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
15	19	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2	3	6.0	<i>H. influenzae</i> (0.05) ↓ N. D.	Unknown	Fair	
16	18	M	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2	4	8.0	<i>S. dysgalactiae</i> (0.1) <i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
17	23	M	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2	5	10.0	(-) ↓ (-)	Unknown	Fair	

CNS: coagulase negative *staphylococci*

N. D.: not done

Table 2-2. Clinical efficacy of cefozopran

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Organism(MIC μ g/ml) Before ↓ After	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Notes
				Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)				
18	42	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2 2.0 $\times$ 2	2 3	15.0	<i>S. agalactiae</i> (0.2) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
19	21	M	Acute peritonsillitis	1.0 $\times$ 2	3	5.0	<i>S. anginosus</i> (0.2) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
20	28	M	Acute peritonsillitis	1.0 $\times$ 2	4	8.0	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Good	
21	47	F	Acute peritonsillitis	1.0 $\times$ 2	6	11.0	(-) ↓ (-)	Unknown	Good	
22	50	M	Acute peritonsillar abscess	0.5 $\times$ 2	4	3.5	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ <i>S. morbillorum</i> (0.39)	Replaced	Excellent	
23	18	M	Acute peritonsillar abscess	1.0 $\times$ 2	3	6.0	<i>S. dysgalactiae</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
24	36	M	Acute peritonsillar abscess	1.0 $\times$ 2	9	18.0	<i>S. pyogenes</i> (0.025) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
25	64	M	Acute laryngitis	0.5 $\times$ 2	6	6.0	<i>P. aeruginosa</i> (1.56) ↓ (-)	Eradicated	Good	
26	18	F	Acute purulent parotiditis	1.0 $\times$ 2	3	6.0	<i>H. influenzae</i> (0.05) ↓ (-)	Eradicated	Excellent	
27	56	M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	2	2.0	<i>S. pneumoniae</i> (0.025) <i>H. influenzae</i> (0.1) ↓ (-)	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
28	38	M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1.0 $\times$ 1	2	2.0	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ N. D.	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
29	26	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 1	3	3.0	<i>B. catarrhalis</i> (0.2) ↓ N. D.	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
30	34	M	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 1	3	3.0	<i>H. influenzae</i> (0.1) ↓ N. D.	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
31	20	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 1	4	4.0	<i>P. aeruginosa</i> (0.39) ↓ N. D.	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
32	60	F	Acute tonsillitis	1.0 $\times$ 2	3	5.0	<i>S. pyogenes</i> (0.05) ↓ <i>S. pyogenes</i> (0.05)	Un- evalu- able	Un- evalu- able	
33	29	F	Acute pharyngitis	1.0 $\times$ 1	2	2.0	<i>S. pyogenes</i> (0.05) ↓ N. D.	Un- evalu- able	Un- evalu- able	

CNS: coagulase negative *staphylococci*

N. D.: not done

Table 3. Efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	1		1			1/ 1
Chronic otitis media (acute exacerbation)	3	2	1			3/ 3
Acute paranasal sinusitis	2	2				2/ 2
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	3	2	1			3/ 3
Chronic paranasal sinusitis	1			1		0/ 1
Acute tonsillitis	8	3	3	2		6/ 8
Acute peritonsillitis	3	1	2			3/ 3
Acute peritonsillar abscess	3	3				3/ 3
Acute laryngitis	1		1			1/ 1
Acute purulent parotiditis	1	1				1/ 1
Total	26	14	9	3	0	23/26 (88.5)

Table 4. Bacteriological effect

Isolate organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
Gram positive	<i>S. aureus</i>	4	4		4/ 4
	CNS	1	1		1/ 1
	<i>S. pneumoniae</i>	3	3		3/ 3
	<i>S. pyogenes</i>	2	2		2/ 2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/ 1
	<i>S. anginosus</i>	1	1		1/ 1
	<i>S. dysgalactiae</i>	3	3		3/ 3
	<i>S. constellatus</i>	2	1		1/ 1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/ 1
Subtotal	18	17	0	1	17/17 (100)
Gram negative	<i>B. catarrhalis</i>	1	1		1/ 1
	<i>H. influenzae</i>	2	1	1	1/ 1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/ 1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/ 1
	<i>A. denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i>	1	1		1/ 1
Subtotal	6	5	0	1	5/ 5
Total	24	22	0	2	22/22 (100)

CNS: coagulase negative *staphylococci*

あり、担当医は伝染性単核症を疑っていた。また、もう1例は23歳男性で、10g点滴静注されていたが、担当医判定ではやや有効としていた。1日最高体温は開始日37.3°Cで最終日は36.3°Cであり、咽頭痛は3→1、嚥下痛は3→1、扁桃発赤は3→1、扁桃腫脹は2→0、膿苔・膿栓子は1→0となっていた。以上の結果より委員会は有効と判定していた。この判定を加えて、有効率を訂正すると92.3%となり、極めて高い有効率であった。また、今回は総投与と症例33例に対して、脱落例が7例と比較的多かった。この7例はすべて外来の症例であり、治験開始後来院せず適切な投与ができなかった症例であった。治験開始前に本試験について十分に説明し、同意を得たにもかかわらず、脱落例がこのように多かったのは外来の特性かもしれないが、今後改善していくべきことかも知れない。細菌検査において、グラム陽性菌は全体の75.0%、グラム

陰性菌は25.0%であったが、すべて除菌されていた。諸家の報告どおり当科領域感染症においてグラム陽性菌は最も重要である^{4,5)}。今回の治験結果が示すごとく、本剤はグラム陽性菌に対して、100%の菌消失率を示した。以前、我々は当科領域感染症300例を検討し、グラム陽性菌は69.1%で、グラム陰性菌は29.0%であったと報告した⁶⁾。グラム陰性菌中27.6% (21例)が*P. aeruginosa*であり、起因菌として非常に重要である。本治験にて1例のみ*P. aeruginosa*を検出したが、本剤にて除菌されていた。

随伴症状や臨床検査値異常は全く認められず、安全性についての問題がないと判断された。

以上のことから、本剤は当科領域感染症に対して極めて有用であり、随伴症状もなく安全であり、有用な薬剤であると考察できた。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 1358~1366, 1992
- 3) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. *J Antibiot* 45: 709~720, 1992
- 4) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における細菌の動向—耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷。耳鼻臨床 71: 502~512, 1978
- 5) 折田 浩, 荻野 仁, 石田 稔: 耳鼻咽喉科領域感染症における β -ラクタマーゼ産生菌の分離頻度について。日耳鼻感染症研究会会報 9: 232~239, 1991
- 6) 原田 保, 松永 亨, 岡田益明, 仙波 治, 吉田淳一: 耳鼻科感染症に対するパナンの臨床的検討: 耳鼻臨床 85: 2005~2015, 1992

Fundamental and clinical study of cefozopran
in otolaryngology

Tamotsu Harada and Toru Matsunaga

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School
2-2, Yamadaoka, Suita 565, Japan

Minoru Ishida and Tatsushi Matsumoto

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Osamu Senba

Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi Municipal Hospital

Mitsuhiro Sano

Department of Otorhinolaryngology, Tondabayashi Hospital

Kunio Sakai

Sakai Otorhinolaryngology Hospital

Teruhisa Noiri and Hideyo Asai

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

Serum and otorrhea levels of cefozopran were determined in patients with chronic otitis media, and the efficacy, safety and usefulness of the drug in various bacterial infections in the otorhinolaryngological field were investigated. As a result of a study of the disposition of the drug in 2 patients, the serum levels reached maximum levels, 44.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 47.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, one hour after the administration, and the otorrhea levels reached the maximum levels, 8.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 33.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, 3 hours after administration. The drug was administered to 33 patients, but 7 were excluded from the study because they did not return for subsequent visits. The efficacy rate was 88.5%. Bacteriological studies detected gram-positive bacteria in 75% and gram-negative bacteria in 25%. The bacterial elimination rate was 100%. There were no accompanying symptoms or abnormal findings on clinical tests. The results suggest that the drug is extremely effective and useful for bacterial infections in the otorhinolaryngological field.