薬 物

慢性化膿性中耳炎に対する
Cefoperazone (CPZ) の基礎的臨床的検討

河村 正三・杉田 麟也・藤巻 豊*

田中 幹夫**・内田 利男***・出口 浩****

Pharmacokinetics and Clinical Evaluation of
Cefoperazone (CPZ) in Chronic Suppurative
Otitis Media

Syozo Kawamura, Rinya Sugita and Yutaka Fujimaki

(Juntendo University)

Mikio Tanaka

(Seibo Hospital)

Toshio Uchida

(Matsudo Municipal Hospital)

Koichi Deguchi

(Tokyo Clinical Laboratory Center)

- 1) Two grams of CPZ were administered intravenously in patients with chronic suppurative otitis media. Serum levels of CPZ 60, 90, 120 and 150 min. after injection were 124.22 ± 11.90 (n=8), 106.25 (n=1), 59.38 (n=1) and $71.88 \mu\text{g/ml}$ (n=1), respectively. CPZ levels in the otorrhea fluid 60, 90, 120 and 150 min. after injection were 5.93 ± 2.24 (n=8), 18.5 (n=1), 16.41 ± 5.47 (n=2) and $5.09 \mu\text{g/g}$ (n=1), respectively.
- 2) The clinical efficacy in 7 patients treated with 2 g CPZ for 2 to 9 days was 57.1%. Mild diarrhea in one patient was the only side effect noted.
- 3) The MIC₈₀ for organisms frequently isolated from patients with chronic suppurative otitis media were: *P. aeruginosa* $12.5 \mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. (Indole positive) $6.25 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* $0.78 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $25 \mu\text{g/ml}$.

*順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

**聖母病院耳鼻咽喉科

***松戸市立病院耳鼻咽喉科

****東京総合臨床検査センター

- 4) CPZ was effective in the treatment of chronic suppurative otitis media except when CPZ-resistant organisms were isolated.

は じ め に

Cefoperazone (CPZ) は我国で開発された 7 位側鎖に ジオキソピペラジニルカルボニル基を有する新しいセフェム系抗生物質の注射剤である。

CPZ は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides* sp. などをはじめとするグラム陰性菌, 陽性菌および嫌気性菌に広い抗菌スペクトルを有し, さらに従来のセフェム系抗生物質の多くが無効である *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp, *Enterobacter* sp, *Haemophilus influenzae* などにも強い抗菌力を示す。

CPZ は静注あるいは筋注投与によって高い血中濃度が得られ, 且つ血中半減期が Cefazolin (CEZ) よりも長く, 腎毒性も少ないといわれている¹⁾。

今回, 著者らは, CPZ を慢性化膿性中耳炎の症例に投与し, 耳漏中または中耳粘膜中および血中濃度を測定するとともに臨床効果の検討も行い得たので報告する。

対象および方法

濃度測定の対象には順天堂大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した成人の慢性中耳炎患者のうち, 耳漏量が多く十分量の耳漏を採取できる症例を選んだ。

濃度測定方法は, 受診時に外耳道内および鼓室内の耳漏を可及的に清拭除去し, CPZ を 2 g 静脈内投与して, 一定時間後に直径 6 mm のペーパーディスクを耳内に挿入し, 検体採取を行った。

濃度測定は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とするペーパーディスク法で行い, 培地には D. S. T. agar (oxoid) を用い, 標準曲線

は, 血清では Monitrol I を耳漏および中耳粘膜では 1/15M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

臨床効果検討症例では CPZ 1 日 2 g を 1 回, 2 日～9 日間静脈内投与し, 主要自・他覚症状 (耳痛, 耳漏, 中耳粘膜発赤・腫脹, 発熱) の改善度により効果判定を行った。

さらに耳漏より分離した菌の同定および CPZ に対する薬剤感受性も検討した。

また, 1983 年 3 月～1984 年 5 月の期間における慢性化膿性中耳炎由来株に対する CPZ の MIC 測定を行った。

結 果

1) CPZ の血清中および耳漏中濃度

表一 1, 図一 1 には慢性中耳炎 9 症例における血清中, 耳漏中, 中耳粘膜中の CPZ の濃度を一覽にて示した。また, 急性中耳炎の 1 症例を参考までに加えた。

CPZ 2 g 静注投与 60 分後の値は 8 例で測定し, 血清中濃度は $124.22 \pm 11.90 \mu\text{g/ml}$ で, 耳漏中濃度は $5.93 \pm 2.24 \mu\text{g/g}$ であった。90 分値は 1 例にのみ測定を行い, 血清中濃度 $106.25 \mu\text{g/}$

ml, 耳漏中濃度 $18.75 \mu\text{g/g}$ であった。120 分値は血清中濃度を 1 例で測定し, $59.38 \mu\text{g/ml}$, 耳漏中濃度は 2 例で測定し $16.41 \pm 5.47 \mu\text{g/g}$ であった。150 分値は 1 例にのみ測定し血清中濃度は $71.88 \mu\text{g/ml}$, 耳漏中濃度 $5.09 \mu\text{g/g}$ であった。また, 4 症例について, 投与翌日来院時 (19～24 時間後) の耳漏中濃度を測定し平均 $2.06 \pm 1.14 \mu\text{g/g}$ であった。

中耳粘膜内濃度を慢性中耳炎手術時に採取し

表一

症例 No.	症 例	疾患名	用法・用量	重症度	検 体	時 間 (min)					翌 日
						40	60	90	120	150	
1	54才 ♂	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	中等症	血清 耳漏		137.5 2.74				0.2< (翌日)
2	66才 ♂	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	重 症	血清 耳漏		150.0 0.59				
3	62才 ♀	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	中等症	血清 耳漏			106.25 18.75		71.88 5.09	4.89 (22h)
4	31才 ♂	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	中等症	血清 耳漏		68.75 14.07		59.38 10.94		
5	71才 ♂	慢性中耳炎	2 g i. v.	軽 症	血清 (左) 耳漏 (右)		125.0 0.69 5.2				2.93 (19h)
6	33才 ♀	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	重 症	血清 耳漏		112.5 5.48				0.2< (24h)
7	75才 ♂	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	中等症	血清 耳漏		100.0 17.19		21.88		
8	59才 ♀	慢性中耳炎 急性増悪	2 g i. v.	中等症	血清 耳漏		181.25 1.37				
9	43才 ♀	慢性中耳炎 鼓室形成術 I型	2 g i. v.		血清 中耳粘膜	150.0 93.8*					
10	29才 ♂	急性中耳炎 外耳炎	2 g i. v.	重 症	血清 耳漏		118.75 12.5*	16.41*			

($\mu\text{g/ml}$ or g)Mean $\pm$ S E (*印を除く)

2 g i. v.

血清

124.22 $\pm$ 11.90 106.25 59.38 71.88 —
(n=8) (n=1) (n=1) (n=1)

耳漏

5.93 $\pm$ 2.24 18.75 16.41 $\pm$ 5.47 5.09 2.06 $\pm$ 1.14
(n=8) (n=1) (n=2) (n=1) (n=4)耳漏/血清 $\times$ 100 (%)

4.77 17.65 27.64 7.08 —

た粘膜にて、1例にて測定した。CPZ 2g 静注40分後の中耳粘膜内濃度は93.8 $\mu\text{g/g}$ であり、この時の血清中濃度は150.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、1例の急性中耳炎症例(症例10)の投与後60分、90分の耳漏中濃度はそれぞれ12.5, 16.41 $\mu\text{g/g}$ であり、慢性中耳炎症例とはほぼ同様の値を示した。

2) 臨床成績

表一2に臨床成績を検討をし得た慢性中耳炎7例および急性中耳炎2例について症例一覧を示した。慢性中耳炎7例中著効3例、有効1例、やや有効1例、無効2例であり、有効率は57.1%であった。無効例2例からの分離菌はそれぞれ *P. aeruginosa*, *S. aureus* であった。

図1 CPZの血清中および耳漏中濃度

急性中耳炎2例に対しては著効1例で、1例は無効（分離菌 *S. aureus*）であった。

3) 細菌学的成績および慢性中耳炎分離菌のCPZに対する感受性について

今回の慢性中耳炎7例から分離された菌は8株で、*S. aureus* 4株、*P. aeruginosa* 3株、*Corynebacterium* 1株であり、これらの菌に対するCPZのMICを接種菌量 10^6 CFU/ml

と 10^8 CFU/mlの場合で測定し、表-2に示した。CPZの投与により8株中4株が消失した。

また、今回の検討とほぼ同時期の1983年2月から1984年5月までの期間に東京総合臨床検査センター研究部にて慢性化膿性中耳炎よりの分離菌に対する接種菌量 10^6 CFU/mlでのCPZのMICを測定した結果を表-3に示した。

*S. aureus*では40株の約半数に対し CPZ の MIC は3.13および6.25 μ g/mlであるが, 100および>100 μ g/mlという耐性株も存在し, MIC₈₀は25 μ g/mlであった. *P. mirabilis*では7株中6株に対し, CPZ の MIC は0.78 μ g/ml以下であった. *Proteus* sp. (indole positive)ではCPZのMICは $\leq$ 0.1 μ g/mlより6.25 μ g/mlまでの範囲に分布し, 13株中1株のみ25 μ g/mlを示した. Other glucose fermentative GNRでは, CPZのMICは0.78 μ g/mlより6.25 μ g/mlに分布し, MIC₈₀は3.13 μ g/mlであった. *P. aeruginosa*では40株中半数は1.56および3.13 μ g/mlに集中したが, 0.78 μ g/mlより>100 μ g/mlまでに分布し, MIC₈₀は12.5 μ g/ml

考

慢性中耳炎の治療には, 保存的治療と手術的治療とがある. 最近の抗生剤の進歩により保存的治療の効果は良好となってきていると考えるが, 耳浴や経口抗生剤の投与のみでは十分な治療効果が得られない症例を日常の臨床にて経験することは少なくない.

感染症の治療では, 病巣へ薬剤が十分移行することが必要条件となり, 今回の検討の主目的の一つはここに在った. 表-1, 図-1に示したように CPZ 静注後, 90分の耳漏中 CPZ 濃度は18.75 μ g/gであり, これは血中濃度の17.7%であり, 静注後120分での耳漏中濃度16.41 μ g/gは血中濃度の27.6%である.

著者ら²⁾が最近報告した他のセフェム剤でのモルモットを用いた中耳粘膜内濃度の研究では血中濃度半減期に比し, 中耳粘膜中濃度半減期は長く, 投与後2~3時間をすぎると中耳粘膜中濃度は血中濃度を越える.

他のセフェム系での中耳粘膜中濃度の持続が良好な傾向と併せ, 今回 CPZ を慢性中耳炎症例に投与し, 高い耳漏中濃度を得ることが出来, さらに投与翌日においても4例の平均で2.06 $\pm$ 1.14 μ g/gの耳漏中濃度が検出していることは, CPZ が中耳組織中に比較的長時間残

であった. Other NF GNRでは, CPZのMICは0.39より50 μ g/mlに分布し MIC₈₀は12.5 μ g/mlであった. Anaerobes に対する CPZ の MIC は1株をのぞき 0.39 μ g/ml以下であった.

4) 副作用

慢性中耳炎, 急性中耳炎患者で組織中濃度のみを測定した4例も含め, 全13症例において1症例(N_o8)にのみ下痢を認めた. 程度は軽度であり特に治療の必要はなく継続投与可能であった.

他に, 副作用, および臨床検査値異常は認められなかった.

按

存するものと考えられ, 治療上意義深いものと考えられる.

また, 表-1に参考として示されている急性中耳炎症例の耳漏中濃度は60分値で12.5 μ g/g, 120分値で16.41 μ g/gであり, 慢性中耳炎症例とはほぼ同じような値を示している.

杉田³⁾の報告によると, 慢性中耳炎の検出菌は成人では, *S. aureus* 29%, *P. aeruginosa* 14%, *P. mirabilis* 11%, *P. inconstans* 7%などである.

小児では⁴⁾, *S. aureus* 21.8%, *P. aeruginosa* 12.6%, *P. inconstans* 12.6%, *P. mirabilis* 11.5%が主なものであり, また急性化膿性中耳炎の主たる検出菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の検出率は3.4%であった.

臨床経過と検出菌との関係では, 急性増悪期は *S. aureus* が多く, 経過が長くなると *Proteus* 属が多くなる³⁾.

臨床細菌学的成績を組織内濃度との関連で考按すると, CPZ 2g 静注後の耳漏濃度は1時間で平均5.9 μ g/g, 1.5時間で18.75 μ g/g, 2時間で平均16.41 μ g/gであり, この投与量で慢性中耳炎の治療効果を得るためには検出菌に対す

る CPZ の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であることが必要条件であると思われる。表-3 に示した各菌種に対する CPZ の MIC_{80} をみると、*P. mirabilis* $0.78\mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. (Indole positive) $6.25\mu\text{g/ml}$, Other glucose fermentative GNR $3.13\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $12.5\mu\text{g/ml}$, Other NF GNR $12.5\mu\text{g/ml}$, Anaerobes $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、いずれも $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下である。*S. aureus* については MIC は $25\mu\text{g/ml}$ と $12.5\mu\text{g/ml}$ を 1 管上回るが、これは、MIC が $100\mu\text{g/ml}$, $>100\mu\text{g/ml}$ といった高度耐性株が存在するためであり、こうした菌株をのぞくと MIC 3.13 および $6.25\mu\text{g/ml}$ の株が多く、 MIC_{70} は $12.5\mu\text{g/ml}$ である。

臨床効果を検討した 7 例中 2 例が無効例であったが、そのうち 1 例は *S. aureus* 検出例で、この菌株に対する CPZ の MIC は接種菌量 10^6

CFU/ml と 10^8 CFU/ml で各々 12.5 , $50\mu\text{g/ml}$ であり、他の 1 例は *P. aeruginosa* 検出例で CPZ の MIC は 10^6 CFU/ml で $12.5\mu\text{g/ml}$, 10^8 CFU/ml では $50\mu\text{g/ml}$ であった。いずれも CPZ に対し耐性を示す菌による症例であった。

また、急性中耳炎で無効の 1 例は *S. aureus* が検出された例で、本菌株に対する CPZ の MIC は $100\mu\text{g/ml}$ であった。

CPZ の慢性中耳炎に対する有効率は河村⁵⁾の報告では 64%, 三辺ら⁶⁾の報告では 75% である。

今回、著者らが臨床効果を検討した慢性中耳炎の 7 症例のうち既にペニシリン系あるいはセフェム系の内服投与で無効であった難治症例が 4 例含まれていることを勘案すると有効率 57.1% の成績は満足すべきものであると考える。

ま と め

慢性化膿性中耳炎に対する Cefoperazone の有用性を基礎的、臨床的に検討した。

(1) CPZ 2g 静注後の血清中および耳漏中濃度は、60分：血清 $124.22 \pm 11.90\mu\text{g/ml}$, 耳漏 $5.93 \pm 2.24\mu\text{g/g}$, 90分：血清 $106.25\mu\text{g/ml}$, 耳漏 $18.75\mu\text{g/g}$, 120分：血清 $59.38\mu\text{g/ml}$, 耳漏 $16.41 \pm 5.47\mu\text{g/g}$, 150分：血清 $71.88\mu\text{g/ml}$, 耳漏 $5.09\mu\text{g/g}$ であった。

(2) CPZ を 1 日、2g $\times$ 1 回静注投与し慢性化膿性中耳炎 7 例を治療したが、有効率は 57.1% であった。副作用は 1 例に下痢がみられたが軽度であった。

(3) CPZ の慢性化膿性中耳炎よりの分離頻度が高い主な菌に対する MIC_{80} は *P. aeruginosa* $12.5\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* $0.78\mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. (indole positive) $6.25\mu\text{g/ml}$, Other glucose fermentative GNR $3.13\mu\text{g/ml}$, Other NF GNR $12.5\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $25\mu\text{g/ml}$ であり、*S. aureus* の MIC_{70} は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。

(4) 今回検討した症例は比較的難治性と思われる症例が多く占めたが、CPZ は耐性菌検出を除き有効であった。

参 考 文 献

- 1) 新薬シンポジウム 1, T-1551, 第22回日本化学療法学会総会, June 7~9, 福岡, 1979.
- 2) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 堀川治久: モルモット急性中耳炎モデルを用いた中耳粘膜への抗生剤の移行の研究, 日耳鼻感染症会誌 2: 79~82, 1983.
- 3) 杉田麟也: 慢性中耳炎の細菌学的研究, 日耳鼻 80: 37~49, 1977.
- 4) 杉田麟也: 小児の慢性中耳炎の処置, 耳鼻臨床 75: 435~438, 1982.
- 5) 河村正三: 耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone の臨床使用成績, Jpn J Antibiot 33: 1313~1317, 1980.
- 6) 三辺武右衛門, 他: 耳鼻咽喉感染症に対する Ce-

foperazone (T-1551) の基礎的ならびに臨床的
検討. Chemotherapy 28: 870~878, 1980.

原稿到着: 昭和59年10月29日 急載
別刷請求先: 河村正三
〒113 東京都文京区本郷3-1-3
順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室