

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefozopran の使用経験

原田 康夫・平川 勝洋・田頭 宣治

広島大学医学部耳鼻咽喉科\*

野 田 益 弘

広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科

黒 川 道 徳

広島総合病院耳鼻咽喉科

世良 公志・永 澤 容

双三中央病院耳鼻咽喉科

新たに開発された半合成の注射用セファロスポリン系抗生物質 cefozopran (CZOP) の臨床的検討を行い以下の成績が得られた。

耳鼻咽喉科領域感染症 20 例に本剤を投与し、各疾患における臨床効果、分離菌別の細菌学的効果ならびに安全性について検討した。全体の有効率 90.0%，菌消失率 94.1% の成績が得られ、副作用は認められず、臨床検査値異常を 4 例に認めるのみであり、本剤の有用性および安全性が示唆された。

**Key words:** cefozopran, 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床効果

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業(株)中央研究所で開発された半合成の注射用セファロスポリン系抗生物質で、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示す。また、ペニシリナーゼ型、セファロスポリナーゼ型いずれの  $\beta$ -ラクタマーゼにも安定で、親和性も低い<sup>1)</sup>。

今回我々は、耳鼻咽喉科領域の感染症に対し本剤を投与し、各疾患における臨床効果、および本剤の安全性について検討した。

広島大学医学部耳鼻咽喉科および関連施設に平成 2 年 5 月から 3 年 1 月の間に受診し、本治験参加の同意が得られた急性中耳炎 1 例、慢性中耳炎 1 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 1 例、急性扁桃炎 8 例、扁桃周囲炎 4 例、扁桃周囲膿瘍 2 例、急性喉頭炎 1 例、喉頭蓋膿瘍 1 例、顎下腺炎 1 例の計 20 例を対象とした。

対象症例は年齢は 22 歳から 61 歳までの男性 15 例、女性 5 例であった。

投与量および投与方法は 1 回 0.25~1 g 1 日 2 回静脈内注射または点滴投与であり、投与期間は 5~10 日間(平均 6.1 日)で、総投与量は 3.5~14 g (平均 9.5 g) であった (Table 1)。

臨床効果は臨床症状、検査所見の推移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、無効の 4 段階で判定した。

細菌学的検討は投与前および終了後に患部よりシーロドスワブ 2 号または穿刺により検体を採取し、ただちに東京総合臨床検査センターに送付し、細菌の分離同定ならびに MIC の測定をした。

細菌学的効果の判定は、本治験のために組織した判定委員会において、消失、一部消失、菌交代、不変、不明の 5 段階で判定した。

安全性については副作用、臨床検査値の異常変動の有無について本剤との因果関係を検討した。

臨床効果は 20 例中著効 17 例、有効 1 例、やや有効 2 例で有効率 90.0% であり、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪各 1 例がやや有効であった他は急性中耳炎 1 例、急性扁桃炎 8 例中 7 例、扁桃周囲炎 4 例、扁桃周囲膿瘍 2 例、急性喉頭炎 1 例、喉頭蓋膿瘍 1 例、顎下腺炎 1 例の計 17 例が著効、急性扁桃炎 8 例中 1 例が有効であった (Table 2)。

細菌学的効果は消失 18 例、菌交代 1 例、不変 1 例であった。菌種別の消長は、*Staphylococcus aureus* 1 株、*Streptococcus pneumoniae* 3 株、*Streptococcus pyogenes* 2 株、*Streptococcus anginosus* 3 株、*Streptococcus carnis* 1 株、*Streptococcus dysgalactiae* 1 株、*Streptococcus intermedius* 2 株、*Streptococcus sanguis*

Table 1. Clinical summary

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage				Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effect	Remarks
					Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)	Route				
1	58 F	Acute otitis media	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	0.05	0.5 g × 2	5	5	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
2	61 M	Chronic otitis media	<i>P. rettgeri</i> ↓ <i>P. rettgeri</i> <i>M. norganii</i>	0.025 ↓ 0.025 0.1	1 g × 2	5	10	ivd	Unchanged	Fair	(-)	LDH ↑ (345 → 700)
3	42 M	Chronic paranasal sinusitis	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ CNS	0.025 ↓ 3.13	0.25 g × 2	7	3.5	ivd	Replaced	Fair	(-)	
4	22 M	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	4	7	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
5	40 M	Acute tonsillitis	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.2	1 g × 2	7	14	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
6	27 M	Acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	5	10	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
7	26 M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	1.56	1 g × 2	7	14	ivd	Eradicated	Good	(-)	GOT ↑ (73 → 204 → 154) GPT ↑ (165 → 496 → 503) WBC ↑ (7700 → 10300 → 10700) Lymph. ↑ (47.2 → 72.2 → 58.5)
8	34 M	Acute tonsillitis	<i>S. anginosus</i> ↓ (-)	0.05	0.5 g × 2	6	5.5	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	GPT ↑ (21 → 69)
9	33 M	Acute tonsillitis	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	5	10	iv	Eradicated	Excellent	(-)	
10	35 M	Acute tonsillitis	<i>S. anginosus</i> ↓ (-)	0.1	0.5 g × 2	6	6	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
11	37 F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	0.025	0.5 g × 2	5	5	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	$\gamma$ -GTP ↑ (16 → 49)
12	32 M	Peritonsillitis	<i>S. carnis</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	7	14	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
13	37 M	Peritonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	7	14	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
14	54 M	Peritonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.05	1 g × 2	5	10	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
15	55 F	Peritonsillitis	<i>S. dysgalactiae</i> ↓ (-)	0.1	0.5 g × 2	5	5	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
16	54 M	Peritonsillar abscess	<i>S. anginosus</i> ↓ (-)	0.2	1 g × 2	6	11	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
17	48 M	Peritonsillar abscess	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.025	1 g × 2	7	13	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
18	33 M	Acute pharyngolar- yngitis	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.2	1 g × 2	5	9	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
19	50 F	Epiglottis abscess	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.1	1 g × 2	7	14	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	
20	50 F	Submaxillaritis	<i>S. sanguis</i> <i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.025 0.025	0.5 g × 2	10	9.5	ivd	Eradicated	Excellent	(-)	

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 2. Efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Total (efficacy rate %)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	1	1				1/ 1
Chronic otitis media	1			1		0/ 1
Chronic paranasal sinusitis	1			1		0/ 1
Acute tonsillitis	8	7	1			8/ 8
Peritonsillitis	4	4				4/ 4
Peritonsillar abscess	2	2				2/ 2
Acute pharyngolaryngitis	1	1				1/ 1
Epiglottis abscess	1	1				1/ 1
Submaxillaritis	1	1				1/ 1
Total	20	17	1	2	0	18/20(90.0)

Table 3. Bacteriological effect

Organism	No. of Strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	1		1/ 1
<i>S. pneumoniae</i>	3	3		3/ 3
<i>S. pyogenes</i>	2	2		2/ 2
<i>S. anginosus</i>	3	3		3/ 3
<i>S. carnis</i>	1	1		1/ 1
<i>S. dysgalactiae</i>	1	1		1/ 1
<i>S. intermedius</i>	2	2		2/ 2
<i>S. sanguis</i>	1	1		1/ 1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/ 1
Sub-total	15	15		15/15(100)
<i>M. catarrhalis</i>	4	4		4/ 4
<i>P. rettgeri</i>	1		1	0/ 1
<i>H. influenzae</i>	1	1		1/ 1
Sub-total	6	5	1	5/ 6
Total	21	20	1	20/21(94.1)

1株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株, *Moraxella catarrhalis* 4株, *Providencia rettgeri* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株の計21株中20株が消失した (Table 3)。投与前に検出された前記の菌種のMICは0.025~1.56 µg/mlに分布し、ほとんどは0.1 µg/ml以下であった。

副作用は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は4例で認められ、LDHの上昇1例、GOT、GPT、白血球数およびリンパ球数の増多1例、GPTの上昇1例、γ-GTPの上昇1例が認められた。GOT、GPT、白血球数およびリンパ球数の増多が認められた1例は肝機能障害例であるが本剤投与により異常変動が認められたものである (Table 1)。

CZOPはブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示す注射用セファロスポリン系抗生物質である。今回、我々の臨床成績をみると、20例中著効17例有効1例で有

効率90.0%であり、細菌学的効果も18例で菌の消失が認められており、グラム陽性菌15株は全て消失しており、グラム陰性菌も6株中5株が消失し、本剤の広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を反映する結果であった。

安全性については、全例に副作用を認めなかった。臨床検査値の異常が4例で認められたが、他の抗生物質でも認められる程度のものであった。

以上、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症の治療剤として有用な抗生物質の1つと考えられる。

#### 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) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV.

- Synthesis and antibacterial activity of  $7\beta$ -[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminooacetamido]-3-(condensed-heterocyclicazolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45: 709~720, 1992
- 3) 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
- 4) 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

### A clinical evaluation of cefozopran in the otorhinolaryngological field

Yasuo Harada, Katsuhiro Hirakawa  
and Nobuharu Tagashira

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine  
1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Masuhiko Noda

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross  
and Atomic Bomb Survivor Hospital

Michinori Kurokawa

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Koji Sera, Yutaka Nagasawa

Department of Otorhinolaryngology, Futami Central Hospital

The effectiveness and safety of the new cephem antibiotic, cefozopran (CZOP), for infections in the otorhinolaryngological field were evaluated. CZOP was administered to 20 patients in a daily dose of 0.5~2 g by intravenous injection or drip infusion. Clinical efficacy rate was 90.0 % and as for bacteriological efficacy, the eradication rate was 94.1 % in 20 cases.

No adverse drug reactions were observed in all cases. Abnormal laboratory findings were observed in 4 cases but not presented any particular clinical problems.