

耳鼻咽喉科領域における cefozopran の臨床的検討

榎本 雅夫・横山 道明

和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科

新しく開発された注射用セファロスポリン剤 cefozopran の耳鼻咽喉科領域感染症のうち、特に副鼻腔炎 10 例に対する有用性を臨床的に検討した。対象は急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 8 例であった。臨床効果は著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、判定不能 2 例で 75.0% の有効率であった。副作用および臨床検査値異常は全く認められなかった。

Key words: cefozopran, CZOP, 臨床的検討, 耳鼻咽喉科領域感染症

Cefozopran (CZOP) 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。3 位側鎖に窒素原子上に非局在化した陽電荷を持つ imidazo [1,2-*b*] pyridinium 基を、7 位には aminothiadiazolymethoxyiminoacetyl 基を有する zwitter ion 構造を持つ化合物で、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まで強い抗菌活性を示し、 β -lactamase に対して極めて安定な化合物である¹⁻³⁾。

今回我々は耳鼻咽喉科領域感染症の中で頻度の高い副鼻腔炎に対し CZOP の臨床的検討を行ったので報告する。

対象は平成 3 年 8 月から平成 3 年 10 月までの間に、当科を受診し、鼻鏡所見、X 線検査等で診断した副鼻腔炎患者 10 例(急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 8 例)とした。年齢は 30 歳から 75 歳で男性 6 例女性 4 例であった。CZOP は 1 回 1~2g を 1 日 2 回、生理食塩液 100 ml に溶かし、30 分かけて点滴静注した。投与期間は 1~6 日間で総投与量は 2~24g であった。

自覚所見は下記の項目について原則として投与前から投与終了直後まで 3 (高度)、2 (中等度)、1 (軽度)、0 (なし) の 4 段階で毎日観察記録し、X 線写真については投与前ならびに投与終了時に頭部正面およびウォーターズ位の二方向について撮影した。

自覚症状は体温、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、悪臭感について検討した。また、他覚所見は鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量について検討した。

臨床検査は原則として投与前、投与終了後に、(可能な場合は投与中にも) 下記の項目について実施した。

(1)血液検査；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、血小板数など

(2)肝機能検査；GOT, GPT, γ -GTP, ALP, ビリルビン, LDH, LAP など

(3)腎機能検査；BUN, 血清クレアチニンなど

(4)尿所見；蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など

(5)その他；血清電解質, クームスなど

細菌学的検査は本剤投与前、投与終了後に中鼻道から滅菌綿棒にて鼻汁を採取し、TCS ポーターに接種して速やかに東京総合臨床検査センターに送付し、細菌の分離・同定および MIC の測定を行った。

副作用については本試験に生じた自覚的随伴症状について投与中止した場合も含め、発現日、症状等の種類、処置、転帰などを詳細に記録することとした。

評価ならびに判定は主治医および著者間で検討を行い決定した。

(1)臨床効果

自覚所見、検査所見の推移をもとに次の 4 段階および判定不能とした。

1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 判定不能

(2)X 線判定

投与前後の X 線像の推移により次の 4 段階および判定不能とした。

1. 著明改善, 2. 改善, 3. やや改善, 4. 不変, 5. 判定不能

(3)安全性

副作用および臨床検査値の推移により次の 4 段階および不明と判定した。

1. 安全である, 2. ほぼ安全である, 3. やや問題がある, 4. 問題がある, 5. 不明

(4)有用性

臨床効果および安全性をもとに次の 4 段階および判

Table 1. Clinical efficacy of cefozopran

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Total dose (g)	Isolated organism (MIC: 10 ⁶ cell/ml)	Effect			Side effect
			Daily dose (g×times)	Duration (days)			Bacteriological	Clinical	X-ray	
1	75 M	Acute paranasal sinusitis	1×2	3	6	<i>A. lowffi</i> (12.5) ↓ (-)	Eradicated	Good	Improved	-
2	33 F	Acute paranasal sinusitis	1×2	5	10	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ CNS ¹⁾ (1.56)	Replaced	Good	Improved	-
3	41 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	4	8	<i>K. oxytoca</i> (0.1) <i>X. maltophilia</i> (12.5) ↓ <i>X. maltophilia</i> (12.5)	Partially eradicated	Good	Slightly improved	-
4	60 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	5	10	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) ↓ CNS (3.13) <i>P. mesophilica</i> (>100)	Replaced	Excellent	Improved	-
5	60 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	5	10	CNS (0.39) <i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (0.1) ↓ <i>Flavobacterium</i> sp. (>100)	Replaced	Fair	Unchanged	-
6	60 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	5	10	<i>S. anginosus</i> (0.1) ↓ N. D. ²⁾	Unknown	Good	Improved	-
7	63 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	5	10	<i>H. influenzae</i> (0.2) ↓ N. D.	Unknown	Fair	Improved	-
8	67 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	2×2	6	24	CNS (1.56) ↓ N. D.	Unknown	Good	Improved	-
9	30 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	2×2	5	20	N. D. ↓ (-)	Unknown	Unevaluable	Unevaluable	-
10	49 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1×2	1	2	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ N. D.	Unknown	Unevaluable	Unevaluable	-

1) CNS: coagulase negative *staphylococci* 2) N. D.: not done

定不能とした。

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

CZOPの個々の成績を一括してTable 1に示した。10例のうちNo 9は投与前に細菌学的検査を実施しなかったため、細菌学的効果は不明、臨床効果およびX線判定についても判定不能とした。またNo10は患者の申し出により2日目以降投与しなかった症例で細菌学的効果は不明、臨床効果およびX線判定についても判定不能とした。この2例を除いた疾患別臨床効果をTable 2に示した。急性副鼻腔炎2例はいずれも有効、慢性副鼻腔炎急性増悪6例中、著効1例、有効3例、やや有効2例であった。全8例中、6例が有効以上で有効率は75.0%であった。

細菌学的効果をTable 3に示した。起炎菌の消長が判明したのは5例で7株が分離され、その内訳は*Streptococcus pneumoniae* 2株、coagulase negative *staphylococci*(CNS)、*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*、*Klebsiella oxytoca*、*Xanthomonas maltophilia*、*Acinetobacter lowffi* 各1株ずつでグラム陽性菌4株、グラム陰性菌3株であった。*X. maltophilia* 1株が存続した以外全株消失し、消失率は85.7%であった。

副作用および臨床検査値異常は検討した10例中1例も認められなかった。

副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域の疾患では頻度の高い感染症である。また、急性、慢性の病態の違いもあるがグラム陽性菌からグラム陰性菌、また嫌気性菌に至るまで種々の起炎菌が分離される⁴⁾。今回、著者らが検討

Table 2. Efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
Acute paranasal sinusitis	2		2			2/2
Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	6	1	3	2		4/6
Chronic paranasal sinusitis	0					
Total	8	1	5	2		6/8

Table 3. Bacteriological response of cefozopran

Isolate	No. of strains	Bacteriological response		Eradication rate
		eradicated	persisted	
Gram positive	CNS ¹⁾	1	1	1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2	2/2
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	1	1	1/1
	Subtotal	4	4	4/4
Gram negative	<i>K. oxytoca</i>	1	1	1/1
	<i>X. maltophilia</i>	1		0/1
	<i>A. lwoffii</i>	1	1	1/1
	Subtotal	3	2	2/3
Total	7	6	1	6/7

1) CNS: coagulase negative *staphylococci*

した10例でも投与後に細菌学的検査を実施せずその消長が不明であった4例より分離された起炎菌も含めるとCNSおよび*S. pneumoniae*各2株などグラム陽性菌7株が、*K. oxytoca*, *X. maltophilia*各1株などグラム陰性菌4株とやはり種々の菌が分離された。これらの分離菌に対してcefzopranはMIC 12.5 µg/mlであった*X. maltophilia* 1株は存続したものの消長を確認できた残りの6株はすべて消失していた。また、臨床効果も10例中著効1例、有効5例、やや有効2例、判定不能2例で75.0%と高い有効率であった。

各種の細菌で発症する副鼻腔炎を抗生物質投与により治療するには薬剤の選択において幅広く強い抗菌力を有することは必須である。今回10例と症例数は少ないがcefzopranを副鼻腔炎に使用した結果、副作用および臨床検査値異常はなく有効性が認められることから、本剤は副鼻腔炎に有用な薬剤であると結論した。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45: 709~720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, 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) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992
- 4) 杉田麟也: 耳・鼻・咽喉科感染症。日本臨床 44: 795~800, 1986

Clinical study of cefozopran in otorhinolaryngology

Tadao Enomoto, Michiaki Yokoyama

Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Red Cross Hospital
4-20, Komatsubaradori, Wakayama 640, Japan

The usefulness of cefozopran, a newly developed injectable cephalosporin, on sinusitis as one of infectious diseases in the otorhinolaryngological field was investigated in 2 patients with acute sinusitis and 8 with acute aggravation of chronic sinusitis. The drug was excellent in 1, good in 5, fair in 2, and unevaluable in 2. The rate of efficacy was 75.0%. There were no side effects or abnormal findings on clinical tests.